

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

*На правах рукописи*



Волкова Инна Владимировна

**Фотобиоакустический комплекс лечения детей с вегетативной дисфункцией,  
часто болеющих рекуррентными инфекциями**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная  
физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Куликова Наталья Геннадьевна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Современные представления о вегетативной и иммунной системах у детей ..17	
1.1.1. Роль вегетативных расстройств в формировании респираторных заболеваний.....	17
1.1.2. Роль иммунного статуса в формировании респираторных заболеваний .....	26
1.2. Применение лазерной терапии у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих респираторными инфекциями .....	32
1.3. Применение биоакустических методов у детей с вегетативными расстройствами, часто болеющих рекуррентными инфекциями .....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	47
2.1. Клиническая характеристика пациентов .....	47
2.2. Методы исследования.....	50
2.3. Методы лечения .....	54
2.3.1. Лазерное моновоздействие на проекцию кубитальной вены и на проекцию зоны тимуса.....	54
2.3.2. Биоакустическое моновоздействие с биологической обратной связью .....	55
2.3.3. Фотобиоакустический комплекс .....	57
2.4. Методы статистической обработки.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНО – ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ .....	59
3.1. Клиническая картина, состояние вегетативного статуса детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями .....	59

3.1.1. Клиническая картина, состояние вегетативного статуса детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями после лечения.....	68
3.2. Иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями.....	77
3.2.1. Иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями после лечения .....	81
3.3. Частота обострений очагов хронической инфекции у детей, с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями до и после лечения .....	88
ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОБИОАКУСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА, ЛАЗЕРНОГО И БИОАКУСТИЧЕСКОГО МОНОВОЗДЕЙСТВИЙ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПО ДАННЫМ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	
4.1. Предикторы клинической эффективности .....	92
4.2. Отдалённые результаты исследования через 6 месяцев .....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	108
ВЫВОДЫ .....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	156

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Актуальным направлением в современной физиотерапии является совершенствование методов лечения с целью повышения их эффективности и безопасности для детей и подростков [5, 97, 226].

Вегетативная дисфункция занимает ведущее место в структуре заболеваний нервной системы детского и подросткового возраста. Актуальность и социальная значимость проблемы лечения детей с вегетативной дисфункцией обусловлена значительной распространённостью и высоким риском трансформации в хронические заболевания различных органов и систем. По данным многочисленных исследований частота встречаемости дисфункции вегетативной нервной системы у школьников составляет 40 – 60% [26, 48, 124, 227].

Низкие показатели здоровья и неуклонный подъём респираторно-вирусной заболеваемости у детей и подростков, обусловили повышение государственного контроля и приоритет профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости детей [5, 9, 25, 35, 42, 56, 199, 217].

Накопленный клинический опыт позволяет сделать вывод, что лекарственные методы лечения детей с вегетативной дисфункцией, недостаточно эффективны, а в условиях персистенции инфекционных агентов, их применение может провоцировать формирование нежелательных, в том числе и аллергических реакций, что значительно снижает качество жизни и эффективность проводимого лечения [5, 42, 46, 73, 82]. При этом в последние годы в педиатрической практике все шире применяются инновационные техники нелекарственной терапии, которые, с одной стороны обеспечивают профилактику рекуррентных инфекционных заболеваний, а с другой стороны, направлены на формирование высоких адаптационных и саногенных механизмов регуляции у детей [32, 36, 39, 68, 88, 129, 141, 203, 204]. Следует отметить, что профилактические мероприятия, включающие реабилитационные технологии (лечебная физкультура, водные

процедуры и закаливание, физиотерапия, остеопатические и массажные приёмы), разработаны для детей и подростков, с целью уменьшения медикаментозного воздействия и предотвращения появления или уменьшения аллергических реакций [36, 44, 73, 83, 129, 130, 144, 149, 179, 206, 240]. При всем разнообразии применяемых физиотерапевтических подходов результаты остаются недостаточно удовлетворительными [25, 39, 91, 102, 113, 160, 217]. Методы физиотерапии, основанные на биоуправлении с обратной связью, являются весьма эффективными, поскольку позволяют организму самостоятельно регулировать свои физиологические процессы [2, 57, 164, 168, 195, 208].

В связи с наблюдающимся увеличением числа детей с вегетативной дисфункцией, повышением уровня острой респираторной заболеваемости, профилактика и лечение таких пациентов выходит на уровень медико-социальной проблемы [25, 39, 217].

Цель лечения и реабилитации детей с вегетативной дисфункцией, склонных к частым инфекциям, заключается в том числе, в повышении их устойчивости к возбудителям болезней. Для этого проводится коррекция иммунной системы и устранение причин, вызывающих вегетативные нарушения. Новая методика лечения детей с вегетативной дисфункцией, склонных к частым простудным заболеваниям, включающая фотобиоакустические технологии регуляции вегетативными и иммунными показателями физиологической защиты, позволяет не только снизить количество принимаемых детьми лекарственных средств, но и снизить показатели респираторной заболеваемости, улучшить вегетативное обеспечение у детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями [88, 121, 125, 152].

Применение комплексного физиотерапевтического лечения обеспечивает повышение эффективности лечения детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными инфекционными заболеваниями, поскольку формирует биобаланс в симпатических центрах нервной регуляции и корригирует Т-лимфатическое звено гуморального иммунитета, совершенствуя адаптационные и саногенные резервы [20, 73, 125, 142].

Таким образом, высокая распространённость вегетативных расстройств у детей, увеличение респираторной заболеваемости детей, противоречивые взгляды специалистов на формирование комплексных лечебно – реабилитационных программ и недостаточно удовлетворительные результаты лечения, обуславливают актуальность рассматриваемой проблемы.

### **Степень разработанности темы исследования**

В научной литературе на сегодняшний день имеются отдельные исследования, посвящённые иммунным нарушениям при вегетативной дистонии у часто болеющих детей, но работ, которые напрямую рассматривают сочетание этих состояний, немного. Данные о дисбалансе маркеров лимфоцитов CD3, CD4, CD8<sup>+</sup> в таких случаях фрагментарны и требуют дальнейшего изучения.

Можно предположить, что у детей с сочетанием вегетативной дистонии и частых ОРВИ могут наблюдаться более выраженные нарушения в иммунной системе, чем при каждом из состояний в отдельности. Дисбаланс вегетативной регуляции может усугублять иммунные расстройства, а хронические инфекционные нагрузки – усиливать вегетативные нарушения. Однако прямых доказательств этой гипотезы в доступных источниках не найдено.

Согласно современным клиническим рекомендациям у детей, с вегетативной дисфункцией применяют ограниченный перечень лекарственных препаратов, как по причине их невысокой эффективности, так и в связи с их невысокой доказательной обоснованностью [39, 89].

С другой стороны, в настоящее время отсутствует систематизированная информация, основанная на клиническом опыте, о том, насколько эффективны современные инновационные реабилитационные комплексы для детей, страдающих и часто болеющих острыми респираторными инфекциями [10, 32, 51, 224].

Важно подчеркнуть то, что физиотерапия в педиатрии отличается крайне низким уровнем противопоказаний, что делает её доступным инструментом в

детской практике. В то же время низкая фармакологическая нагрузка, доступность аппаратного обеспечения и возможность выполнения таких процедур, практически в любых условиях лечебно – профилактических учреждений системы здравоохранения, усиливают значимость проблемы [15, 32, 39, 91, 151].

Современные отечественные и зарубежные публикации убедительно свидетельствуют о том, что восстановительные, в том числе лазерные технологии, успешно применяются в детской практике на протяжении длительного времени [95, 121, 151]. Многие из них широко адаптированы для детей различного возраста. К таким технологиям, несомненно, можно отнести биоуправляемую лазерную терапию с биологической обратной связью (БОС). При этом лазерное излучение ( $\lambda=0,8-0,9$  мкм) при воздействии на корпоральные точки и надкубитально-надвенные зоны, лазеропунктурные методики и биоакустические технологии ранее предлагали специалисты, которые работали с кардиологическими пациентами, с пациентами с патологией опорно – двигательного аппарата [67, 125].

Последнее поколение физиотерапевтических аппаратов, опираясь на передовые отечественные разработки в информатике, электронике и радиотехнике позволяет максимально раскрыть потенциал современных инноваций. Интеграция режима БОС значительно повышает их эффективность, что создаёт предпосылки для более широкого применения этих методик в оздоровлении детей с разнообразными категориями и патологиями [2, 57, 165, 238]. В фокусе исследования находятся методики фотодинамического воздействия, ввиду их установленной корреляции с изменениями в когнитивном функционировании, вегетативной регуляции и иммунном статусе [2, 88, 152].

В связи с этим изыскание новых путей коррекции вегетативного и иммунного статуса у часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями детей, с синдромом вегетативной дистонии, отвечает приоритетам научной и практической медицины.

## Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать комплексную программу применения фотобиоакустического комплекса при лечении детей, часто болеющих рекуррентными инфекциями с учётом возраста и вегетативного обеспечения, с улучшением результатов лечения и реабилитации.

Задачи исследования:

1. Оценить вегетативный и иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, по клинико - функциональным и физиологическим показателям.

2. Разработать фотобиоакустический комплекс, включающий низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса, и биоакустическое воздействие с биологической обратной связью, у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями.

3. Оценить эффективность биоакустического и лазерного моновоздействий и сравнить с результатами разработанного фотобиоакустического комплекса лечения детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, непосредственно после курсового лечения.

4. Выявить предикторы эффективности разработанного фотобиоакустического комплекса с учётом клинических жалоб, возрастных особенностей, вегетативных и иммунных сдвигов у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями.

5. Провести сравнительный анализ эффективности разработанного фотобиоакустического комплекса, биоакустического и лазерного моновоздействий у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, в отдалённом периоде.

## Научная новизна

Разработана комплексная программа лечения детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, путём применения фотобиоакустического комплекса.

Сравнительный анализ показал, что у детей с вегетативной дисфункцией и склонностью к рекуррентным инфекциям выявлены специфические особенности вегетативного обеспечения, отличающие их от детей, без данных проблем: повышенный индекс Кердо, изменения индекса Баевского-Парина и индекса Хильдебрандта, вегетативная напряженность, повышенная симпатическая активность нервной регуляции.

Выявлено, что у мальчиков 10 – 12 лет с симпатикотонией наиболее высоки риски формирования очагов хронической инфекции после перенесённых острых респираторно-рекуррентных заболеваний, что обусловлено активным участием маркеров субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови ( $CD3^+CD4^+/CD8^+$ ), являющихся мишенями вегетативного напряжения.

Впервые выявлена высокая зависимость между вегетативными индексами (Кердо, Баевского-Парина, Хильдебрандта) и иммунным статусом детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями. Доказано, что помимо вегетативных особенностей, пола и возраста ребёнка, на эффективность лечения влияет состояние его иммунной системы, в частности, уровень Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), а также уровень IgG. Дети с вегетативной дисфункцией особенно уязвимы к острым респираторным инфекциям, которые у них склонны затягиваться и осложняться развитием хронических заболеваний ЛОР-органов (тонзиллит, фарингит, ринит и др.).

Установлена роль возрастнo-половых особенностей и типов вегетативного обеспечения в пато- и саногенезе вегетативных дисфункций у детей, часто болеющих рекуррентными инфекциями. Впервые отмечена клиническая картина у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными заболеваниями, отмечены вегетативно-иммунные показатели и возрастнo-половые

особенности в формировании предикторов клинической эффективности разработанного фотобиоакустического комплекса.

Доказано, что биопотенциалы низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения (НИЛИ) и биоакустического воздействия с биологической обратной связью (БОС) в комплексе обеспечивают активацию саногенетических и патогенетических звеньев, а также вызывают вегетативные и иммунные сдвиги. Методом математического анализа установлено, что механизм действия фотобиоакустического комплекса затрагивает потенциальные биологические мишени, в частности субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови, повреждённых в результате сдвигов гомеостатического регулирования во всех органах и системах организма, поскольку их функционирование нарушено в результате активации гормонально-метаболических реакций, более выраженных при симпатикотонии.

Полученные данные позволяют акцентировать внимание на повышенной цитокиновой активности  $CD4^+$  на фоне снижения уровней субпопуляций  $CD8^+$ , участвующих в формировании физиологических соотношений между  $CD4^+/CD8^+$ , что может использоваться в динамической оценке эффективности разработанной методики физиотерапии.

Показано положительное влияние разработанного комплекса не только на иммунорегуляторные системы функционирования, но и на клиническую картину заболевания у детей с вегетативными расстройствами. В ходе исследования удалось представить статистический анализ коррекции клинических жалоб, прежде всего, у детей при симпатикотонии, что оказалось более выраженным, чем у детей при ваготоническом или эйтоническом типе регуляции.

Доказано, что применение моновоздействий НИЛИ у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, в меньшей степени, чем фотобиоакустический комплекс улучшает показатели гуморально-клеточного иммунитета с сохранением клинических эффектов через 6 месяцев.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Работа вносит вклад в углубление понимания того, как влияют вегетативные сдвиги на частоту острых рекуррентных инфекций и связанных с ними осложнений у детей, часто болеющих рекуррентными инфекциями.

Проведённые исследования предоставили новые научные данные о клинических проявлениях, об иммунном гомеостазе, о вегетативном тоне и характере течения вегетативных расстройств у детей с разным типом вегетативной регуляции. Полученные данные обеспечивают основу для более детального диагностирования и подтверждения патологических состояний вегетативной нервной системы, а так же обогащают теоретическую базу педиатрии и неврологии.

Представлены инновационные физиотерапевтические протоколы, направленные на коррекцию вегетативной дисфункции и снижение частоты острых рекуррентных инфекционных заболеваний в педиатрической популяции (7-12 лет), которые позволяют улучшить показатели здоровья, отражающиеся в клинической картине вегетативных расстройств (снижение уровня жалоб на 55%), а так же позволяют снизить частоту респираторных заболеваний на 52,8% и развитие связанных с ними осложнений.

В отдалённом периоде после применения фотобиоакустического комплекса, как и после курсового лазерного моновоздействия, отмечены более выраженные коррекции исходных гуморальных и клеточных сдвигов, что не было установлено после биоакустического моновоздействия.

Предложенный алгоритм применения физиотерапии позволяет врачу дифференцировано подобрать метод лечения в зависимости от возраста и исходного вегетативного статуса ребёнка с вегетативной дисфункцией, часто болеющего острыми рекуррентными инфекциями.

Анализ эффективности предложенного комплекса лечения позволяет систематизировать данные о влиянии немедикаментозных методов на вегетативные нарушения и частоту инфекций.

## **Методология и методы исследования**

Проведено открытое плацебо-рандомизированное, проспективное, сравнительное и контролируемое исследование, что соответствует уровню доказательности В.

Оценка состояния пациентов проводилась путём всестороннего клинического обследования, которое охватывало: уточнение жалоб, сбор анамнеза (как текущего заболевания, так и общего анамнеза жизни), проведение общего физикального осмотра, измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также анализ заключений, полученных от врачей-специалистов, оценку иммунного статуса количественным иммуноферментным методом по методике Манчини в модификации Е.В. Чернохвостовой, анализ данных кардиоинтервалографии, оценку вегетативного статуса (индексы Кердо, Хильдебрандта, Баевского-Парина). Проведённые лабораторные исследования позволили получить сравнительные показатели основных серий Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, изучить иммунорегуляторный индекс (ИРИ), связь между циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК) и вегетативно-иммунным статусом. Используемое оборудование имело сертификат соответствия, свидетельство о государственной регистрации. Реабилитационные методики носили неинвазивный характер.

Анализ результатов проводился с применением программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

## **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведён анализ литературных источников, самостоятельно разработана программа, определена цель и задачи исследования. Все пациенты обследовались и наблюдались автором лично с оценкой эффективности использованных методов лечения, выполненных автором лично. Автор участвовал в клинико-биохимической и инструментальной оценке

состояния вегетативного и иммунного статуса детей, в составлении плана лечения, в проведении и оценке эффективности лечения в отдалённом исследовании. На основе статистического анализа эмпирических данных были разработаны научные положения, подлежащие защите, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации. Результаты исследования представлены в виде научных публикаций, диссертации и автореферата, а также успешно интегрированы в клиническую и педагогическую практику.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Вегетативно-иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих респираторными рекуррентными инфекциями, характеризуется симпатикотонией, высокими индексами вегетативного напряжения и сдвигом со стороны иммуноглобулинов, цитокинов ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ).

2. Фотобиоакустический комплекс, включающий низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса при одновременном биоакустическом воздействии с биологической обратной связью, обеспечивает положительное влияние на центральные механизмы регуляции у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, что способствует снижению активности симпатикотонии и восприимчивости к респираторным инфекциям.

3. Низкоинтенсивное инфракрасное лазерное моновоздействие на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса позволяет повысить иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, что более выражено к 6-му месяцу отдалённого периода наблюдения.

4. Биоакустическое моновоздействие с биологической обратной связью, обеспечивает высокоэффективную вегетативную коррекцию у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, независимо от типа исходного вегетативного статуса.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, а именно пунктам: 1. разработка теории и методологии восстановительной медицины, спортивной медицины и лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии как направления в медицине, ориентированного на создание системы применения преимущественно немедикаментозных технологий и для профилактики распространённых инфекционных заболеваний; 2. изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов для повышения адаптационных саногенных резервов у детей.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Полученные результаты обладают высокой степенью достоверности благодаря использованию репрезентативного объёма выборки исследованных и пролеченных детей, с анализом первичной документации, с оценкой вегетативного и иммунного статуса, с применением легко воспроизводимых методик физиотерапии на российском оборудовании, а также на обработке полученных данных с помощью математического анализа и методов вариационной статистики. Представленные к защите положения, выводы и практические рекомендации сформированы на основе комплексного анализа данных клинических и статистических исследований, включающего как первичные результаты, так и отдалённые (через 6 месяцев) эффекты.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на: XIX Национальной конференции с международным участием «Россия: тенденции и перспективы развития» (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической конференции «Организация образовательной среды для часто и длительно

болеющих детей: опыт регионов РФ» (Москва, 2021); Научно-практической конференции РУДН «Медицинская образовательная неделя: Наука и практика - 2018» (Москва, 2018); XXIII всероссийском форуме «Здравница, 2024» (Ярославль, 2024).

Результаты исследования используются в деятельности кафедры физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы; кафедры акушерства, гинекологии и педиатрии ЧУ ОО ВО «Медицинский университет «Реавиз».

Предложения по совершенствованию применяемых методов физиотерапии при лечении детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями внедрены в профилактическую и лечебно-реабилитационную деятельность ГБУЗ «ДГП №86 ДЗМ», ГБУЗ «ДГП №30 ДЗМ», ГУЗ «Детская поликлиника №1» г. Волгоград.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; в том числе 3 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 4 иные статьи. Разработана «Программа фотобиоакустического лечения вегетативных расстройств у детей, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями» Свидетельство №2024686856 от 14.11.2024 г. Разработан веб-сайт <https://www.bioacoustic-pediatr.ru>

## **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертации изложены на 156 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, четырёх глав собственных исследований и обсуждений результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 160 отечественных и 91 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 25 таблицами.

## **Благодарности**

Выражаю благодарность научному руководителю за оказанное содействие и помощь в проведении исследования заведующему кафедрой физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, доктору медицинских наук, профессору Куликовой Наталье Геннадьевне.

Отдельно хочу выразить слова благодарности д.м.н., профессору кафедры физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы Аль-Замиль Мустафе Халиловичу, коллективу ГБУЗ «ДГП №86 ДЗМ», сотрудникам ООО «СинКор».

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Современные представления о вегетативной и иммунной системах у детей**

### **1.1.1. Роль вегетативных расстройств в формировании респираторных заболеваний**

Доказано позитивное влияние физиотерапевтических факторов на функциональные расстройства, метаболические и иммунные процессы, участвующие в интеграции физиологических систем гомеостатического и вегетативно-иммунного регулирования [15, 17, 141, 160, 163, 179]. По мнению авторов, физиотерапевтические методы амбулаторно-поликлинического звена первичной системы здравоохранения, в санаторных, в реабилитационных и оздоровительных центрах - одно из перспективных направлений для лечения детей с вегетативной дисфункцией нервной системы (ВДНС), поскольку направлены на нормализацию центров вегетативной регуляции. В структуру реабилитации так же входят: нормализация образа жизни (режим сна и питания, чередование умственной и физической активности, формирование психологического комфорта, закаливание), организация мероприятий, направленных на устранение или снижение активности гипоталамических центров (дыхательная гимнастика, методы акупунктуры, массаж, лазеропунктурное воздействие на зоны активного вегетативного обеспечения, ингаляционные процедуры, УФО-терапия очагов инфекций в носоглотке, др.) [6, 15, 25, 26, 51, 179, 239].

Проведен аналитический обзор литературных данных последних лет по проблеме ВДНС у детей. Частота встречаемости ВДНС у детей в России, начиная с пубертатного периода и, обращающихся за помощью в поликлинику, колеблется

по одним данным в диапазоне 80% [38], по другим данным от 25% до 90% [26, 48, 53, 124, 213, 245]. В ранее представленных литературных источниках скрывается много терминов, имеющих отношение к ВДНС [6, 24, 38, 48]. Клиническое понятие вегето-сосудистой дистонии берет свои корни в работах начала XX века, а именно в исследованиях Н. Eppinger'а и L. Hess'а (1910), описавших синдром ваготонии и Da Costa (1871) - синдром «раздражённого сердца» [24, 26, 124]. ВДНС встречается у городских школьников 7-8 лет, которые отличаются повышенной склонностью к аллергическим реакциям, часто болеют респираторными и вирусными инфекциями, и в целом имеют низкие показатели здоровья [5, 9, 12, 36, 85, 101, 124, 132]. Это свидетельствует о высокой значимости исследования, нацеленного на улучшение их самочувствия [51, 134]. Лечение детей с вегетативными расстройствами, несмотря на их распространённость, представляет собой сложную задачу и в плане определения профильного специалиста: педиатр, невролог, кардиолог, эндокринолог и другие врачи – все они могут быть вовлечены, но единого подхода нет. Согласно данным ряда исследований установлено, что вегетативные расстройства являются наиболее частой причиной обращений детей к врачам педиатрам, что нередко приводит к использованию необоснованного числа диагностических методов исследования и назначений недостаточно эффективного медикаментозного лечения [1, 53, 66, 72, 213]. В связи с этим, имеет место нерациональное расходование имеющихся ресурсов здравоохранения, в том числе финансовых, по причине того, что помощь детям с ВДНС оказывают врачи, не имеющие достаточных компетенций в области диагностики и терапии данного состояния, что может спровоцировать переход ВДНС в хронические формы вегетативных расстройств [5, 26, 115, 124]. Следует отметить, что значительная доля педиатров, проводя поверхностный опрос и осмотр детей, устанавливают данный диагноз практически каждому ребёнку, назначая седативные, ноотропные, метаболические препараты [5, 10, 36, 138, 224]. Немало врачей педиатров, скептически относящихся к диагнозу ВДНС и, не считающих его заболеванием [48, 213]. Однако большинство проведённых ранее исследований свидетельствуют о том, что наиболее часто диагноз ВДНС у детей, устанавливает врач невролог

первичного звена системы здравоохранения, определяя его в виде задержки созревания нервно-гуморальной регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе [5, 48, 246]. Исходя из этого, возникает проблема ВДНС в детском возрасте, как одной из важнейших в современной медицине, поскольку, с одной стороны, связана с пересмотром нозологий нейроциркуляторной и вегето-сосудистой дистонии и, отнесением её к классу «Болезней нервной системы» (G90, Международная классификация болезней 10-го пересмотра) а, с другой стороны, возникает проблема подходов в лечении [26, 98, 124, 143, 160].

В настоящее время, согласно МКБ-10, вегетативная дисфункция рассматривается как отдельная нозологическая единица в двух разделах: неврологическом и психиатрическом. Неврологический шифр G90 «Расстройства ВНС». В детской неврологической практике используются коды: G90.8 «Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы», G90.9 «Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточнённое». К соматоформным вегетативным расстройствам отнесены следующие подгруппы: «Соматизированное расстройство» F45.0; «Недифференцированное соматоформное расстройство» F45.1; «Ипохондрическое расстройство» F45.2; «Вегетативная дисфункция» F45.3; «Хроническое соматоформное болевое расстройство» F45.4; «Другие соматоформные расстройства» F45.8; «Соматоформное расстройство, неуточнённое» F45.9 [92].

Термин «соматоформный» используется в настоящее время вместо ранее применяемого «психосоматический». При постановке данного диагноза рекомендовано учитывать наличие патологических симптомов, напоминающих соматическое заболевание, в отсутствие признаков морфологических нарушений по результатам обследований со стороны органов и систем (при этом могут отмечаться неспецифические функциональные расстройства), а также преобладание в клинической картине тревожных или депрессивных проявлений над вегетативными [24, 26, 124, 136, 168, 213]. Отмечено отсутствие четкой определенности дифференциально-диагностических критериев рубрик G90.8, G90.9 и F45.3, что приводит к отсутствию ясного лечебного алгоритма и может

оказывать негативное влияние на качество оказания медицинской помощи. Результаты крупного исследования показали, что у 75,8% пациентов с СВД определялся синдром психологического дистресса, который в подавляющем большинстве случаев сопровождался соматизацией [53, 58, 168], что свидетельствует о важной этиологической роли психоэмоциональных факторов в развитии СВД. По мнению авторов, установление диагноза с кодом G90.8 или G90.9 может в значительной степени соотноситься с диагнозом «Соматоформная дисфункция ВНС» (F45). Таким образом, СВД определяется как симптомокомплекс, развивающийся вследствие нарушений вегетативной регуляции органов и систем организма, сочетающийся с психоэмоциональными расстройствами [53, 58, 60].

Вегетативное расстройство характеризуется широким спектром телесных ощущений, которые могут различаться по интенсивности. Эти ощущения могут быть едва заметными и не вызывать беспокойства, либо, наоборот, быть очень сильными и болезненными [6, 22, 58, 160]. Помимо этого, у пациентов могут возникать телесные симптомы, которые внешне напоминают острые, требующие немедленной помощи состояния (например приступы, связанные с повышенной активностью симпатической или парасимпатической нервной системы, или их сочетанием). Так же наблюдаются нарушения в работе внутренних органов и систем, такие как учащенное сердцебиение или проблемы с оттоком желчи. Хроническое соматоформное болевое расстройство отличается присутствием постоянных, однотипных и устойчивых болевых ощущений, которые не меняют своего места, силы и не сопровождаются признаками вегетативных нарушений или эмоционального напряжения [58, 200]. Составной частью вегетативных расстройств являются ипохондрические расстройства, при которых выявляют: парестезии, психалгии, сенестоалгии, сенестопатии и сенестезии [6, 22, 162, 200]. Устаревшая неврологическая концепция вегето-сосудистой и нейроциркуляторной дистонии, оказалась, не соответствующей действительности. На смену ей пришла концепция дизрегуляторного феномена, как ведущего объяснения этих состояний. Исходя из этого, на данный момент принято считать, что ВДНС возникает не из-за

нарушений в функционировании, а из-за структурных изменений на молекулярном и субмолекулярном уровнях. Эти изменения приводят к рассогласованию в регуляции между ЦНС, вегетативной нервной, эндокринной и иммунной систем. Ключевой особенностью в патогенезе ВДНС является нарушение баланса тонуса между симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы (ВНС) [6, 24, 38, 124, 160]. ВНС принадлежит важная роль по поддержанию гомеостаза и регуляторно-адаптационных реакций организма [6, 24, 160]. Уместно отметить, что контроль ВНС над гомеостатическими и функциональными регуляциями начинается во внутриутробном периоде, что потенцирует вероятность формирования трофических, метаболических и вегетативно-соматических сдвигов под влиянием множества внешних и внутренних факторов [11, 24, 107]. С физиологических позиций центры симпатической регуляции у детей во внутриутробном периоде находятся в состоянии повышенной активности, а п. *vagus* - напротив, не активирован, что определяет клиническую картину у детей: повышенное число сердечных сокращений, частоты дыхания [26, 160]. Нормализация вагусного обеспечения у детей наблюдается к 2,5 - 3-м годам, формируя более экономную работу сердца и сосудов [26, 160]. В условиях физиологической нормы большая доля детей должны быть ваго- и эйтониками, что наблюдается реже [26, 160].

Резюмируя, важно отметить, что в рамках многокомпонентной модели патогенеза ВДНС ведущая роль принадлежит наследственно - конституциональным, психоэмоциональным, нейроэндокринным факторам. Их влияние приводит к компрометации (нарушению нормального функционирования) интегративных церебральных систем надсегментарного уровня и всего лимбико-ретикулярного комплекса [22, 38, 53, 160, 200]. Наследственная предрасположенность включает в себя особенности центральной нервной системы (ЦНС): личностные черты астеничного типа (чрезмерная сенситивность, робость, повышенная истощаемость («тип ипохондрика»); аффективно-дистимические черты («прирождённые пессимисты» и истероидные черты) [26, 60, 160, 200]. Эти особенности могут сопровождаться сбоями в работе ЦНС и ослаблением

активности неспецифических активирующих систем, особенно в ретикулярной формации [60, 78, 162, 200]. Все вегетативные жалобы усиливаются внешними агрессивными факторами. К конституциональным особенностям относят жалобы, развивающиеся на фоне пренатальных и постнатальных повреждающих факторов, хронических вялотекущих инфекций, гипоксических состояний, преимущественно, в вертебробазиллярном отделе головного мозга [6, 22, 38, 48, 124, 160]. При врождённой неполноценности вегетативных центров создаются условия формирования вегетативной дисфункции (ВД), что на ранних этапах онтогенеза проявляется: асимметрией температурных реакций тела, нарушением сна, нарушением акта дыхания и ритма сердца, частыми респираторно-вирусными заболеваниями в связи с низкими иммунными резервами, что может быть следствием связей между иммунными и вегетативными показателями у детей [107, 159, 188]. У детей 4 – 5 лет завершается процесс созревания центров вегетативно-сосудистого обеспечения в гипоталамусе, что приводит к снижению симпатической регуляции и стабилизации ваготонической регуляции. При сохранении повышенной симпатической регуляции под влиянием антенатальных (эндокринные заболевания, токсикоз, ЛОР и сердечно-сосудистая патология у матери, угроза прерывания беременности) и перинатальных (неонатальная травма, низкая масса тела, задержка внутриутробного развития) предикторов обычно формируется кардиальная ВДНС [124, 160]. Значительная часть детей с проблемами внутриутробного развития (13,5%), недоношенных (25,6%) и детей с недостаточным весом при рождении (89,7%) подвержена высокому риску развития вегетативных дисфункций. Специалисты считают, что это связано с высокой нагрузкой на системы, регулирующие работу внутренних органов, и нарушением процесса адаптации новорожденного к жизни вне утробы матери [26, 38, 53, 160]. Дети в возрасте от 7 до 9 лет часто испытывают сильное тревожное беспокойство, связанное со школой. В этот период важно обращать внимание на то, как организм справляется с нагрузками, поскольку гипоталамические структуры отвечающие за адаптацию, работают на пределе, балансируя между нормальным состоянием и

нарушениями в работе вегетативной нервной системы [38, 48, 53, 124, 136, 160, 205].

У детей вегетативные проблемы могут затрагивать весь организм или отдельные его части, но чаще всего они проявляются повсеместно [124, 160, 173, 208]. Так как "вегетативная дистония" – это диагноз, описывающий комплекс симптомов, важно уточнять, чем именно вызвано это состояние (например, нервным расстройством, последствиями повреждения мозга, наследственными особенностями и т.д.). Если вегетативные нарушения сильно выражены в какой-то конкретной системе органов (например, в сердце или пищеварении), то обычно это сопровождается общими изменениями, показывающими, что организм ребенка плохо справляется с нагрузками. На самом деле, при тщательном обследовании детей с вегетативной дисфункцией редко удается найти орган или систему, которые бы не были затронуты этими нарушениями. Иными словами, идея о том, что изменения в детском организме при вегетативной дистонии (ВД) носят общий, системный или локальный характер, довольно условна [26, 53, 160]. То же самое касается и классификации ВД по преобладающему симптому. В конечном итоге, выбор конкретной формы ВД и, соответственно, специалиста (кардиолога, невролога, гастроэнтеролога, психиатра) часто определяется тем, к какой области медицины ближе всего относятся жалобы пациента, а не объективной картиной заболевания [26, 124]. В этом процессе, безусловно, задействованы как минимум две системы, а именно нервная и одна из сомато-висцеральных. Степень выраженности симптомов ВД сильно варьируется. Это может привести к тому, что менее очевидные, но важные вегетативные расстройства, которые могли бы помочь в уточнении диагноза, остаются незамеченными [160, 200]. Несмотря на ценность лабораторных и инструментальных методов, в настоящее время клинический анализ вегетативных нарушений остаётся ключевым инструментом в диагностике ВДНС [160, 200]. При этом следует отметить, что вегетативные жалобы, предъявляемые детьми с ВДНС, как и у взрослых, характеризуются перманентными и пароксимальными изменениями при оценке типов ВДНС. Представляется важным для оценки таких расстройств в детском возрасте

важность отражения в диагнозе общей характеристики ВДНС: по симпатикотоническому, ваготоническому или смешанному типу. Как и при любом заболевании, ВДНС детского возраста имеет фазность течения [22, 48, 162, 200]. Если течение болезни носит пароксизмальный характер, наступление кризов указывает на период обострения. В случае перманентного течения, вывод о фазе обострения можно сделать только на основании динамического наблюдения и результатов обследований. Вегетативные кризы симпатоадреналового типа проявляются тахикардией, появлением болей и неприятных ощущений в области сердца, головной болью, сухостью во рту, повышением артериального давления, бледностью кожных покровов, онемением и похолоданием конечностей, ознобом, полиурией, выраженной тревогой и страхами [6, 22, 160]. При вагоинсулярных кризах дети указывают на боли в области сердца, ощущение «замирания» и «перебоев» в его работе, чувство нехватки воздуха (вплоть до удушья), дискомфорт в эпигастральной области, тошноту, гиперсаливацию, чувство жара и потливость [6, 22, 124, 160]. Клинически у большей доли детей с ВДНС диагностируют снижение артериального давления, и у меньшего контингента – его повышение, что сопровождается изменением цвета кожных покровов (от бледного до ярко красного) [6, 124, 160]. При смешанных типах ВДНС возможно сочетание и варьирование клинических признаков, характерных для обоих типов преобладания ВНС [6, 22, 124, 160].

Наибольшей сложностью в плане дифференциации ВД с соматическими дисфункциями иной природы представляются соматизированные психосоматические расстройства, среди которых наиболее часто встречаются функциональные нарушения: органические неврозы или «функциональные синдромы» [6, 22, 38, 124, 160, 200]. Выделяются кардио- и ангионеврозы, синдром гипервентиляции (психогенная одышка), ахалазия (кардиоспазм), синдром «раздражённого» желудка, «раздражённой» или «возбудимой» толстой кишки, «раздражённого» мочевого пузыря и др. [6, 160]. К наиболее благоприятным вариантам относятся органические неврозы с кардиореспираторными функциональными нарушениями (кардионевроз, синдром Да-Косты,

гипервентиляционный синдром) [6, 22, 78, 160]. Проявления кардионевроза, по данным различных авторов, регистрируются у каждого 10-го пациента, обращающегося за консультацией к кардиологу, что лежит в основе гипердиагностики [78]. Функциональная кардиопатия является самостоятельным риском развития тяжёлой сердечной патологии на фоне ВД, снижающей качество жизни детей и подростков и их образовательно-интеллектуальные показатели. Как результат, у таких детей к 6-ти годам развиваются функциональные кардиопатии, сердечные аритмии, повышение внутричерепного давления в бассейне третьего желудочка мозга, где сконцентрированы центры гипоталамуса [48, 124]. Клиническая картина кардионевроза определяется транзиторными функциональными кардио-респираторными нарушениями в виде комплекса расстройств: кардиалгия, изменение ритма сердечных сокращений (синусовая тахикардия, экстрасистолия, ощущение усиленного сердцебиения) и дыхательных движений (учащенное, аритмичное и (или) углубленным дыханием), нередко вызывающих приступы удушья или неполноценность вдоха. Органные неврозы с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта - синдром «раздражённого желудка», «раздражённой толстой кишки», наблюдаются по данным эпидемиологических исследований у 13 - 52% больных, обращающихся за консультацией к гастроэнтерологу [6, 14, 22, 157, 246]. К функциональным нарушениям со стороны желудка относятся: изжога, ощущение распирания, тошнота, рвота, отрыжка [6, 22, 160]. Достаточно часто встречаются изолированные функциональные нарушения, относящиеся к деятельности разных органов - органические неврозы или «функциональные синдромы» [6, 22, 160, 200]. В рамках органических неврозов выступают психопатологические расстройства, формирующиеся без участия соматической патологии, как правило, в пределах которых реализуется коморбидность вегетативных расстройств с тревожно-фобическими расстройствами [6, 22, 160, 213, 246].

Превалирование в клинической картине выраженных вегетативных расстройств не всегда даёт возможность обойтись без медикаментозной терапии и получить желаемый положительный результат у детей, что, в конечном итоге,

компрометирует фармакологический метод, как малоэффективный, поскольку фармакотерапия вегетативных дисфункций предполагает применение анксиолитиков, ноотропных и даже, нейрорепитических препаратов с возможными побочными эффектами, включая аллергические и иммунно-негативные состояния [16, 26, 38, 98, 124, 138, 213]. Результаты практического использования вышеуказанных препаратов, свидетельствуют, что декларируемые позитивные эффекты от их применения регистрируются у ограниченного контингента лиц и, при том, носят временный положительный эффект [26, 38, 98, 213, 224]. Учитывая продолжительность лечения, высокую стоимость препаратов и негативный настрой родителей на применение фармакологических препаратов, физиотерапевтические методы могут быть адекватными или более эффективными заменителями [14, 68, 203, 217]. Всё вышеуказанное создаёт предпосылки для разработки новых физиотерапевтических путей лечения, опирающихся на внедрение современных обоснованных методик, влияющих на звенья патогенеза основного заболевания [5, 17, 141, 38, 39, 199].

### **1.1.2. Роль иммунного статуса в формировании респираторных заболеваний**

Иммунная система, являясь одной из трёх регулирующих систем организма (нервной и эндокринной) играет решающую роль в адаптации к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды, обеспечивая тем самым поддержание гомеостаза [47, 188, 191, 241]. Нервная система отвечает за мгновенную адаптацию к изменениям внешней среды. Эндокринная система и иммунная система, напротив, обеспечивают более глубокий и продолжительный контроль. Они поддерживают постоянство внутренней среды (антигенный гомеостаз), ориентируясь на генетически обусловленные характеристики и формируя индивидуальные особенности организма [67, 197, 226, 243]. Понятие антигенного гомеостаза включает анализ и оценку степени чужеродности персистирующих форм (микроорганизмы, вирусы, др.), воздействующих на организм [194, 202]. В настоящее время сформирована высокая доказательная база

о взаимной корреляции между иммунной и нейроэндокринной системой, что обусловило реалии в отношении нейро-иммуно-эндокринной регуляции важнейшими физиологическими реакциями в организме человека [133, 183, 209].

Хорошо изучено влияние на состояние иммунной системы стресса и циркадных ритмов. Так, сильный стресс может индуцировать состояние транзиторного иммунодефицита: снижение активности естественных киллеров NK – клеток, уменьшение соотношения  $CD4^+/CD8^+$ , и содержания IgA в слюне, снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на антигены и митогены и угнетение функции врождённого иммунитета. К 15 неделе внутриутробного развития закладываются основные структуры иммунной системы человека. Тем не менее, иммунитет новорождённого ещё незрелый и требует «тренировки» через контакт с антигенами для достижения полной функциональности. Этот процесс становления иммунитета не является прямолинейным и не имеет чёткой связи с антропометрическими или функциональными параметрами. У младенцев и детей как врождённые, так и приобретённые (лимфоцитарные) иммунные механизмы проявляют пониженную активность по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Этим объясняется повышенная чувствительность детей данного возраста к инфекциям [47, 199, 225]. Фактором, в том числе провоцирующим заболеваемость детей респираторными инфекциями выступают как расширенные контакты на фоне занятий, в том числе дополнительных (кружки, тренировки и соревнования при занятиях спортом), так и снижение иммунитета в соревновательном периоде [8]. За последнее время набирает развитие новое направление в медицине – нейрофизиологическая реабилитация, основанная на взаимосвязях вегетативных центров с социальными и психогенно-адаптивными механизмами иммунной реактивности и их коррекцией [20, 52]. Следует отметить, что иммунную реабилитацию с применением не только медикаментозных, но и физиотерапевтических методов воздействия, ранее проводили лишь при выраженных иммунных сдвигах у детей, часто болеющих инфекционными и вирусными заболеваниями, без учёта вегетативного обеспечения [53, 149, 183]. Ранее были представлены работы, доказывающие благотворное влияние

физических упражнений, игровых соревнований при симпатической активности, когда следует применять седативные и расслабляющие техники, а при ваготоническом обеспечении – силовые, нагрузочные лечебные упражнения и статические приёмы напряжения [83, 39, 130, 153]. Немало работ, по положительной оценке, методики электросна и ТЭНС – терапии на вегетативно-иммунные физиологические процессы [72, 154]. Наряду с традиционными методами повышения иммунной резистентности (санация очагов хронической инфекции, внутривенное введение плазмы и иммуноглобулинов, внутримышечное введение иммунного сывороточного иммуноглобулина), применяют профилактические и лечебные методы физиотерапии: закаливающие процедуры, гелио – и талассотерапия, ингаляционная и галотерапия, аэрозольтерапия, обеспечивающие эффективную активацию местных факторов иммунной защиты [77, 140, 141, 145, 150]. Исследования выявили, что дети родившиеся с проблемами (задержка внутриутробного развития, недоношенность, низкая масса тела) подвержены высокому риску формирования ВДНС, что обусловлено нарушением работы вегетативно-висцеральных регуляторных систем, что в свою очередь ведёт к снижению их иммунных возможностей [52, 67, 97, 116, 124, 133]. Обнаружены весомые свидетельства того, что метаболические процессы в мозге играют ключевую роль во взаимодействии с нейроэндокринной и иммунной системами человека [13, 64, 106, 130]. У детей с избыточным весом существует большая вероятность формирования гормональных и обменных нарушений, которые являются потенциальными факторами риска ВД [43, 106, 161, 223]. Ключевым аспектом являются метаболические нарушения в миокардиоцитах, где доминирует вагусная регуляция сердечной деятельности. Этот процесс у детей завершается к шести годам, совпадая с физиологическим подъёмом иммунной системы и усилением симпатического тонуса [52, 214].

При врождённой неполноценности вегетативных центров создаются условия формирования ВДНС, что на ранних этапах онтогенеза проявляется, в том числе частыми рекуррентными инфекциями на фоне низкой иммунной защиты [52, 64, 116, 130, 134]. В неблагоприятных условиях, к которым, несомненно, относятся

частые рекуррентные инфекции, баланс между вегетативными центрами симпатического и парасимпатического отделов ВНС не устанавливается [64, 130]. В связи с этим, вторичные иммунодефициты достаточно часто верифицируются у детей при наличии хронической соматической патологии, на фоне рекуррентных инфекций и функциональных нарушений, к каким следует отнести и ВД [114, 121]. Наблюдения последних лет убеждают, что ВД у детей формируется параллельно с иммунно-реактивными процессами и становлением макрофагальной защиты [52, 107, 130, 211]. Последнее согласуется с тем, что ВНС участвует в регуляции секреции  $\gamma$ -интерферона, серотонина, мелатонина, участвующих в иммунной реактивности организма [13, 47, 116, 130, 243]. Установлено, что моноциты и лимфоциты активируют выброс эндорфинов и серотонина, а гипофизарные релизинг-нейрогормоны участвуют в лимфоидной защите [13, 52, 107, 130]. Найдена взаимозависимость гипоталамуса с сетью интерлейкина 1В (ИЛ-1В), а также учёные пришли к заключению, что ИЛ-1В имеет нейрогипоталамическую регуляцию [51, 130], как и тимус и лимфоидная ткань, обеспечиваемые нейромедиаторами ЦНС [13, 46]. У детей с выраженным парасимпатическим обеспечением, выявлены сдвиги в фагоцитарной защите, особенно перед школьным периодом 6 – 7 лет, когда выражен кризис иммунобиологической реактивности, характеризующийся Т- и В-лимфопенией и снижением иммуноглобулинов IgA в сыворотке крови [64, 107, 130]. Ранее выявлена прямая связь между адренергическим обеспечением ганглиолярного аппарата и функциональной активностью иммунокомпетентных клеток, а также между тимусом и вегетативными симпатическими ганглиями, участвующими в иннервации органов иммунной системы [130, 151].

Физические воздействия на зоны, влияющие на нервную, вегетативную, гормональную и иммунную системы, запускают комплексные нейроэндокринные реакции. Благодаря этому организм способен обеспечить более глубокую и устойчивую адаптацию [14, 16, 68, 140, 141, 161, 205]. Последнее крайне важно учитывать, поскольку проведённые ранее исследования, направленные на изучение формирования иммунологических реакций в период

развития инфекционных заболеваний, свидетельствуют об активации Т- и В-лимфоцитов, о дисбалансе между ними, повышении уровней иммуноглобулинов IgA и IgM, снижении количества Е-РОК, превышении верхних границ нормы концентрации Т-супрессоров, снижении Т-хелперов, сдвигах в уровнях сывороточного иммуноглобулина IgG [101, 134, 241]. В иммунограммах детей с частыми респираторно – вирусными заболеваниями, как правило выявляют высокую концентрацию цитотоксических клеток (клеток-киллеров), что и объясняет грозные осложнения (пневмонии, бронхиты, гнойные осложнения). Тяжёлое течение респираторных и вирусных инфекций у детей характеризуется гиперактивацией нейтрофилов в процессе фагоцитоза, а также ослабленным сотрудничеством между этими фагоцитами и Т-лимфоцитами, что затрудняет выработку антител [101, 109]. Нарушение фагоцитоза и дефицит синтеза эндоплазматических цитокинов CD3<sup>+</sup> лимфоцитами ведут к ослаблению специфического иммунного ответа [130, 134]. В ряде исследований отмечено, что повышение иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) за счет преобладания Т-хелперов CD4<sup>+</sup>, снижение уровня CD8<sup>+</sup>, сдерживающих иммунный ответ на фоне уменьшения общего числа Т-лимфоцитов формирует иммунорегуляторный дисбаланс [101, 109, 134]. С другой стороны, активация цитокинов, в том числе Th1-лимфоцитов, повышает противовирусную активность, что сопровождается увеличением моноцитов, макрофагов и стимуляцией синтеза IgG [109, 125]. Таким образом, способность Т-лимфоцитов продуцировать цитокины – один из главных показателей функционального состояния иммунной системы [108, 125]. Нарушение процессов пролиферации в тканях рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов и хемокинов активными Т-лимфоцитами [13, 62, 109]. По мнению E. Christophers, активация Т-клеток является ключевым моментом в каскаде взаимодействий между клетками в очаге воспаления, кровеносных и лимфатических сосудах, формировании грозных и воспалительных, вирусных заболеваний и осложнений [13, 108, 130]. В крови детей, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, выявляют противовоспалительные цитокины, способные активировать 90% лимфоцитов и

60% макрофагов, которые поглощают и уничтожают бактерии [53, 108, 134, 209, 234]. Процесс выработки цитокинов инициируется, как патогенами, так и самими цитокинами или другими факторами воспаления [109]. В ответ на вторжение патогена, в зоне его локализации (слизистые оболочки, носоглотка, кожа, региональные лимфоузлы) происходит усиленная секреция цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-альфа). Эти цитокины играют ключевую роль в активации как локальных, так и системных защитных реакций. Они оказывают комплексное воздействие на организм, стимулируя иммунный ответ, эндокринную и нервную систему, а также на кроветворение [63, 109, 219, 234]. Роль цитокинов заключается в координации работы иммунной системы. Они налаживают связь между специфическими защитными механизмами и общей неспецифической реакцией организма, а также между двумя основными типами иммунитета: гуморальным и клеточным [130, 219]. Цитокины служат посредниками между фагоцитами, отвечающими за клеточный иммунитет, и лимфоцитами, участвующими в гуморальном иммунитете, а также налаживают связь между разными типами лимфоцитов. Т-хелперы (лимфоциты, «распознающие» чужеродные белки микроорганизмов) используют цитокины для активации Т-киллеров (клетки, уничтожающим чужеродный белок) [62]. Т-супрессоры, в свою очередь, с помощью цитокинов регулируют активность Т-киллеров, сигнализируя им о завершении атаки на клетки [130]. В свою очередь течение и исход инфекционного заболевания зависит от способностей возбудителей потенцировать синтез цитокинов ИЛ-12 [109, 235]. В условиях меняющихся нарушений вегетативной нервной системы, в ЦНС формируется комплекс поведенческих реакций, влекущих изменение синтеза гормонов, синтеза белков, меняется состав плазмы, поскольку их действие заключается в стимуляции защитных механизмов, переориентации энергетических резервов организма на противодействие патогенным агентам и реверсии физиологических отклонений [13, 60, 130, 209]. Цитокины, служат сигнальными молекулами, которые устанавливают коммуникацию между эндокринной, нервной, кроветворной и иммунной системами. Это взаимодействие позволяет мобилизовать все эти системы для формирования комплексного ответа

организма на патогенное воздействие [62, 109]. Трехмерная модель иллюстрирует фагоцитоз бактерий макрофагами с последующей секрецией цитокинов, которые, по последним данным, участвуют в психо-нейро-иммунных процессах, обеспечивая сопряжённую работу нервной и иммунной систем [108, 109, 130]. Несмотря на значительное количество работ, посвящённых изучению особенностей цитокинов и их роли в патогенезе иммунной защиты детей с рекуррентными инфекциями, полная картина взаимодействия иммунного статуса с внешними факторами, далека от завершения, что определяет актуальность и перспективность исследования.

## **1.2. Применение лазерной терапии у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих респираторными инфекциями**

Современная педиатрия активно использует физические методы лечения, которые обладают такими преимуществами как отсутствие боли, безопасность, простота использования и доступность [1, 14, 15, 16, 36, 44, 68, 73, 94, 113, 206, 231]. Многие физические факторы, являясь частью окружающей среды, служат для детского организма привычными и адекватными стимулами, к которым он легко адаптируется в процессе развития. В следствие этого, методы физиотерапии успешно интегрируются в лечебные, профилактические и реабилитационные программы для детей [68, 100, 160]. Для рационального подбора физиотерапевтических процедур, в рамках комплексного лечения врач должен хорошо разбираться в физиологических и терапевтических свойствах каждого физического фактора, а также принимать во внимание анатомо-физиологические особенности детского организма [5, 39, 141, 144, 217].

Особенностью методов физиотерапии в педиатрии является их многосистемное одновременное действие, что имеет большое значение при вегетативных дисфункциях [140, 144]. Это особенно актуально для детей, подверженных частым инфекционным заболеваниями, и является значительным преимуществом перед традиционными медикаментозными подходами [140, 142].

Благодаря своему широкому лечебному спектру, физиотерапевтические методы, такие как переменное магнитное поле, электросон и низкоинтенсивное лазерное излучение, благотворно воздействуют на высшие отделы центральной и вегетативной нервной системы [14, 155, 156, 161]. Это позволяет достигать значительных положительных результатов в лечении, в том числе по снижению активности симпатoadреналовых влияний, что будет способствовать улучшению гиперкинетических механизмов вегетативной регуляции [66, 69, 107].

Ключевые принципы педиатрической физиотерапии направлены на достижение максимальной эффективности и безопасности: 1) индивидуальный подход — подбор и применение физических факторов должны быть своевременными, научно обоснованными, с учётом стадии и формы болезни, возраста ребенка и его индивидуальных особенностей; 2) раннее вмешательство — важно начинать физиотерапию как можно раньше, даже на доклинической стадии, для профилактики и коррекции обратимых нарушений; 3) комплексное лечение — физиотерапия должна гармонично сочетаться с другими методами лечения, такими как медикаментозная терапия, ЛФК, биоакустическими и бальнеологическими, климатическими методами, дополняя их; 4) поэтапное лечение — целесообразно последовательное применение различных физиотерапевтических методов; 5) постоянный мониторинг — врачу необходимо регулярно контролировать переносимость и эффективность проводимого лечения. При острых состояниях, в комплексе с другими терапевтическими мероприятиями, физиотерапия способствует обезболиванию, снятию воспаления и рассасыванию патологических очагов [16, 141, 142].

При пролонгированном лечении патологического процесса у детей, с целью мобилизации их защитно-приспособительных сил, требуется более длительное применение физических методов лечения [20, 73, 140, 141].

В контексте реабилитации детей с хроническими заболеваниями, применение физических и бальнеологических факторов является оправданным и эффективным подходом [140, 141]. Ключевым условием успешности является

правильная организация лечебного курса, включающая его продолжительность, периодичность и соблюдение интервалов между курсами физиотерапии [140, 144]. Особенности детского организма влияют на то, как он реагирует на физиотерапевтические процедуры. Эти особенности включают:

1. Повышенная чувствительность нервной системы. У детей ЦНС более восприимчива. Это означает, что даже небольшие дозы физиотерапии и короткие курсы лечения могут быть очень эффективными, так как организм реагирует на них более выражено.

2. Изменения в период полового созревания. В этот период происходит перестройка эндокринной системы, что может влиять на рефлекторные реакции организма на физиотерапию. Поэтому очень важно точно подбирать дозировку процедур, чтобы избежать нежелательных эффектов.

3. Распространение воздействия. Физиотерапевтические факторы воздействуют не только на место применения. Раздражение по нервным волокнам распространяется на соседние участки спинного мозга быстрее и шире, чем у взрослых, что требует учёта при назначении процедур.

4. Комплексная реакция. Реакция организма на физиотерапию обусловлена не только нервными и вегетативными изменениями, но и влиянием метаболизма клеток и тканей на центральную нервную систему. Это означает, что физиотерапия затрагивает организм на более глубоком уровне [140, 142].

5. Важно отметить, что результативность применения физических факторов зависит: от исходного состояния нервной и иммунной, сердечно-сосудистой, эндокринной, других систем детского организма, поведенческих реакций ребенка, его активного отношения к лечению, степени доверия врачам и родителям, особенности вегетативной нервной системы, определяющих эффективность проводимых мероприятий [141, 142, 195].

Следует отметить, что на фоне респираторно – вирусных заболеваний, большинство соматических и вегетативных дисрегуляций протекают более агрессивно [64, 65, 125]. Между тем исследований, посвящённых данному вопросу, как и разработке комплексных мероприятий, включающих физиотерапевтические

методы лечения детей с ВДНС, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, практически нет, или они являются недостаточными по разным причинам. В этом плане можно отметить, что исследований, посвящённых использованию физиотерапевтических факторов, таких как низкоинтенсивное лазерное излучение для коррекции иммунитета и вегетативной нервной системы у детей, очень мало [5, 39, 89, 151].

Благодаря тому, что фиксированные частоты низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) резонируют со средней частотой активности ферментных микроструктур, становится возможным разработка персонализированных лечебных программ. Эти программы призваны укреплять и расширять адаптивные возможности организма на всех уровнях его организации [67, 95]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что монотерапия НИЛИ может играть роль в продлении сроков иммунной коррекции при длительном наблюдении, потенцируя физиологические и лечебные эффекты, активизируя адаптивные системы организма: иммунную, эндокринную, антиоксидантную, центральную и вегетативную [121, 125, 151].

Терапевтический эффект НИЛИ разворачивается поэтапно, начиная с микроскопических изменений и заканчивая системными реакциями:

- Начальный молекулярный уровень: Первые шаги воздействия НИЛИ затрагивают сами молекулы живого вещества. Происходят изменения в электронных оболочках, перестройка их трехмерной структуры, локальные термодинамические сдвиги и появление зон с повышенной концентрацией внутриклеточной жидкости.
- Клеточный и тканевой отклик: Эти молекулярные сдвиги инициируют дальнейшие процессы. Наблюдается распространение сигнальных волн (например, ионов кальция) как внутри клетки, так и между клетками. Это приводит к стимуляции или, при определённых условиях, к угнетению клеточной активности, изменяя функциональное состояние как отдельных клеточных структур, так и организма в целом.

- Системные и адаптивные реакции: в конечном итоге, воздействие НИЛИ приводит к формированию продуктов тканевого обмена и запускает ответные реакции со стороны иммунной, нейрогуморальной и эндокринной систем регулирования, отражая адаптацию организма к новым условиям [67, 121, 125, 140, 151].

Поглощение энергии лазерного излучения - начальный этап последующих изменений в организме, связанный с первичными реакциями [140, 151].

Формирование конечного эффекта через физико-химические и биологические реакции может стартовать благодаря этим реакциям, в том числе в кардиомиоцитах и структурах головного мозга [140, 151]. Функциональная активация нейронов посредством лазерного излучения обусловлена его целенаправленным воздействием на генетический аппарат клетки, в связи с повышением биосинтеза белков [67, 95]. Исследования в данной области выявили, что анатомические и физиологические компоненты живого организма обладают индивидуальными электромагнитными полями, характеризующимися специфическими частотами [67]. Возможно, существует связь между частотой сигналов НИЛИ и уровнем энергии, необходимой для работы жизненно важных органов и систем [67, 95, 142, 151].

В то же время предполагается, что первоначальным триггером биологического действия НИЛИ может быть не фотохимическая реакция, а локальное повышение температуры, нарушающее термодинамическое равновесие в клетках [95, 125]. Это локальное тепловое воздействие приводит к высвобождению ионов кальция из внутриклеточных запасов, вызывая распространение волны повышенной концентрации  $Ca^{2+}$  в цитозоле. Этот процесс запускает каскад кальций-зависимых реакций, за которыми следуют вторичные эффекты. Эти вторичные эффекты представляют собой комплекс адаптивных и компенсаторных реакций на уровне тканей, органов и всего организма. К ним относятся: повышение метаболической и функциональной активности клеток, стимуляция процессов восстановления, противовоспалительное действие, улучшение микроциркуляции и трофического обеспечения тканей,

обезболивающий и иммуномодулирующий эффекты, а также рефлекторное влияние на функциональную активность различных систем [95, 121, 125]. Многочисленные исследования подтверждают роль лазерного излучения как сенсibilизатора и стимулятора клеточных реакций, направленных на восстановление биоэнергетического статуса и иммунной системы. Лазерное воздействие повышает активность ферментов и проницаемость клеточных мембран, ускоряя транспортные процессы и улучшая кислородный обмен, что способствует снижению гипоксии, характерной для воспалительных процессов. Воздействие НИЛИ приводит к активации неспецифических защитных механизмов. Это подтверждается ростом уровня гемагглютинина и гемолизинов, увеличением концентрации лизоцима, усилением активности нейтрофилов и выработки интерферона. Кроме того, наблюдается повышенный синтез иммуноглобулинов, структурные и функциональные изменения в плазматических мембранах лимфоцитов, а также увеличение доли бластных форм лимфоцитов [68, 125, 151, 219].

Поглощение энергии активным фактором, сопровождающееся выделением тепла, может иметь два основных последствия. С одной стороны, оно может стимулировать рецепторы, запуская специфические ответные реакции. С другой стороны, оно может изменять рН среды, что ведёт к высвобождению биологически активных соединений, таких как гистамин, ацетилхолин и серотонин [125]. Воздействия, вызывающие эти изменения, стимулируют рецепторы, генерируя входящие нервные импульсы. Эти импульсы распространяются по чувствительным нервным волокнам к задним корешкам спинного мозга, охватывая как сегмент их возникновения, так и соседние (на один – два уровня выше и ниже). Далее, по восходящим нервным путям спинного мозга, сигнал направляется в таламус. Таламус, будучи тесно связанным с высшими центрами вегетативной регуляции и являясь подкорковым центром безусловных рефлексов, обрабатывает эту информацию. В ответ на входящие сигналы, таламус генерирует исходящие нервные импульсы, которые направляются к различным органам и системам. Основной путь передачи этих ответных сигналов лежит через гипоталамо-

гипофизарную систему, что приводит к модуляции активности эндокринных желез, метаболических процессов и иммунной функции [125].

На основании обширного массива научных данных была сформулирована концепция нейродинамического генератора (НДГ) как унифицированной системы, регулирующей и поддерживающей гомеостатические процессы [125]. Основная мысль модели НДГ состоит в том, что две системы – дофаминергическая в мозге и симпатическая в вегетативной нервной системе – работают вместе. В.В. Скупченко (1991) назвал это сочетание "фазическим моторно-вегетативным симптомокомплексом". Эта система тесно связана с другой, которая действует как её "зеркало" и поддерживает её – это "тонический моторно-вегетативный системокомплекс" [125]. Функционирование представленного механизма скорее напоминает спонтанный нейродинамический генератор, нежели рефлекторную систему. Его работа осуществляется по принципам самоорганизации, что позволяет ему перестраивать свою активность [67, 95, 121]. Этот механизм, характеризующийся высокой нейродинамической подвижностью, обладает способностью не просто адаптировать энергетические, пластические и метаболические процессы в режиме реального времени, что было впервые показано В. В. Скупченко (1991). Его функция гораздо шире: он фактически контролирует всю сложную иерархию регулирующих систем, начиная с уровня отдельных клеток и заканчивая центральной нервной системой, а также вовлекает в этот процесс эндокринные и иммунологические перестройки [67, 95]. Первые клинические подтверждения эффективности данного подхода к механизмам нейрогуморальной регуляции были получены в области неврологии и при лечении келоидных рубцов [125].

Восприимчивость организма к внешним раздражителям определяется точностью локализации воздействия, функциональной готовностью его управляющих аппаратов и масштабом стимуляции. При незначительном участке приложения силы и низкой интенсивности равновесие восстанавливается посредством локальных реакций, с привлечением рефлекторных механизмов, способствующих генерализованному ответу [67, 95, 125]. НИЛИ может

применяться как в режиме локального, сегментарного, надвенного, внутривенного, так и лазеропунктурного воздействия [121, 125]. Доказано, что лазеропунктурная терапия основана на лазерной активации биологически активных корпоральных точек, обеспечивающих эффективную энергокоррекцию и восстановление физиологического баланса в зоне воздействия [67, 95]. Воздействие НИЛИ-пунктуры приводит к активации НАДФ-дегидрогеназы и цитохром-С-оксидазы. Это, в свою очередь, способствует нормализации трансмембранного потенциала, оптимизации клеточного обмена и усилению антиоксидантной обороны [125]. Работы последних лет свидетельствуют о том, что НИЛИ может непосредственно и опосредованно взаимодействовать с биополимерными (белками, ферментами, гормонами, липидами, клеточными мембранами) и жидкостными (вода, кровь, лимфа, плазма) структурами, повышая активность продуктов нуклеиновых кислот и белков, мембранных органелл и ферментных систем [125]. Важно отметить отличную переносимость процедур лазерной терапии детьми, что обеспечивает довольно широкое распространение данного метода в педиатрической практике [95, 121].

Наружное воздействие НИЛИ дифференцируется в зависимости от органов - мишеней, оказывая многоуровневое воздействие, в том числе на различные звенья иммунной системы [67]. Теоретическое обоснование выбора низкоэнергетического лазерного излучения в качестве средств воздействия на органы иммунной системы, обусловлено механизмами регуляции целостного организма, как высокоорганизованной, неравновесной, самоструктурирующейся и самоорганизующейся системы [67, 95, 125]. При этом НИЛИ способно воздействовать, как на отдельные нервные клетки непосредственно, так и влиять на механизмы нейрогуморальной, иммунной регуляции [125]. К эффектам последствий НИЛИ авторы относят и иммунные, нейрогуморальные и эндокринные ответы [95, 125, 140]. Было отмечено, что воздействие НИЛИ на области, сегментарно-рефлекторно взаимодействующих с иммунным гомеостатическим регулированием, потенцирует повышение активности Т-субпопуляций лимфоцитов [125].

Принцип работы лазерного биоуправления сердечной деятельностью заключается в следующем: мощность лазерного луча изменяется под воздействием трех сигналов. Первый сигнал – это внутренняя генерация "плавающей" частоты в диапазоне 7-14 Гц, которая выступает в роли несущей и снижает мощность излучения до одной трети от базовой. Второй и третий сигналы поступают от датчика пульса пациента. В этом случае лазерное излучение синхронизируется с сердечным циклом, уменьшая свою мощность в период расслабления сердечной мышцы (диастола) и увеличивая её в период сокращения (систола), что считается наиболее благоприятным моментом для терапевтического воздействия [67, 125]. В режиме биологически обратной связи (БОС) важным моментом является согласованность фаз пульсовой волны лазерного излучения в конкретном патологическом очаге, что позволяет осуществлять воздействие на различные проекционные зоны тела человека для коррекции пульса и ЧСС [125]. Сравнительная оценка полученных результатов у детей разного пола и возраста демонстрирует минимальную разницу, связанную с малым временным диапазоном прохождения пульсовой волны, поскольку максимальная задержка между сигналом от пальца руки (по фазе полностью совпадающей с фазой модуляции излучения) и сигналом самой удалённой части (палец ноги) – составляет 60 мс, позволяя оптимизировать лазерную интенсивность в фазу систолы, что потенцирует кардиотропные эффекты [95, 121]. Все вышеуказанное, демонстрирует высокую перспективность применения лазерной терапии в педиатрии для повышения эффективности комплексных лечебных мероприятий у детей, страдающих ВДНС и острыми рекуррентными инфекциями.

### **1.3. Применение биоакустических методов у детей с вегетативными расстройствами, часто болеющих рекуррентными инфекциями**

Известно, что применение музыки с лечебной целью осуществлялось с самых древних времён. Однако, этот процесс носил чисто эмпирический характер. Первые научные исследования в данной области появились только в конце XIX века в

трудах отечественных учёных [139]. В последние пятьдесят лет XX века благодаря научно-техническому прогрессу, а также успеху музыкальной терапии в практической медицине, интерес к научному изучению влияния акустических воздействий на организм человека возрос. Появились доказательства влияния музыки не только на жизненно важные органы и системы, но также на клеточные структуры [156? 175]. В дальнейшем было отмечено благотворное влияние музотерапии на вегетативный и иммунологический гомеостаз [164]. Важно отметить, что специалистами нейрофизиологами Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ» Санкт-Петербурга был создан автоматизированный комплекс, в котором биологическая обратная связь (БОС) функционирует на основе мониторинга и оценки состояния сенсорных (информационных) компонентов функциональных систем в результате управляющего воздействия на пластические процессы головного мозга [26, 221]. Суть биоакустической коррекции (БАК) заключается в сенсорной стимуляции, зависящей от электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [57, 140, 165, 169, 192]. Метод использует звуковые сигналы, которые точно соответствуют и синхронизируются с текущей биоэлектрической активностью мозга пациента, подаваясь ему в режиме реального времени. Технологически БАК реализуется через механизм обратной связи: регистрируемый физиологический параметр (активность мозга) преобразуется и возвращается к своему источнику в виде акустических стимулов.

Этот принцип, являясь основой для большинства регуляторных процессов, также активно используется в популярных техниках БОС [57, 140, 165, 176, 178, 179, 196]. Принципиальное различие между методами БОС и БАК состоит в том, что в случае БАК пациенту не ставится задача сознательно регулировать физиологический параметр, который подвергается преобразованию. Вместо этого, терапевтическое применение БАК базируется на активации произвольных, автоматических процессов саморегуляции организма. Основное содержание концепции произвольной саморегуляции заключается в стимуляции эндогенных процессов самовосстановления и поддержания гомеостаза, которые в физиологических условиях протекают автоматически [57, 140]. Однако эти

естественные механизмы могут быть ингибированы под воздействием неблагоприятных факторов экзогенного происхождения, патологических состояний или специфических индивидуально-личностных характеристик [140, 226]. Мозг обладает удивительной способностью к адаптации, которая проявляется на всех этапах развития – от внутриутробного до постнатального, а также в процессе обучения и восстановления [24, 226]. Эта пластичность достигается благодаря постоянному формированию и распаду функциональных групп нейронов. Нейроны могут динамично объединяться в различные ансамбли, формируя нервные структуры различной сложности, соответствующие решаемым задачам. Данное свойство нервной ткани является универсальным для всех уровней и типов нервной системы. Современные авторы и исследователи называют это нейропластичностью [2, 165, 175]. Под нейропластичностью понимают удивительную способность нервной системы адаптироваться в ответ на эндогенные и экзогенные стимулы. Эти перестройки затрагивают широкий спектр внутриклеточных механизмов нейрона, включая цитоскелет, клеточную мембрану, синаптические контакты, системы биосинтеза, экспрессии и хранения генетической информации, а также механизмы поддержания трансмембранных ионных градиентов. Однако в исследованиях нейропластичности основное внимание уделяется модификациям синаптических контактов (их размеру, форме, количеству и проводимости) и структурным изменениям дендритов (длине, ветвистости, площади и плотности шипиков). Благодаря этим основным характеристикам нейронов обуславливается их межнейронная сигнализация, которая является движущей силой структурно-функциональной пластичности нейронных ансамблей [139, 169, 173, 238].

Ранее при проведении биоакустического воздействия подробному анализу подвергались изменения записей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) одного из отведений, исследуемых при проведении сеанса БОС-терапии [2, 129]. Ранее было показано, что в результате проведения БОС-тренингов, в которых акцент делался на улучшение физиологического соотношения между мощностью  $\beta$ -ритма/P1-ритма, отмечено существенное улучшение параметров биоэлектrogenеза головного

мозга и связанных с ним показателей биоэлектрической активности миокарда по данным ЭКГ. Анализ результатов исследований продемонстрировал, что в рамках экспериментальной группы отмечалось увеличение соотношения амплитуд  $\beta$ -ритмов к  $\theta$ -ритмам относительно контрольных значений. Существенное возрастание этого показателя было зафиксировано к 5 – 6 минутам. К 7-й минуте эксперимента на ЭЭГ по-прежнему наблюдалась ранее выявленная тенденция к повышению соотношения  $\beta$ -ритмов к  $\theta$ -ритмам, достоверно отличающаяся от аналогичных значений у пациентов группы сравнения. Такое изменение соотношений ритмов было объяснено увеличением  $\beta$ -активностью по данным ЭЭГ, что максимально отмечено на 5-й, 6-й и 7-й минутах исследования в виде повышения соотношений мощности  $\beta$ -ритмов к мощности колебаний на 30 – 100% [12, 139, 173, 174, 192]. Анализ данных подтверждает, что биоритмическая музыка и акустические стимулы оказывают прямое воздействие на детей с ВДНС [75, 149, 156]. Поскольку это воздействие связано с изменением электрической активности головного мозга, оно представляет собой ценный инструмент для коррекции вегетативно-сосудистых дисфункций [139, 195]. Следует отметить, что в последнее время появились исследования, посвящённые использованию музыкотерапии для коррекции вегетативных и психосоматических изменений, в том числе у детей и подростков с ВДНС [75, 151, 167]. Следует обратить внимание на то, что физиотерапевтические методы с БОС считаются крайне перспективными и позволяют повысить активность ваготонического вегетативного тонуса, снизить повышенную симпатикотонию и улучшить гомеостатическое регулирование, где важную роль отводится иммунной системе [1, 2, 7, 20, 39, 43, 57, 58, 66, 67, 72]. Такие методы активно применяются для вегетативной коррекции с семидесятых годов прошлого столетия [140, 141]. Было подтверждено, что использование БАК-терапии у детей дошкольного возраста (5-6 лет) с нейроциркуляторной дистонией (НЦД) приводит к значимым терапевтическим результатам, направленным на усиление вегетативной регуляции и адаптации, с учётом возрастных физиологических особенностей [75, 133, 195].

Научно подтверждено, что звуковые волны оказывают благотворное влияние на весь организм как взрослых, так и детей. Это связано с пониманием того, как аудиовизуальные системы реагируют на ритмичные звуки, положительно воздействуя на центральную нервную систему, дыхание, кровообращение и газообмен [139, 169, 222 175]. Способность распознавать ритмические звуки обнаружена как у старших детей, так и у младенцев, что подтверждает врожденную природу ритмического восприятия мозга [129, 139]. Прослушивание собственных ЭЭГ-ритмов вызывает одновременную активацию слуховых и моторных кортикальных зон. Этот феномен свидетельствует о существовании врожденных нейронных путей, соединяющих данные области, что иллюстрирует принцип "нейронального резонанса" [43, 111, 156, 164]. В соответствии с этой концепцией, восприятие ритмических акустических сигналов опосредуется ритмическими вспышками высокочастотной нейрональной активности, обеспечивающих возможность коммуникации между нервными центрами, поскольку последние эволюционно сформировались на основе моторных ритмов, контролирующих движение, дыхание, сердцебиение и другие, жизненно важные функции организма [129, 156]. Установлено, что акустические вибрации в низкочастотном диапазоне (5-18 Гц) демонстрируют сходство с эффектами лимфатического дренажа, проявляясь в мышечной релаксации и седативном действии [16]. Воздействие акустическими волнами в пределах 7-15 Гц порождает сильные электромагнитные сигналы на частотах 7-8 Гц и 12-15 Гц (тоны Шумана). Эти сигналы "настраивают" головной мозг пациента на альфа-ритм, что усиливает расслабление, оказывает успокаивающее действие, способствует более глубокому сну и восстанавливает гармоничные связи между корой и подкорковыми центрами. В то же время, применение аудиовизуальных стимулов в диапазоне 12-15 Гц подавляет альфа-активность, вызывая переход к бета-ритму, который характеризует состояние бодрствования и активности [139]. У детей наблюдается прогрессивное развитие как специализированных слуховых систем, так и общих когнитивных процессов, таких как внимание и память. Эти механизмы, необходимые для обработки и идентификации звуковых стимулов, локализируются в корковых структурах мозга и

улучшаются с возрастом. Так, у здоровых детей в возрасте 5—6,5 лет наблюдается полное освоение восприятия ритмических звуковых паттернов и их тональных характеристик. Данное достижение обусловлено как расширением их сенсорного опыта во взаимодействии с внешней средой, так и повышением эффективности нейронных процессов, связанных с аудиторным анализом [26]. У детей с вегетативными расстройствами в условиях нарушений онтогенеза головного мозга, возможны межполушарные асимметрии, увеличение функциональной поверхности мозга и другие физиологические сдвиги, связанные с внешними рисками (избыточный вес, гиперактивность, задержка речевого развития, др.), способные менять биоэлектrogenез головного мозга [26, 78, 99, 190]. Высока целесообразность проведения исследований, способных устранять антигенные источники, в том числе инфекционные у детей с ВДНС на фоне выявленного вегетативно-иммунного исходного дисбаланса [64, 110]. Применение такого лечения ориентировано, как на повышение адаптивных возможностей детского организма, так и на обеспечение динамического равновесия между звеньями метаболического обеспечения на всех стадиях онтогенетического развития ребёнка. Следует отметить, что работ по изучению особенностей иммунного статуса детей 7 – 12 лет, часто болеющих рекуррентными инфекциями, нет. Изучение взаимозависимостей между вегетативной нервной системой и иммунной реактивностью ребёнка позволит оптимизировать мероприятия восстановительного лечения детей, часто болеющих респираторными инфекциями, которые могут направлено улучшить вегетативную регуляцию и иммунный статус, снизить уровень вероятных осложнений респираторно – вирусных инфекций. В связи этим дополнительное изучение связей между иммунной реактивностью и вегетативными регуляторными центрами детей, часто болеющих рекуррентными инфекциями, крайне важно для повышения общих показателей здоровья детей [85, 106, 133, 145, 229]. В связи с высокой частотой рекуррентных инфекций у детей особую актуальность приобретает углублённое изучение взаимосвязей между показателями иммунной реактивности и функционированием вегетативных регуляторных центров. Подобные исследования способны существенно

повлиять на улучшение общих показателей здоровья детского населения, что подтверждается рядом научных работ [85, 106, 133, 145, 229].

В рамках разработки фотобиоакустической модели комплексного воздействия особое внимание уделяется решению ключевой задачи — санации и устранению очагов хронических инфекций. Реализация этой задачи способствует:

- повышению уровня саногенеза (естественных механизмов восстановления организма);
- стабилизации гомеостаза (поддержания внутренней среды организма);
- оптимизации вегетативного регулирования (баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы).

Комплексное воздействие с применением биоакустической коррекции (БАК), биологической обратной связи (БОС) и лазерного излучения представляет собой перспективное дополняющее звено в системе профилактической и клинической медицины. Учитывая дефицит научных исследований, посвящённых немедикаментозным методам лечения детей с вегетативной дисфункцией и частыми рекуррентными инфекциями, изучение данной проблемы приобретает высокую научную и практическую значимость.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика пациентов

Выполнено обследование 154 пациентов (69 мальчиков, 85 девочек), из которых 124 с симптомами вегетативной дисфункции, часто болеющие рекуррентными инфекциями, в период с 2018 по 2020 г.г.

Исследование выполнено в ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы, данные клинических наблюдений собраны в ГБУЗ «Детская городская поликлиника №86 ДЗМ».

В соответствие с процедурой рандомизации все исследуемые были разделены на несколько групп случайным образом, что исключает влияние фактора субъективности, а также систематической ошибки. Рандомизацию проводили с помощью использования таблиц случайных чисел, что позволило сформировать сравнимые по возрасту, по полу подгруппы, а также группы сравнения среди пациентов, получивших разные методы физиотерапии.

Все исследуемые пациенты, за исключением здоровых, получили медикаментозную терапию: витамины (Б1, Б6, Б12), таблетированный препарат седативного действия (новопассит).

Критерии включения: дети в возрасте 7 – 12 лет с вегетативной дисфункцией, болеющие острыми рекуррентными инфекциями 6 и более раз в год, при наличии информированного согласия от родителей.

Критерии исключения: дети младше 7 лет, дети старше 12 лет, острый период инфекционного заболевания, нарушение протокола исследования, развитие острой патологии в процессе лечения.

Этапы работы включали: анализ литературных источников, сбор исходных физиологических показателей, рандомизацию пациентов, включенных в исследование, разработку комплекса нелекарственной терапии, оценку клинической эффективности по данным, полученным после лечения и через 6 мес.

после завершения курса лечения, статистический анализ для подготовки статей, презентаций и диссертации.

В ходе исследования анализировали историю развития, анамнез заболевания, анамнез жизни, клинические жалобы, клинико-лабораторные (Т-лимфоциты; IgA; IgG; IgM, цитокины) и функциональные показатели: кардиоинтервалографии (КИГ), электрокардиографии (ЭКГ); ВИК (вегетативный индекс Кердо), индекс Хильдебрандта, индекс напряжения Баевского-Парина.

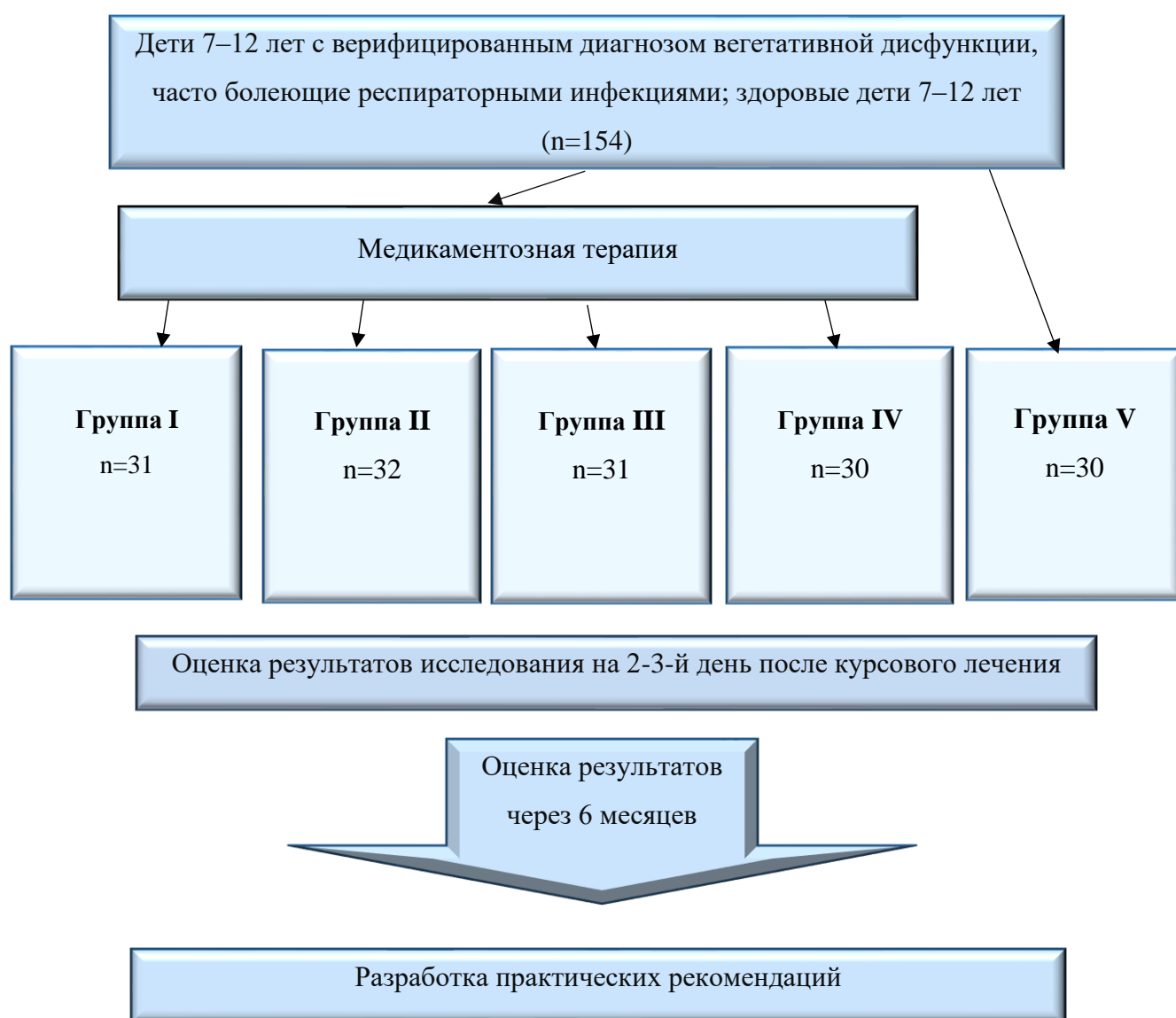


Рисунок 1 – Дизайн исследования детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями

Медианный возраст составил 9,8 [7,9; 11,7] лет. В связи с ранее приведёнными научными данными о физиологических особенностях и об иммунном статусе детей, результаты были анализированы с учётом особенностей возрастных подгрупп [117, 127, 130, 134]: 7-9 лет и 10-12 лет (Таблица 1) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1 – Возрастно-половая характеристика пациентов детского возраста с вегетативной дисфункцией, часто болеющих респираторной инфекцией, вошедших в исследование (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] лет; Абс.ч., % к итогу; n=154)

Показатель	Группы детей				
	Группа I (n=31)	Группа II (n=32)	Группа III (n=31)	Группа IV (n=30)	Группа V (n=30)
Возраст Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10,4 [9,2;10,7]	9,8 [9,0; 10,6]	9,9 [8,9;10,7]	10,2 [8,8; 11,0]	9,7 [9,1; 10,3]
Возрастные подгруппы среди мальчиков (абс.ч.)					
Мальчики, n (%)	13 (8,4)	14 (9,0)	14 (9,0)	14 (9,0)	14(9,0)
7-9 лет	7	7	7	7	7
10-12 лет	6	7	7	7	7
Возрастные подгруппы среди девочек (абс.ч.)					
Девочки, n (%)	18 (11,6)	18 (11,6)	17 (10,9)	16 (10,3)	16(10,3)
7-9 лет	8	10	7	9	10
10-12 лет	10	8	10	7	6
Примечание: распределение детей в группы и возрастные подгруппы					

Параллельно проводили организационную разработку мероприятий, направленных на лечение детей, часто болеющих острыми респираторно-вирусными заболеваниями, применяя физиотерапевтические воздействия, что позволило внедрить и оценить эффективность моновоздействий и фотобиоакустического комплекса. Было получено письменное информированное согласие от родителей детей, вошедших в исследование, которые были уведомлены о целях и характере исследования, а также о возможностях прекращения участия в исследовании в одностороннем порядке.

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам, в зависимости от метода лечения

Группа	Дети, n	Лечение
Группа I	31	фотобиоакустический комплекс, включающий низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение на проекцию кубитальной вены, зоны тимуса и биоакустическое воздействие (БАК) с биологической обратной связью (БОС) на фоне медикаментозной терапии. Курс состоял из 10 процедур, через день
Группа II	32	низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение (НИЛИ) на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса на фоне медикаментозной терапии. Курс состоял из 10 процедур, через день
Группа III	31	биоакустическое моновоздействие (БАК-БОС) на фоне медикаментозной терапии. Курс состоял из 10 процедур, через день
Группа IV	30	низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение (НИЛИ) на проекцию кубитальной вены, зоны тимуса и биоакустическое воздействие БАК-БОС по методу аппаратное-плацебо (без включения аппаратов) на фоне медикаментозной терапии. Курс состоял из 10 процедур, через день
Группа V	30	дети здоровые для сравнительного анализа полученных данных

Результаты разработанного фотобиоакустического комплекса, включающего биоакустическое воздействие с биологической обратной связью и низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса, оценивали на 2–3 день после окончания лечения и через 6 месяцев.

## 2.2. Методы исследования

Комплексное медицинское обследование детей состояло из: сбора информации о жалобах, истории жизни и заболевания, общего осмотра, перкуссии и аускультации грудной клетки, определения пульса и частоты дыхания, измерения кровяного давления (систолического и диастолического), исследования клинического анализа крови, проведение оценки по иммунограммам, ЭКГ, КИГ. В ходе врачебного осмотра проводился анализ медицинской документации (форма № 026/у «Медицинская карта ребенка для школы» и форма 112/ «История развития ребенка»).

Верификация вегетативной дисфункции нервной системы (ВДНС) основана на результатах ранее проведенных обследований детей, консультационного осмотра специалистами (невролог, кардиолог, гастроэнтеролог, др.), индексной оценке вегетативного статуса (по А.М. Вейну): индекс Хильдебранда, индекс напряжения по Баевскому-Парину, вегетативный индекс Кердо (ВИК) [6, 24, 26, 160].

Для вычисления индекса Хильдебранда, позволяющего интерпретировать вегетативные и функционально-физиологические реакции адаптации, дизадаптации и регулирующих систем исследовали ЧСС, САД/ДАД, ЧД, что позволило определить тип вегетативного обеспечения (симпатикотония, эйтония, ваготония).

ЭКГ с оценкой показателей кардиоинтервалографии (КИГ) проводили на основании оценки 12 позиций ЭКГ на аппарате фирмы «Shiller» (Швейцария) с математическим анализом значений.

Для количественной оценки вариабельности сердечного ритма и метаболической активности миокардиоцитов был использован индекс напряжения по Баевскому-Парину.

Преобладание симпатической/парасимпатической нервной системы оценивалось по вегетативному индексу Кердо (ВИК), рассчитанному по формуле:  $\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС}) \times 100\%$ .

Метод кардиоинтервалографии (КИГ) применялся для анализа изменений в сердечных циклах (зубцы P и R), путем компьютерной обработки данных. Оценивалась работа организма по нескольким ключевым показателям:

- Мода (Mo): показывает, какой сердечный интервал встречается чаще всего. Это отражает общее состояние организма и работу его "гуморального канала" (системы, связанной с гормонами и жидкостями).
- Амплитуда моды (AMo): определяет, насколько часто встречается наиболее типичный сердечный интервал (в процентах от общего числа). Этот показатель говорит об активности симпатической нервной системы (отвечающей за реакцию "бей или беги").

- Вариационный размах ( $X_c$ ): измеряет разницу между самым длинным и самым коротким сердечным интервалом за определенный период (100 циклов). Это помогает понять, насколько сбалансирована работа как парасимпатической (отвечающей за отдых и восстановление), так и симпатической нервной системы.

В КИГ важную роль играют показатели, отражающие работу вегетативной нервной системы. Вегетативный показатель ритма (ВПР), вычисляемый как  $1/Mo * X$ , демонстрирует степень парасимпатического влияния на сердечный ритм, свидетельствуя об активности соответствующего контура регуляции. Индекс вегетативного равновесия (ИВР), определяемый как  $AMo/X$ , оценивает баланс между симпатической и парасимпатической системами и его роль в метаболизме миокарда.

Индекс напряжения (ИН), рассчитываемый по формуле  $AMo/2 * Mo * X$  (%), наиболее полно информирует о том, насколько сильно организм задействует свои защитные (компенсаторные) системы для поддержания нормального состояния, а также о том, как управляется сердечный ритм.

ПАПР – показатель адекватности в процессах регуляции, это индекс, характеризующий эффективность регуляторных процессов в тканях миокарда, вычисляемый по формуле  $ПАПР = AMo/Mo$ .

Показатели иммунного статуса исследовали по содержанию основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), используя количественный иммуноферментный метод по методике Манчини в модификации Е.В. Чернохвостовой и тест-набор стандартных систем (Нижний Новгород, Россия) [151]. На цитограмме по параметрам светорассеяния выделяли облако лимфоцитов, а в цитограмме оценивали уровень лимфоцитов. Исследование индуцирования ЦИК в общей популяции Т-лимфоцитов, а также в субпопуляциях Т-хелперов и Т-супрессоров, даёт возможность количественно оценить их процентное соотношение, что способствует детализации оценки иммунного статуса [60, 101, 107, 109, 134].

Субъективные жалобы и болевые ощущения детей (головная боль, боль в животе и др.) оценивали по 10-балльной шкале (0-10 баллов), что позволило

выявить их доминирующие проявления и отследить регресс на основании данных отдаленных наблюдений (Таблица 3).

Таблица 3 – Аналоговая балльная шкала жалоб (баллы)

Симптомы	Баллы										
	Слабая степень выраженности					Сильная степень					
Головная боль	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Головокружение	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Боли в груди	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Учащенное сердцебиение	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Чувство нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Боли в животе	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Снижение физической активности и общая слабость	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

О функциональной активности нейтрофилов судили по реакциям восстановления нитросинего тетразола (НСТ-тест), участвующего в виде активатора исследуемых клеток. Функциональный резерв фагоцитов оценивали по разнице показателей индуцированного и спонтанного НСТ-теста с последующей оценкой хемотаксической активности фагоцитов в сыворотке крови с использованием тест-систем (Нижний Новгород, Россия).

Проведённые лабораторные исследования позволили получить сравнительные показатели экспрессии основных моноклональных антител серий CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> до начала курса физиотерапии, непосредственно после его завершения, а так же в ходе наблюдения через 6 мес. В рамках анализа оценивали абсолютное и относительное содержание соответствующих субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови. Дополнительно изучали динамику значений иммунорегуляторного индекса (ИРИ, соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) на каждом этапе исследования. Это дало возможность оценить как краткосрочные изменения иммунного профиля под влиянием физиотерапевтического воздействия, так и устойчивость выявленных эффектов в отдалённом периоде.

## 2.3. Методы лечения

### 2.3.1. Лазерное моновоздействие на проекцию кубитальной вены и на проекцию зоны тимуса

Все методические параметры, как физиотерапии, так и фармакотерапии, отвечали клиническим рекомендациям и соответствовали ранее разрешенным методикам для лечения детей соответствующего возраста [17, 20, 140, 244]. Ранее у детей ВДНС биоакустические методы, как и лазерное надкубитальное и проекционно ориентированное на зоны тимуса воздействие, в том числе в период ремиссии острой респираторной инфекции никто не проводил. НИЛИ проводили на аппарате МИЛТА (Россия) проекционно над венно-кубитальной областью (два канала) в частоте 80 Гц в течение 5 минут и над проекционной зоной тимуса в частоте в 1500 Гц в течение 3–5 минут, как отвечающих за иммунное обеспечение (методика Кончуговой Т. В., 2005). Общая продолжительность лазерной процедуры составляла 8 минут у детей 7–9 лет и до 10 минут у детей 10–12 лет (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Моновоздействие НИЛИ (А – низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение над проекционной зоной тимуса; Б – низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение над проекцией венно-кубитальной области)

### 2.3.2. Биоакустическое моновоздействие с биологической обратной связью

Блок биоакустического моновоздействия с биологической обратной связью (БАК-БОС) на область головы выполняли на аппаратно-компьютерном комплексе биоакустической коррекции («СИНХРО-С» – Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07223 от 29 марта 2010 года, Декларация соответствия № РОСС RU.ИМ41.Д 06365 от 13.04.2016, Лицензия на производство медицинской техники № ФС-99-03002381 от 03 мая 2011, Россия), что позволило обеспечить преобразование суммарной электрической активности головного мозга в звуковые сигналы слышимого человеческим ухом музыкального диапазона и визуализировать их в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Звуковые сигналы по своей частоте сопряжены с биоакустическим режимом и шумами Шумана, которые ранее были утверждены для физиотерапевтического лечения пациентов различного возраста, включая детей с аутизмом, стрессовыми реакциями, др. В основе метода лежит преобразование сигналов электроэнцефалограммы пациента в звуковые сигналы, что позволяет их не только воспринимать, но и управлять электрической активностью головного мозга в системе реального времени, включая инструменты саморегуляции (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Аппаратно-компьютерный комплекс биоакустической коррекции «Синхро-С»

Сеанс включает 20 минутное прослушивание ребёнком музыкального материала, синхронизированного с естественными преобразованиями активности мозговых структур. Данные о функционировании мозга в этот период визуализируются на экране в виде электроэнцефалограммы. Если ЭЭГ ребёнка фиксирует паттерны активности, которые не являются типичными для его возраста, включается интерфейсный режим их преобразования в физиологические, что основано на регулирующих центрах слуха, связанных с центрами вегетативной нервной системы, формируя синтезированные музыкальные сигналы от головного мозга (Рисунок 4).

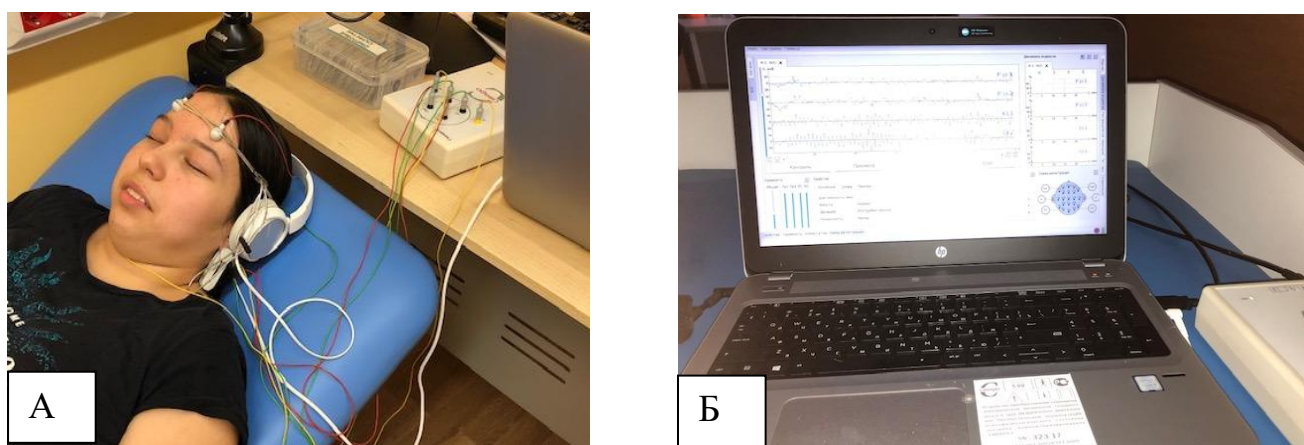


Рисунок 4 – Биоакустическое моновоздействие с биологической обратной связью  
(А – биоакустическое моновоздействие,  
Б – электроэнцефалограмма на дисплее аппаратного модуля)

Единственным вариантом снижения раздражающих и некомфортных звуковых сигналов является активное включение саморегулирующих систем управления, посредством преобразований на ЭЭГ и приведением их к физиологической норме. Как следствие поступающих музыкальных сигналов система саморегуляции в виде обратной связи укреплялась, что улучшало самочувствие пациента, снижая у них уровень интенсивности вегетативных жалоб.

Для успешного проведения лечения пациентам было рекомендовано: оставаться спокойным, лежать или сидеть насколько возможно неподвижно, дышать равномерно и быть расслабленным на протяжении всего сеанса.

### 2.3.3. Фотобиоакустический комплекс

Фотобиоакустический комплекс включал последовательное выполнение воздействий низкоинтенсивным инфракрасным лазером в проекции кубитальной вены (частота 80 Гц, 5 минут) и в зоне тимуса (частота 1500 Гц, 3-5 минут) (методика Кончуговой Т.В., 2005), а затем биоакустическое воздействие на область головы с биологической обратной связью. При этом ребёнок в течение 20 минут прослушивал звуковой ряд слышимых ухом музыкальных сигналов, связанных с преобразованием биоэлектрических сигналов головного мозга, что моделирует собственные биологические ритмы его функционирования, что регистрируется на дисплее в виде электроэнцефалограммы. Общая продолжительность процедуры с применением фотобиоакустического комплекса составила 25 минут для детей 7 - 9 лет и до 30 минут для детей 10 - 12 лет.

Участникам IV группы разработанный комплекс проводили так же на фоне медикаментозной терапии; при этом у детей IV группы процедуры проводили без включения аппарата «Синхро-С» и лазерного аппарата.

### 2.4. Методы статистической обработки

Для статистической обработки собранных данных применялась программа STATISTICA (версия 10.0, StatSoft Inc., США). Количественные характеристики, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха, включающего нижний ( $Q1$ ) и верхний ( $Q3$ ) квартили. Результаты представлены в формате  $Me [Q1; Q3]$ .

При анализе порядковых и качественных данных использовался показатель  $n$  (%), отражающий процентное соотношение. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, были представлены в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  обозначает среднее значение, а  $SD$  – стандартное отклонение. Для оценки взаимосвязи между показателями, один из которых имел только две степени свободы (пол ребенка) применялось корреляционное отношение ( $\eta$ ). Для анализа парной корреляции

применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Достоверность непараметрических данных проверялась с помощью критерия Вилкоксона (для связанных выборок) и U-критерия Манна-Уитни (для независимых выборок), а для параметрических данных использовался критерий Стьюдента. Для расчета предикторов эффективности лечения инновационных методов физиотерапии применяли множественный регрессионный анализ по критерию  $\chi^2$ .

Поскольку объектом исследования были пациенты возраста 7 – 12 лет, с симптомами вегетативной дисфункции, часто болеющие острыми рекуррентными заболеваниями, то в качестве генеральной совокупности принята совокупность детей 7 – 12 лет, с установленным диагнозом вегетативной дисфункции, обратившихся за медицинской помощью с симптомами острого заболевания 6 и более раз в году. Выборка в 154 пациентов (из которых 124 пациентов в группах, получающих лечение, 30 пациентов в контрольной группе (здоровые) будет достаточной для проведения исследования с 95% уровнем достоверности.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНО – ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

#### **3.1. Клиническая картина, состояние вегетативного статуса детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями**

По клиническим жалобам чувство нехватки воздуха и головная боль доминировали у пациентов 7 – 12 лет. Чувство нехватки воздуха, как проявление гипервентиляционного синдрома, выражающееся в скованности дыхания и неудовлетворенности вдохом отмечалось у 75% детей (n=93). Головная боль отмечалась у 73% (n=91). В 57% (n=67) пациенты отмечали головокружение, несистемного характера.

Кардиальный синдром, выражающийся в жалобах на боли в груди, в том числе возникающие при эмоциональном напряжении, отмечался в 53% (n=66), чувство учащенного сердцебиения в 54% (n=67).

Головная боль, чувство нехватки воздуха, боли в области груди, в том числе провоцировались умственной и физической нагрузкой, усиливались при стрессовом состоянии (перед отчетной/контрольной, др.) и/или при изменении погоды.

Распространённость гастроэнтерологических симптомов составила 48% (n=60), что по данным осмотров, ассоциировалось с функциональной дисфункцией желудочно-кишечного тракта и проявлялось болями в животе, изжогой, отрыжкой, функциональными нарушениями стула (разжижение стула или запор).

Так же отмечались неспецифические жалобы в 39% (n=48), выражающиеся в снижении физической активности, чувстве общей слабости, что так же понижало качество жизни пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Жалобы пациентов с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями (абс.ч.; %)

Жалобы	Группа I (n=31)	Группа II (n=32)	Группа III (n=31)	Группа IV (n=30)	$\chi^2$
Головная боль	23; 74%	24; 75%	22; 70%	22; 73%	$\chi^2_{1,2}=1,07$ $\chi^2_{1,3}=0,95$ $\chi^2_{1,4}=1,51$ $\chi^2_{2,3}=0,78$ $\chi^2_{2,4}=1,01$ $\chi^2_{3,4}=1,62$
Головокружение	17; 54%	17; 53%	18; 58%	15; 50%	
Боли в груди	19; 61%	16; 50%	15; 48%	16; 53%	
Учащенное сердцебиение	20; 64%	15; 46%	19; 61%	13; 43%	
Чувство нехватки воздуха	24; 77%	26; 81%	25; 80%	18; 60%	
Боли в животе	14; 45%	16; 50%	15; 48%	15; 50%	
Снижение физической активности и слабость	12; 38%	11; 34%	13; 41%	12; 40%	
Примечание: математический анализ по $\chi^2$ свидетельствует о том, что жалобы пациентов в группах сравнения сопоставимы					

Изучение исходного вегетативного статуса детей с ВДНС, часто болеющих рекуррентными инфекциями, является актуальным, как в связи с его мультифакторной природой, так и в связи с недостаточной медикаментозной эффективностью лечения.

Структурно-вегетативное обеспечение у обследуемых пациентов с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, характеризовалось доминированием симпатического механизма регуляции, выявленного у 54% детей (Рисунок 5), против аналогичных значений здоровых детей – 27%. В контрольной группе здоровых детей отмечено преобладание пациентов с эйтонией, и в меньшей степени с ваготонией: 40% и 33% соответственно (Рисунок 5).

Выявленное преобладание симпатикотонии у пациентов с ВДНС, часто болеющих рекуррентными инфекциями, свидетельствует о доминирующей роли симпатической вегетативной регуляции, испытывающей наибольшее напряжение в условиях постоянной инфекционной персистенции (Рисунок 6).

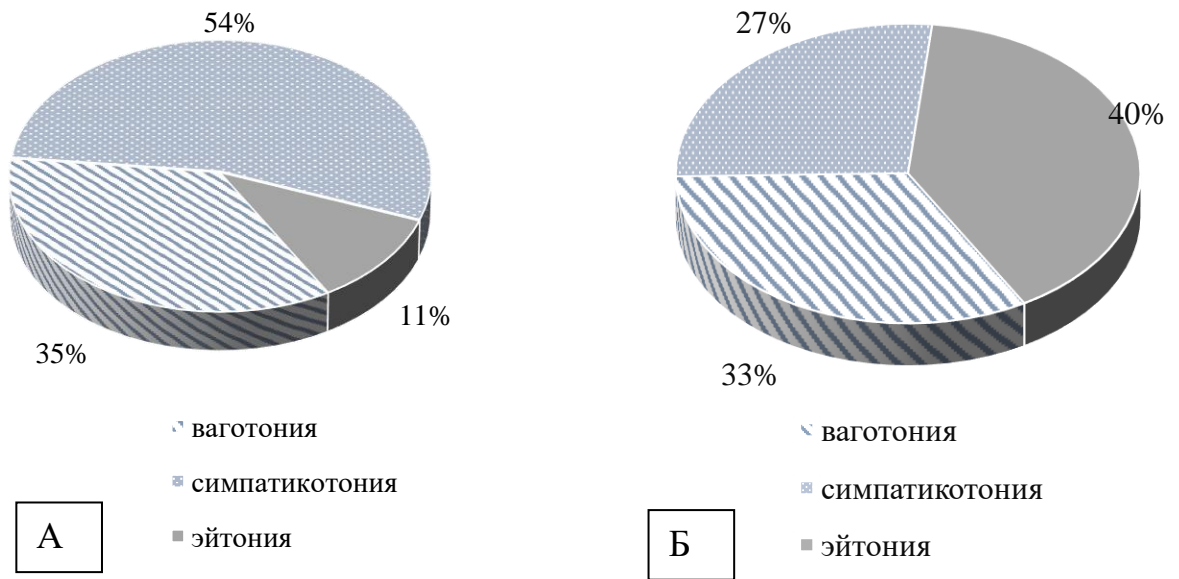


Рисунок 5 – Структура типов вегетативного обеспечения:  
 А – часто болеющих пациентов детского возраста (группы I – IV)  
 Б - здоровых детей (группа V)

Анализ типов вегетативного обеспечения провели по принципу оценки независимых групп по критерию Краскела – Уоллиса, что позволило установить клинические особенности, отражающие симпатикотонический, парасимпатикотонический, эйтонический типы вегетативной регуляции.

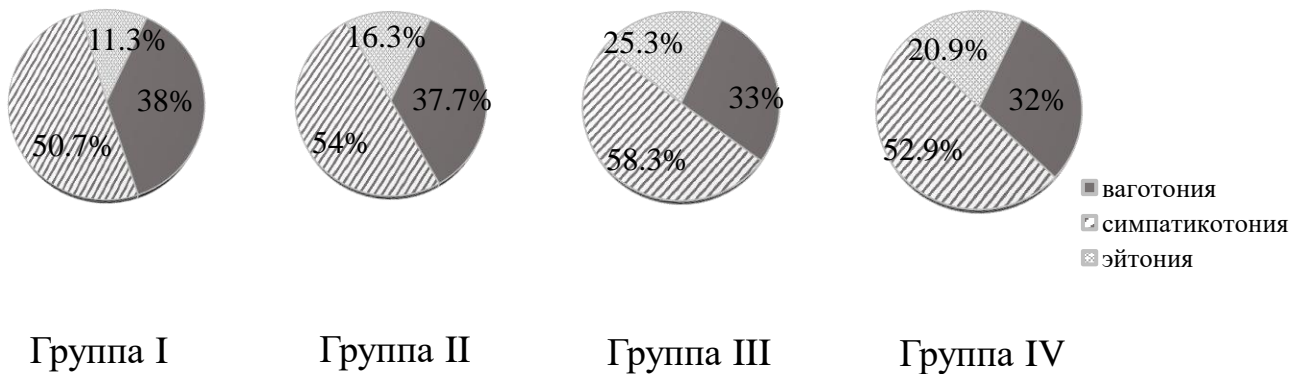


Рисунок 6 – Структура типов вегетативного обеспечения, часто болеющих пациентов детского возраста

Анализ типов вегетативного обеспечения провели по принципу оценки независимых групп по критерию Краскела – Уоллиса, что позволило установить клинические особенности, отражающие симпатикотонический, парасимпатикотонический, эйтонический типы вегетативной регуляции.

У пациентов с симпатическим типом вегетативной регуляции преобладали жалобы кардиального и неврологического характера (боли в груди, головные боли), в то время как у детей с ваготонией чаще отмечались жалобы на нарушение функции желудочно-кишечного тракта (Таблица 5).

Таблица 5 – Оценка жалоб в баллах у пациентов с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, с учетом вегетативной регуляции до лечения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Группы детей	Тип вегетативной регуляции			
	Симпатический		Парасимпатический Боли в животе	Эйтонический (смешанные жалобы)
	Боли в груди	Головные боли		
Группа I	5,9 [5,7; 6,3]	3,4 [2,6;4,0]	8,2 [7,7; 9,0]	2,3 [1,8; 3,0]
Группа II	5,8 [5,5; 6,4]	3,0 [2,7;3,6]	8,1 [7,6; 8,8]	2,4 [1,9; 3,1]
Группа III	5,7 [5,1; 6,4]	3,2 [2,5;3,8]	8,0 [7,4; 8,7]	2,3 [1,7; 2,9]
Группа IV	6,1 [5,7; 6,9]	3,4 [2,9;3,7]	8,1 [7,3; 8,8]	2,5 [1,9; 3,2]

Анализ исходных клинических показателей показал увеличение ЧСС в группах I, II, III, IV, в сравнении с группой V.

При этом у детей с симпатическим типом (СТ) вегетативной регуляции отмечены значительные сдвиги со стороны исходных индексов: ВИК, Хильдебрандта и Баевского-Парина, отражающих вегетативно-регуляторные компенсации и их связи с кардиальной, сосудистой и другими системами на фоне высокого вегетативного напряжения, лежащего в основе формирования вегетативной дисфункции (Таблица 6).

Таблица 6 – Исходные клинические показатели у пациентов с ВД, часто болеющих рекуррентными инфекциями, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Группы детей	Частота сердечных сокращений в минуту	Частота дыхания в минуту	Индекс Хильдебранта
Группа I	102,0 [92,0; 121,0] *,**	20,0 [19,0; 23,0]	5,1 [4,8; 5,30]**
Группа II	104,0 [89,0; 120,0] **	21,0 [21,0; 24,0]*; **	4,9 [4,2; 5,0]*; **
Группа III	103,0 [89,0; 121,0] *; **	20,0 [19,0; 24,0]	5,1 [4,7; 5,0]**
Группа IV	103,0 [89,0; 120,0] **	21,0 [20,0; 23,0]	4,9 [4,2; 5,2]**
Группа V	84,0 [72,0; 99,0] **	21,0 [19,0; 23,0]	4,0 [3,8; 4,3]**

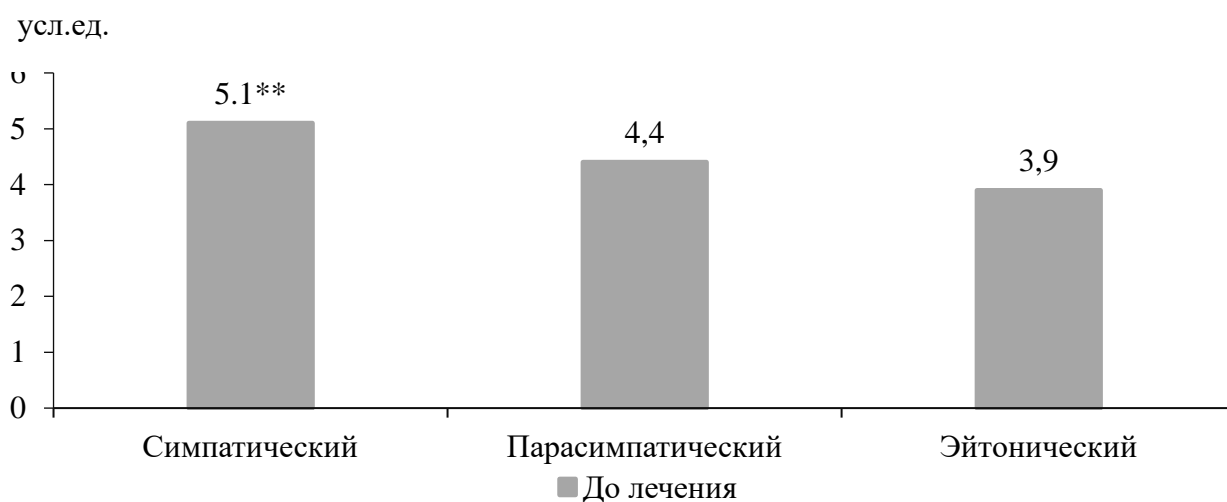
Примечание: \*p <0,05 при сравнении с группой IV; \*\* p <0,01 при межгрупповом сравнении по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса)

Для получения полного представления о состоянии вегетативного обеспечения детей, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, анализировали индекс Хильдебранта, который даёт многогранную оценку типов вегетативного обеспечения у детей.

У большей доли (75,8%) исследуемых детей индекс Хильдебранта, отражающий степень межсистемных отношений, находился выше средних значений физиологической нормы. Отклонение индекса Хильдебранта (норма 2,8 – 4,9 усл. ед.), указывает на высокую напряжённость вегетативно-гипоталамических центров, обеспечивающих функционально-висцеральное управление [6, 26, 160].

Установлено, что у детей с симпатикотонией отмечается высокий уровень индекса Хильдебранта, превышающий физиологическую норму и составляющий 5,1 [4,5; 5,3] усл. ед.; при парасимпатикотонии индекс Хильдебранта находился на значениях верхней границы физиологической нормы: 4,4 [4,1; 4,8] усл. ед.; в то время как у детей с эйтоническим типом вегетативного обеспечения индекс Хильдебранта был в пределах нормы и составил: 3,9 [3,8; 4,1] усл. ед.

(Рисунок 7).



Примечание: данные представлены в виде Me

Рисунок 7 – Индекс Хильдебрандта при типах вегетативного обеспечения

Таким образом, у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями с симпатическим типом вегетативной регуляции, исходные значения индекса Хильдебрандта были выше, чем у детей с парасимпатическим и эйтоническим типом вегетативного обеспечения, в среднем на 30,7% ( $p < 0,01$ ).

Исходные показатели индекса Кердо имели значимые различия между значениями в возрастных группах (Таблица 7).

При этом выявлены достоверно значимые различия между значениями исходного индекса Кердо в каждой возрастной группе между мальчиками и девочками, как в контрольной группе, так и в группах I – IV. Так в группах I – IV ВИК мальчиков имел высокие значения и отличался от ВИК девочек в 2,5 раза. В контрольной группе у мальчиков отмечены так же исходно выше показатели ВИК, в сравнении с девочками в 2,7, 3,7 раз соответственно возрастным группам.

Таблица 7 – Оценка вегетативного статуса пациентов, часто болеющих респираторными инфекциями по индексу Кердо, возрасту и полу (усл. ед., Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Группы пациентов по возрасту		Индекс Кердо I – IVгр. (усл. ед.)	Индекс Кердо V гр. (усл. ед)
7-9 лет	Мальчики	25,71 [22,49; 27,57]*	24,40 [20,39; 26,41]
	Девочки	-41,09 [39,48; 43,55]*	6,57 [4,37; 9,48]
10-12 лет	Мальчики	26,36 [23,74; 28,89] *	29,20 [26,61; 30,73]
	Девочки	-40,78 [38,80; 42,98]*;**	10,60 [7,60; 12,76]
Примечание: *p <0,05 (критерий Краскела-Уоллиса) по отношению к группе V; **p <0,05 (критерий U-Манна-Уитни) в сравнении между мальчиками и девочками			

Методом математического анализа установлена прогностическая роль симпатикотонии в серии ответных вегетативно-иммунных реакций на рекуррентные инфекции, которые выявлены у детей с вегетативной дисфункцией. Достоверные значения коэффициента ранговой корреляции в каждой подгруппе мальчики и девочки по отношению к анергической форме вегетативной реактивности рассчитана по критерию Спирмена (Таблица 8).

У значительной доли детей с гипоэргическим типом, значения ИН соответствовали 5-6 рангу вегетативного напряжения, а индекс ВИК коррелировал с интегральным показателем ИН по Р.М. Баевскому-Парину: мальчики –  $\rho = +0,50$ ; девочки –  $\rho = +0,39$  при показателе ИН 151 – 200 усл.ед. в виде корреляции средней силы (для обоих показателей,  $p < 0,05$ ) и при показателе ИН 201 и выше усл.ед. индекс ВИК коррелируют и у мальчиков ( $\rho = +0,63$ ), и у девочек ( $\rho = +0,54$ ;  $p < 0,05$  для обоих показателей).

При гиперэргическом типе представленные показатели связаны корреляцией средней силы только у мальчиков: мальчики –  $\rho = +0,443$  при показателе ИН 151 – 200 усл.ед. У девочек изученные показатели не имели статистически достоверной корреляции ( $\rho = +0,279$ ). При этом значения ИН по Р.М. Баевскому-Парину на

уровне 201 и выше усл.ед. представлены сильной корреляцией с индексом ВИК и у мальчиков ( $\rho = +0,74$ ), и у девочек ( $\rho = +0,62$ ) (для обоих показателей,  $p < 0,05$ ).

Таким образом полученные данные демонстрируют положительную корреляцию средней силы между индексами вегетативного напряжения по Р.М. Баевскому-Парину и показателями вегетативной реактивности, при гиперэргии и гипоэргии, без достоверной связи данных значений при анергии.

Таблица 8 – Корреляция исходных индексных величин напряжения по Р.М. Баевскому – Парину с показателями вегетативной реактивности (ВИК) детей, часто болеющих рекуррентными инфекциями

Форма вегетативной реактивности (ВИК) усл. ед.		Индексные величины напряжения (ИН) усл. ед.			
		50-100	101-150	151-200	201-250
		Корреляционные значения (n=124)			
Гипоэргическая	м	+0,07	+0,27*	+0,50*	+0,63*
	д	+0,09	+0,24	+0,39*	+0,54*
Анергическая	м	-0,07	-0,17	-0,24	-0,32
	д	-0,04	-0,15	-0,21	-0,26
Гиперэргическая	м	+0,02	+0,25*	+0,443*	+0,74*
	д	+0,04	+0,3	+0,249	+0,62*
Примечание: * $p < 0,05$					

Оценка функционального состояния ВНС по данным КИГ является объективным методом диагностики ВДНС. Значимыми факторами, влияющими на частоту сердечных сокращений, могут быть не только масса-ростовые и возрастные показатели, но и половая дифференциация норм, ввиду особенностей скорости развития гормонального созревания и кардиотропного действия половых гормонов.

Анализ данных КИГ показал изменения показателей в группах I, II, III, IV, в сравнении с группой V, а именно уменьшение вариационного размаха  $\Delta X$ , увеличение  $AMo$ , увеличение ИН.

Так же отмечено увеличение индексного показателя авторегуляции ритмом сердца (ПАПР) и вегетативного показателя сердечного ритма (ВПР) (Таблица 9).

Таблица 9 – Исходные показатели кардиоинтервалограммы пациентов с ВД, часто болеющих рекуррентными инфекциями, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа V	Часто болеющие пациенты с ВДНС			
		Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
ЧСС, уд/мин	84,0 [72,0; 99,0]	102,0 [92,0; 121,0]	104,0 [89,0; 120,0]*	103,0 [89,0; 121,0] *, **	103,0 [89,0; 120,0] **
ЧД, уд/мин.	21 [19; 23]	20,0 [19,0; 23,0]	21,0 [21,0; 24,0]*; **	20,0 [19,0; 24,0]	21,0 [20,0; 23,0]
АД систол., мм рт.ст.	106 [91,1; 115]	104 [100; 109]*	104 [99; 110]*	103,1 [99; 107,2]*	105 [98; 113]*
АД диастол., мм рт.ст.	71 [57; 85]	92 [88; 99]*	90 [84; 102]*	88 [83; 92,2]*	89 [74; 103] *
Мо	0,81 [0,76; 0,87]	0,70 [0,73; 0,93]	0,84 [0,75; 0,94]	0,80 [0,76; 0,94]	0,79 [0,73; 0,83]
АМо, %	35 [33; 38]	48 [42; 53]*	49 [43; 55]*	46 [42; 50]**	49 [44; 55]*
ΔХ	0,25 [0,18; 0,30]	0,16 [0,13; 0,19]*	0,15 [0,11; 0,18] **	0,15 [0,12; 0,20] **	0,17 [0,14; 0,21] *
ИН, усл. ед.	104 [95; 116]	220 [204; 237]**	205 [191; 215]**	214 [202; 230]**	211 [201; 219]**
ИН1/ ИН2	1,6 [1,4; 1,8]	2,4 [2,1; 2,5] *	2,2 [2,0; 2,4] *	2,3 [2,0; 2,6]*	2,1 [1,9; 2,3]*
ВПР усл. ед.	3,5 [3,1; 3,9]	5,5 [5,3; 5,8] *	5,9 [5,6; 6,1] *	5,9 [5,5; 6,3] **	5,5 [5,3; 5,9] *
ПАПР, усл. ед.	47 [41; 52]	64 [59; 78]*	66,8 [62,9; 70,7]**	66,3 [65; 67,6]**	65 [57; 67]*
Примечание: * p<0,05, ** p<0,01 по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса)					

Таким образом, КИГ на начальном этапе позволяет оценить исходный вегетативный тонус и реактивность, выявить дисбаланс в системе регуляции. По данным литературы, вегетативный дисбаланс, выявляемый у детей, может приводить к нарушению иммунного статуса, провоцируя развитие очагов хронической инфекции. С другой стороны, хронические инфекции и воспаления могут усугублять вегетативные нарушения, формируя порочный круг [24,41,53, 107].

### **3.1.1. Клиническая картина, состояние вегетативного статуса детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями после лечения**

Следует отметить, что после проведённого физиотерапевтического лечения положительная динамика отмечалась во всех группах. При этом наиболее выраженный клинический эффект отмечался в группе I, у пациентов которой выявилось достоверное снижение уровня выраженности всех клинических жалоб на 55%. В группе III отмечено достоверное снижение уровня жалоб на 44,7%, в то время как в группе II этот показатель снизился на 23,3%. Снижение уровня выраженности всех жалоб в контрольной IV группе составило 11%.

Отмечено более значимое уменьшение выраженности жалоб кардиального характера в группе I в сравнении с II, III группами.

Проявления респираторного синдрома (чувство нехватки воздуха) значимо купировались в I - III группах.

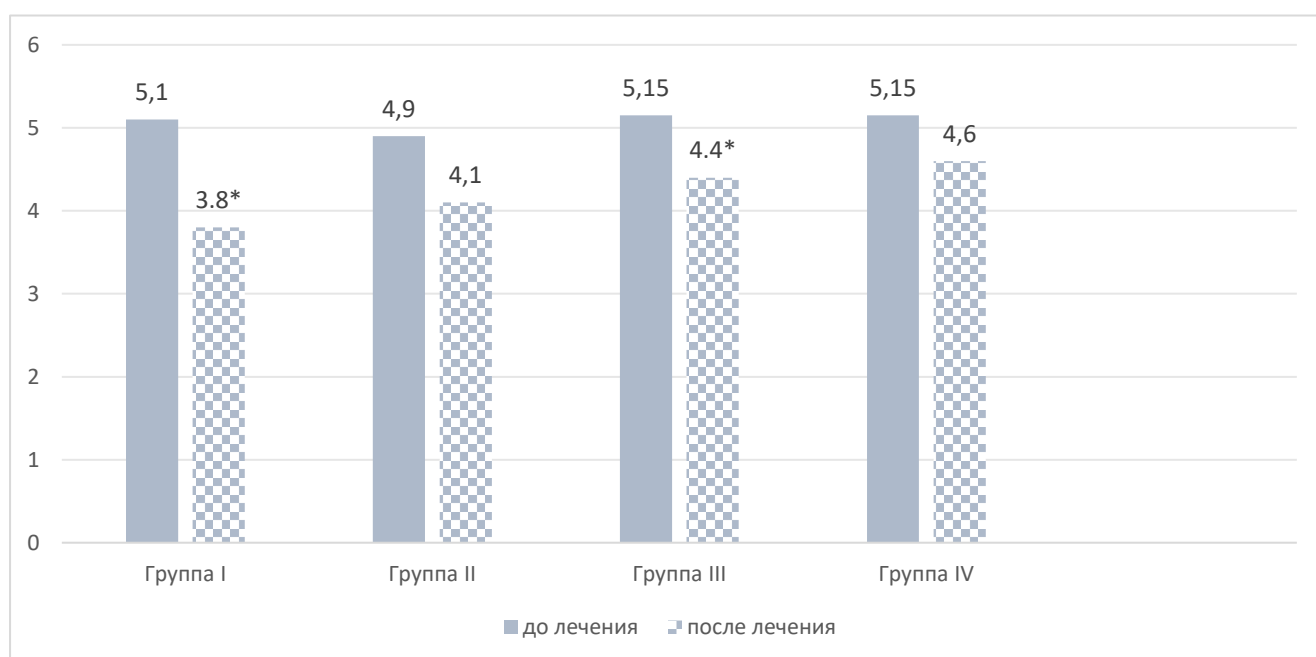
После лечения при оценке неспецифических жалоб (снижение физической активности, общая слабость) установлено, что у пациентов всех групп уменьшилась выраженность симптомов; при этом в группе I, в группе III результат достоверен.

Можно предположить, что наиболее высокие вегетативные коррекции жалоб и вегеталгий у детей из группы I, основаны в том числе на активации центров парасимпатической регуляции, посредством биоакустического воздействия, что при параллельном воздействии на проекционные зоны тимуса, способствовало снижению высокого симпатического напряжения вегетативной реактивности и связанных с ними сдвигами иммунно-цитокиновых резервов, что обеспечило формирование резервных механизмов саногенеза и адаптации (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка клинической эффективности моновоздействий и фотобиоакустического комплекса по динамике субъективных жалоб пациентов с ВД, часто болеющих респираторными инфекциями, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Жалобы		Группы пациентов			
		Группа I	Группа II Сравнение-1	Группа III Сравнение-2	Группа IV
Головная боль	до лечения	6,3 [6,0; 6,4]	6,1 [5,8; 6,4]	6,3 [5,6; 6,2]	6,2 [5,9; 6,3]
	после лечения	2,7 [2,4; 3,1]*,**	5,0 [5,1; 5,5]*	4,0 [3,5; 5,2]*	6,0 [5,8; 6,3]
Головокружение	до лечения	3,3 [3,0; 3,8]	3,3 [3,0; 3,9]	3,3 [6,0; 3,8]	3,3 [3,0; 3,8]
	после лечения	1,6 [1,4; 2,4]*,**	2,8 [2,4; 3,3]*	1,7 [1,6; 1,9]*,**	2,8 [3,0; 3,4]
Боли в области сердца	до лечения	2,5 [2,0; 3,0]	2,3 [2,0; 2,6]	2,4 [1,9; 2,9]	2,3 [2,0; 3,0]
	после лечения	0,9 [0,7; 1,1]**	1,6 [1,4; 1,8]*	1,2 [1,0; 1,4]**	2,2 [2,0; 2,4]
Учащенное сердцебиение	до лечения	5,4 [5,0; 5,8]	5,3 [5,0; 5,6]	5,3 [5,0; 5,7]	5,2 [5,0; 5,6]
	после лечения	1,4 [1,0; 2,8]*,**	3,7 [3,4; 4,3]*,**	1,8 [1,5; 2,2]**	5,1 [4,9; 5,3]
Чувство нехватки воздуха	до лечения	4,5 [4,0; 4,5]	4,3 [4,0; 4,6]	4,3 [4,0; 4,7]	4,3 [4,0; 4,6]
	после лечения	2,1 [1,8; 2,4]*,**	2,9 [2,7; 2,8]*	1,9 [1,7; 2,1]*	4,2 [4,0; 4,4]
Боли в животе	до лечения	4,4 [4,2; 4,7]	4,0 [3,8; 4,4]	4,3 [4,0; 4,5]	6,3 [6,0; 6,4]
	после лечения	2,0 [1,8; 2,3]*,**	3,1 [2,8; 4,0]*	3,3 [2,8; 3,8]**	3,7 [3,4; 4,1]
Снижение физической активности, слабость	до лечения	6,3 [6,0; 6,4]	6,15 [5,8; 6,4]	6,3 [5,6; 6,2]	6,3 [5,9; 6,3]
	после лечения	3,7 [3,4; 4,1]*,**	5,0 [5,1; 5,5]	3,9 [3,5; 5,2]*	6,2 [5,8; 6,3]
Примечание: * p < 0,05 в сравнении до/после лечения (критерий Вилкоксона); ** p < 0,05 по отношению к группе IV (критерий Краскела-Уоллиса)					

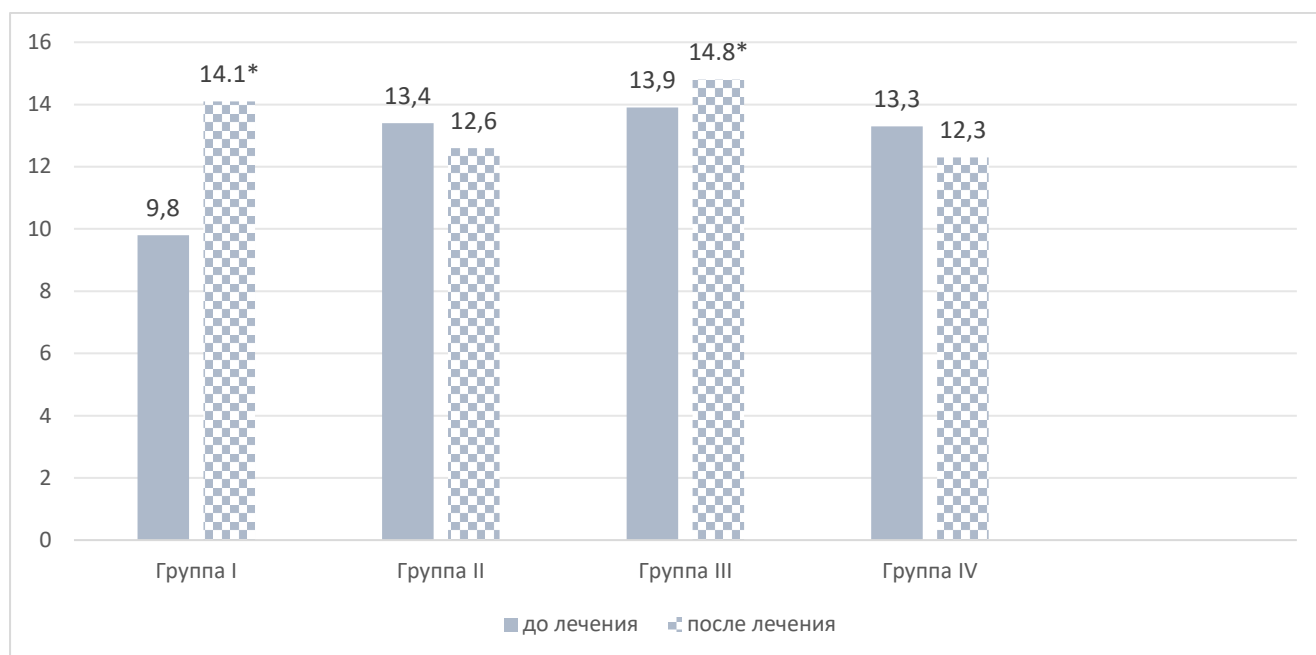
После применения методов физиотерапии получены статистически разные клинические эффекты в отношении изменений индекса Хильдебрандта. Так в группе I отмечали достоверное снижение исходно повышенного показателя с 5,1 [Q<sub>1</sub> = 4,9; Q<sub>3</sub> = 5,8] усл.ед до 3,8 усл.ед. [Q<sub>1</sub> = 3,4; Q<sub>3</sub> = 4,3] (p < 0,05), в группах: II, III отмечено менее значимое снижение показателя на 0,75–0,8 усл.ед., при этом в группе II снижение показателя было недостоверным, как и в группе IV (Рисунок 8).



Примечание: данные представлены в виде Me, \*p < 0,05 (критерий Вилкоксона)

Рисунок 8 – Индекс Хильдебрандта до/после лечения

Показатели вегетативного индекса Кердо (ВИК) наиболее выражено коррелировались в группе I, при этом в группе III ВИК максимально приблизился к показателю группы здоровых детей 15,4 [Q<sub>1</sub> 14,9; Q<sub>3</sub> 15,4] усл.ед. Изменения ВИК в группе II, в группе IV были недостоверны (Рисунок 9).



Примечание: данные представлены в виде Me, \* $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона)

Рисунок 9 – Индекс Кердо до/после лечения

Достоверность изменений показателей кардиоинтервалографии (КИГ) у детей, включенных в группу II, была установлена путём статистического сравнения с данными контрольной группы IV и группы V (Таблица 11).

У пациентов II группы было зарегистрировано статистически значимое снижение ЧСС: с 104,0 [89,0; 120,0] уд/мин. до 95,5 [87,9; 101,0] уд/мин. ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция отмечалась в отношении показателей моды (Mo) и амплитуды моды (АМо). При этом изменения показателя активности регуляторных процессов (ПАПР) не достигли уровня репрезентативности: исходное значение 66,8 [62,9; 70,7] усл.ед. снизилось до 63,5 [62,9; 64,2] усл.ед. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о минимальной динамике данного параметра. При этом коррекция вегетативного индекса регуляции сердечной деятельностью (ВПР) носила статистически слабый характер: показатель изменился с 5,9 [5,6; 6,1] усл.ед. до 5,7 [5,5; 5,9] усл.ед. Согласно данным литературы, подобная динамика не указывает на достижение вегетативной стабилизации в управлении сердечным ритмом у пациентов при симпатикотонии.

Таблица 11 – Динамика показателей кардиоинтервалограммы после низкоинтенсивного инфракрасного лазерного воздействия, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа II	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС, уд/мин.	84,0 [72,0; 99,0]	103,0 [89,0; 120,0]	97,0 [87,9; 103,2]**	104,0 [89,0; 120,0]*	95,5 [87,9; 101,0]*
ЧД, уд/мин	21 [19; 23]	21,0 [20,0; 23,0]	21 [20; 23]**	21,0 [21,0; 24,0]	21 [19; 23]
АД/сис мм.рт.ст.	106 [91,1; 115]	105 [98; 113]	104 [98; 109]**	104 [99; 110]	98 [96; 100]*
АД/диаст, мм.рт.ст.	71 [57; 85]	89 [74; 103]	85 [74; 88]**	90 [84; 102]*	83 [70; 99]*
Мо	0,81 [0,66; 0,92]	0,84 [0,79; 0,93]	0,83 [0,74; 0,91]	0,84 [0,75; 0,94]	0,79 [0,70; 0,81]*;* *
АМо, %	35 [33; 38]	49 [44; 55]	49 [44; 54]**	49 [43; 55]	37 [34; 37]*
ΔХ	0,25 [0,18; 0,30]	0,17 [0,14; 0,21]	0,15 [0,10; 0,18]**	0,15 [0,11; 0,18]	0,24 [0,21; 0,25]*
ИН, усл. ед.	104 [95; 116]	211 [201; 219]	205 [190; 214]*;***	205 [191; 215]	127 [124; 129]*;***
ИН1/ ИН2	1,6 [1,4; 1,8]	2,1 [1,9; 2,3]	2,2 [2,0; 2,3]**	2,2 [2,0; 2,4]	1,7 [1,5; 1,8]*
ВПР, усл. ед.	3,5 [3,1; 3,9]	5,5 [5,3; 5,9]	5,9 [5,6; 6,0]**	5,9 [5,6; 6,1]	5,7 [5,5; 5,9]
ПАПР, усл. ед.	47 [41; 52]	65 [57; 67]	66 [61; 70]**	66,8 [62,9; 70,7]	63,5 [62,9; 64,2] *;***

Примечание: \* p < 0,05 до/после лечения (критерий Вилкоксона), \*\* p < 0,05 по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса)

Следует констатировать, что значения КИГ достоверно изменились в группе III, что не было отмечено в группе IV (Таблица 12).

В ходе исследования было отмечено, что у детей из группы III аналогичные коррекции носили менее выраженный эффект, чем у детей из группы II: нормализация ЧСС с 103 [89; 121] уд/мин до 94 [83; 99] уд/мин (p < 0,05), что способствовало достоверной коррекции показателей САД от 103,1 [99; 107,2] мм рт.ст. до 97,7 [94; 97] мм рт.ст. и ДАД с 88 [83; 92] мм.рт.ст. до 80 [75; 89] мм рт.ст. (для обоих показателей, p < 0,05). При этом также значимо корригировались

показатели КИГ: ВПР с 5,9 [5,5; 6,3] до 4,2 [3,9; 4,5] усл.ед. и ПАПР – с 66,3 [65; 67,6] до 47,5 [46; 49] усл. ед. (для обоих показателей,  $p < 0,05$ ) (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика показателей кардиоинтервалограммы после биоакустического моновоздействия, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа III	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС, уд/мин.	84 [72; 99]	103 [89; 120]	97 [87; 103]	103 [89; 121] *, **	94 [83; 99]*
ЧД, уд/мин.	21 [19; 23]	21,0 [20,0; 23,0]	21 [20; 23]	20,0 [19,0; 24,0]	21 [20; 22]
АД систол., мм рт.ст.	104 [91,1; 115]	105 [98; 113]	104 [98; 109]	103 [99; 107]	97 [94; 97]*
АД диастол., мм рт.ст.	71 [57; 85]	89 [74; 103]	85 [74; 88]	88 [83; 92]*	80 [75; 89]*
Мо	0,81 [0,66; 0,92]	0,84 [0,79; 0,93]	0,83 [0,74; 0,91]	0,90 [0,86; 0,94]	0,80 [0,66; 0,94]*
АМо, %	35 [33; 38]	49 [43; 55]	49 [44; 54]	46 [42; 50]	35 [33; 36]*
ΔХ	0,25 [0,18; 0,30]	0,17 [0,14; 0,21]	0,15 [0,10; 0,18]	0,15 [0,12; 0,20]	0,25 [0,24; 0,26]*
ИН, усл. ед.	104 [95; 116]	211 [201; 219]	205 [190; 214]	214 [202; 230]	114 [112; 116]*, **
ИН1/ ИН2	1,6 [1,4; 1,8]	2,1 [1,9; 2,3]	2,2 [2,0; 2,3]	2,3 [2,0; 2,6]	1,6 [1,4; 1,8]*
ВПР, усл. ед.	3,5 [3,1; 3,9]	5,5 [5,3; 5,9]	5,9 [5,6; 6,0]	5,9 [5,5; 6,3]	4,2 [3,9; 4,5] *, **
ПАПР, усл. ед.	47 [41; 52]	65 [57; 67]	66 [61; 70]	66,3 [65; 67,6]	47,5 [46; 49]*, **

Примечание: \*  $p < 0,05$  до/после лечения (критерий Вилкоксона), \*\*  $p < 0,05$  по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса)

В группе I отмечена наиболее значимая положительная коррекция большинства показателей КИГ: снижение ЧСС: с 102,0 [92,0; 121,0] уд/мин до 85 [83; 88] уд/ мин ( $p < 0,05$ ), коррекция показателей САД: с 104 [100; 109] мм рт.ст. до 96 [93; 98] мм рт.ст. и ДАД: с 92 [88; 99] мм рт.ст. до 73 [70; 84] мм рт.ст. (для всех показателей,  $p < 0,05$ ), улучшение значений ПАПР: с 64 [59; 78] усл. ед. до 48 [43; 50] усл. ед. и ВПР: с 5,5 [5,3; 5,8] усл. ед. до 3,6 [3,0; 3,9] усл. ед. ( $p < 0,05$ ), демонстрирующих восстановление соотношений между регуляторными

индексами ИН1/ИН2 до физиологических значений нормы от 2,4 [2,1; 2,5] до 1,57 [1,44; 1,66] (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика показателей кардиоинтервалограммы после фотобиоакустического комплекса, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа I	
		до лечения	После лечения	до лечения	после лечения
ЧСС, уд/мин.	84,0 [72,0; 99,0]	103 [89; 20]	97 [87; 103]**	102,0 [92,0; 121,0]	85 [83; 88]*; **
ЧД, уд/мин.	21 [19; 23]	21,0 [20,0; 23,0]	21 [20; 23]**	20,0 [19,0; 23,0]	20 [18; 22]*
АД систол, мм рт.ст.	106 [91,1; 115	105 [98; 113]	104 [98; 109]**	104 [100; 109]*	96 [93; 98]*
АД диастол, мм рт.ст.	71 [57; 85]	89 [74; 103]	85 [74; 88]**	92 [88; 99]*	73 [70; 84]*
Мо	0,81 [0,66; 0,92]	0,84 [0,79; 0,93]	0,83 [0,74; 0,91]	0,87 [0,73; 0,93]	0,79 [0,70; 0,81]*
АМо, %	35 [33; 38]	49 [44; 55]	49 [44; 54]**	48 [42; 53]	35 [32; 39]*
ΔХ	0,25 [0,18; 0,30]	0,17 [0,14; 0,21]	0,15 [0,10; 0,18]**	0,16 [0,13; 0,19]	0,23 [0,21; 0,25]*
ИН, усл. ед.	104 [95; 116]	211 [201; 219]	205 [190; 214]**	220 [204; 237]	110 [100; 119] *; **
ИН1/ ИН2	1,6 [1,4; 1,8]	2,1 [1,9; 2,3]	2,2 [2,0; 2,3]**	2,4 [2,1; 2,5]	1,57 [1,44; 1,6]*
ВПР, усл. ед.	3,5 [3,1; 3,9]	5,5 [5,3; 5,9]	5,9 [5,6; 6,0]**	5,5 [5,3; 5,8]	3,6 [3,0; 3,9]*
ПАПР, усл. ед.	47 [41; 52]	65 [57; 67]	66 [61; 70]**	64 [59; 78]	48 [43; 50]*

Примечание: \* p<0,05 до/после лечения (критерий Вилкоксона), \*\* p<0,05 по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса)

Наиболее выраженная коррекция индекса ВПР в структуре КИГ более представлена у детей из группы I: с 5,5 [5,3; 5,8] усл. ед. до 3,6 [3,0; 3,9] ус. ед. (p<0,05), что практически верифицирует данный показатель в качестве одного из результативных в прогностической оценке клинической эффективности фотобиоакустического комплекса (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная оценка динамики показателей кардиоинтервалограммы после фотобиоакустического комплекса, лазерного и биоакустического моновоздействий, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель КИГ		Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
ЧСС, уд/мин.	до лечения	102,0 [92,0; 121,0]	104,0 [89,0; 120,0]*	103 [89; 121] *, **	103 [89; 20]
	после лечения	85 [83; 88]*; **	95,5 [87,9; 101,0]*	94 [83; 99]*	97 [87; 103]**
ЧД, уд/мин.	до лечения	22 [20; 25]	23 [21; 27]	22 [19; 24]	21[20; 23]
	после лечения	20 [18; 22] *	21 [19; 23] *	21 [20; 22]	21[20; 23]
АД сistol., мм рт.ст.	до лечения	104 [100;109]	104 [99; 110]	103,1 [99; 107,2]	105 [98; 113]
	после лечения	96 [93; 98] *	105 [100; 112]	95,7 [94; 97,4] *	104 [98; 109]
АД диастол., мм рт.ст.	до лечения	92 [88; 99]*	90 [84; 102]*	88 [83; 92]*	89 [74; 103]
	после лечения	73 [70; 84]*	83 [70; 99]*	80 [75; 89]*	85 [74; 88]**
Мо	до лечения	0,87 [0,73;0,92]	0,84 [0,75; 0,91]	0,90 [0,86; 0,92]	0,84 [0,79;0,93]
	после лечения	0,79 [0,70;0,81] *	0,79 [0,70; 0,81] *	0,81 [0,66; 0,92] *	0,83 [0,74;0,91]
АМо, %	до лечения	48 [42; 53]	49 [43; 55]	46 [42; 50]	49 [44; 55]
	после лечения	35[32; 39] *	37[34; 37] *	35 [33; 36] *	49[44; 54]
ΔХ	до лечения	0,16 [0,13; 0,19]	0,15 [0,11; 0,18]	0,15 [0,12; 0,20]	0,17 [0,14;0,21]
	после лечения	0,27 [0,2;0,26]*; **	0,24 [0,21; 0,25*]	0,26 [0,24; 0,28] *	0,15** [0,10;0,18]
ИН, усл. ед.	до лечения	220 [204; 237]	205 [191; 215]	214 [202; 230]	211 [201; 219]
	после лечения	110 [100; 119] *,**	127 [124; 129] *,**	114 [112; 116] *,**	205 [190; 214] *
ИН1/ ИН2	до лечения	2,4 [2,1; 2,5]	2,2 [2,0; 2,4]	2,3 [2,0; 2,6]	2,1 [1,9; 2,3]
	после лечения	1,8 [1,6; 1,9] *,**	1,7 [1,5; 1,8] *,**	1,6 [1,4; 1,8] *,**	2,2 [2,0; 2,3]
ВПР, усл. ед.	до лечения	5,5 [5,3; 5,8]	5,9 [5,6; 6,2]	5,9 [5,5; 6,3]	5,5 [5,3; 5,9]
	после лечения	3,6 [3,0; 3,9] *,**	5,7 [5,5; 5,9]	4,2 [3,9; 4,5] *,**	5,9 [5,6; 6,0]
ПАПР, усл. ед.	до лечения	64 [59; 78]	66,8[62,9; 70,7]	66,3[65; 67,6]	65[57;67]
	после лечения	48 [43; 50] *,**	63,5 [62,9;64,2] *	47,5[46;49]*; **	66 [61;70]
Примечание: * p<0,05 до/после лечения (критерий Вилкоксона), ** p<0,05 по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса)					

Высокие индексные показатели ПАПР и ВПР, демонстрируют, в соответствии с данными Европейского Кардиологического общества (1996 г.), не только высокую симпатoadреналовую активность, но и дают валидную интерпретацию адаптационных резервов, согласующихся с вегетативными субъективными жалобами (повышение и лабильность артериального давления при волнении, кардиалгия, ощущение перебоев в области сердца, нарушение сна, лабильность настроения и работоспособности, др.) и, которые, как выяснилось в ходе исследования, коррелируют с частотно-медианным показателем респираторно-рекуррентных атак в течение года (Рисунок 10).

Методом корреляционной адаптометрии (по критерию  $\eta$ ) установлена связь между индексными значениями показателями КИГ и частотными показателями рекуррентных атак в году, демонстрируя влияние типов вегетативной регуляции у обследуемых детей. Увеличение кратности острых рекуррентных инфекций у детей в течение года, значимо усугубляется процессами гипоталамических срывов и реактивных вегеталгий, что подтверждалось и ранее по данным литературы.

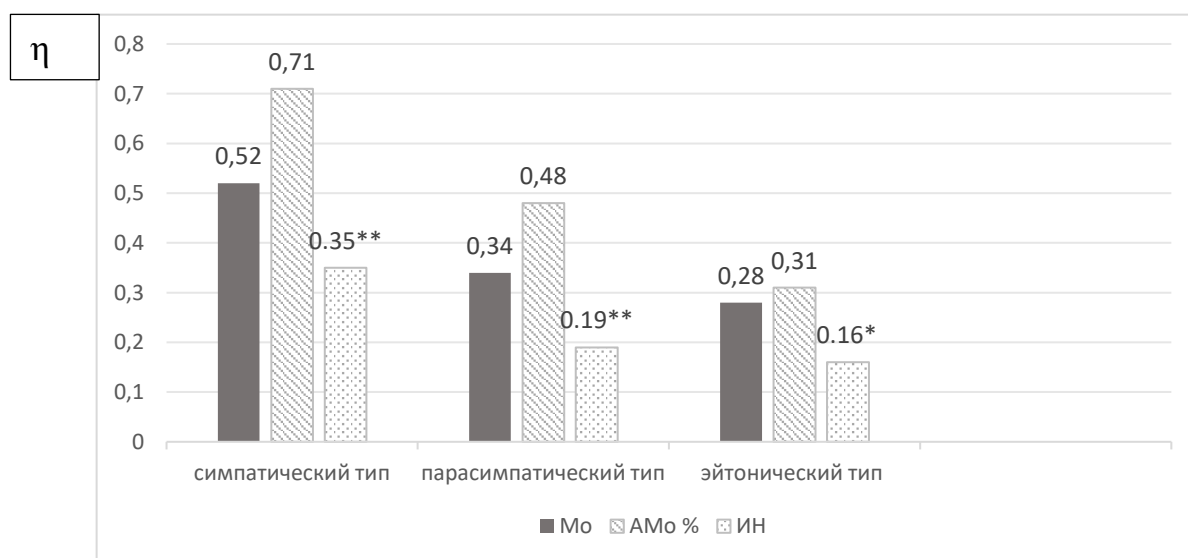


Рисунок 10 - Взаимосвязь частоты рекуррентных инфекций в течение года у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, с показателями кардиоинтервалограммы и вегетативной регуляции (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ )

Корреляционные связи по критерию  $\eta$  позволяют оценить ее силу и направление взаимодействия между параметрами кардиоинтервалограммы (КИГ), между индексными значениями вегетативного статуса и вегетативного напряжения. Нами установлено, что исходные показатели КИГ исследуемых детей коррелируют с частотой рекуррентных атак в течение года. Наиболее сильная статистическая корреляция установлена между показателями Мо и АМо и частотой респираторных рекуррентных инфекций при симпатикотонии ( $\eta = +0,52, +0,71$  соответственно) и при парасимпатикотонии ( $\eta = +0,34, +0,48$ ) ( $p < 0,05$ , для обоих показателей), что может объяснять повышенное вегетативно-иммунное напряжение при симпатoadреналовом вегетативном обеспечении. При эйтонии так же отмечена положительная связь данных показателей.

Таким образом, тип вегетативного обеспечения детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентным инфекциями, коррелирует с показателями вегетативного статуса, вегетативного напряжения, вегетативной реактивностью и значениями КИГ. При этом установлено, что изученные значения не только взаимосвязаны, но и существенно влияют на показатели кратности острых рекуррентных инфекций у обследуемых детей, а также влияют на иммунный статус.

### **3.2. Иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями**

Вегетативная нервная система (ВНС) обеспечивает коррекцию всех жизненно важных органов и систем, включая иммунную [6, 53, 63, 107, 124, 160, 214, 244]. Вегетативная дисфункция, выявленная у исследуемых детей на фоне рекуррентных инфекций, значимо повышает степень иммунного напряжения и адаптационных механизмов регуляции [63, 106, 107, 124]. При изучении иммунного статуса часто болеющих детей 7 – 9 лет были обнаружены различия, связанные с полом и возрастом. В частности, у этих детей наблюдались низкие показатели субпопуляций Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, высокие уровни В-

лимфоцитов, сопровождающихся тенденцией к сдвигам физиологических соотношений между цитокиновыми маркерами CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>.

Полученные данные показывают, что у детей 7 – 9 лет выявлено: снижение уровней субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) до 65,5 [61,0; 66,0]% у мальчиков, и до 61,1 [56,2; 66,3]% у девочек (p<0,05), повышение уровней цитокинового маркера CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы) до 37,9 [36,4;39,9]% у мальчиков, и до 39,5 [37,1; 41,9]% у девочек соответственно (p <0,05), что достоверно отличает их от аналогичных физиологических показателей и значений у здоровых детей (Таблица 15).

Исследование различий в иммунитете у мальчиков и девочек 10 – 12 лет на начальном этапе, показывает, что у детей 10 – 12 лет сдвиги в иммунном статусе более весомы, по сравнению с детьми 7 – 9 лет, что подтверждается чуть низким уровнем субпопуляций Т-хелперов (CD4<sup>+</sup> мальчики 37,5 [34,5; 40,5], девочки 39,1 [39; 39,2], низкими уровнями цитокинового маркера CD8<sup>+</sup> (Т-супрессоры) мальчики 33,0 [28,0; 35,2], девочки 30,1 [28,2; 32,2] (p<0,05) (Таблица 16).

Таблица 15 – Гендерная оценка исходного иммунного статуса детей 7 – 9 лет с ВД, часто болеющих рекуррентными инфекциями, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группы I, II, III, IV		Группа V	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Т-лимфоциты, %	65,5 [61,0; 66,0]	61,1[56,2; 66,3] *	66,2 [62,2; 60,4]**	64,3[60,0; 8,6]**
Т-супрессоры, %	33,0 [28,0; 35,2]	30,1[28,2; 32,2] *	32,2 [30,0;34,4] **	32,2[28,2;36,4] **
Т-хелперы, %	37,9 [36,4;39,9]	39,5[37,1; 41,9] *	42,5 [41,2;44,5] **	42,3 [40,2;44,6] **
В-лимфоциты, %	17,9 [16; 19,8]	18,8 [15; 24]	18,3 [15;20]	17,2 [15;23] **
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	8,9 [7,7; 9,0]	7,9 [6,5; 8,4]*	6,1[5,5; 7,6] **	6,6 [5,0; 8,1] **
Моноциты, %	6,4 [5,7; 7,3]	6,0 [5,2; 7,1]	7,2 [6,3; 7,9]	6,0 [5,5; 7,3]
Эозинофилы, %	5,7 [4,2; 7,2]	6,1 [5,3; 7,1]	5,3 [4,3; 6,3] **	4,1 [3,9; 4,9] **
ЦИК, г/л	1,95 [1,74; 2,7]	1,82[1,1;1,95]*	2,2[1,72;2,84] **	2,3[1,61;2,54] **
НСТ	16,9 [15,1; 18,7]	13 [9,2; 15,9]	16,6[14; 19] **	18 [16; 20,2] **
ИРИ	2,2[1,4;3,0]	1,0[0,86;1,25]	2,0[0,89;2,33] **	2,1 [1,81; 2,4] **
СОЭ, мм рт.ст.	9,9 [7,9; 10,8]	13 [9,0; 14,5]*	3 [2,0; 5,0] **	3 [2,0; 5,0] **
IgA, г/л	3,29 [3,0; 3,58]	3,28[3,1;3,46]*	4,0 [3,8;4,29] **	4,3[3,6;4,0] **
IgG, г/л	12,5 [11,1; 13,0]	10,3 [9,0; 9,5]*	9,3 [8,8; 9,7]	9,7 [9,2; 10,5]
IgM, г/л	1,1 [0,9; 1,3] *	0,9[0,75;1,1] **	1,6 [1,3; 1,9]	1,6 [1,4; 1,8]

Примечание: \*p <0,05 (критерий Краскела-Уоллиса) в сравнении с гр. V; \*\*p <0,05 (критерий U-Манна-Уитни) в сравнении между мальчиками и девочками

Важно отметить, что у детей 10 – 12 лет были отмечены такие статистически значимые сдвиги в иммунном статусе, как нарушение физиологического соотношения между Т-лимфоцитами, низкие уровни исходных значений IgA и IgM, высокие уровни IgG в сыворотке периферической крови, свидетельствующие не только о высоком иммунном напряжении, но и значительном включении компенсаторных механизмов. Уровни лейкоцитов у детей 10 – 12 лет находились на повышенных значениях границ нормы (Таблица 16).

Выявлены при этом гуморальные сдвиги в концентрации IgA 3,9 [2,87; 5,11] г/л у мальчиков и 3,8 [2,56; 5,04] г/л у девочек, статистически значимо отличающиеся от аналогичных значений здоровых детей 10 – 12 лет (4,7 [3,8; 5,6] г/л) – 3,99 [2,87; 5,11] г/л ( $p < 0,05$ ) и значений детей 7 – 9 лет – 3,29 [3,0; 3,58] г/л у мальчиков, 3,28 [3,1; 3,46] г/л у девочек ( $p < 0,05$ ).

Уровни IgM у детей 10 – 12 лет значительно ниже значений здоровых детей и на 34-45% ниже аналогичных значений у детей 7 – 9 лет (Таблица 16).

Таблица 16 – Оценка иммунного статуса детей 10–12 лет с ВД, часто болеющих рекуррентными инфекциями, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатели	Группы I, II, III, IV		Группа V	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Т-лимфоциты, %	64,5[63,5;63,5]*	64,1 [63,0;64,7]*	66 [62; 69] **	66 [61; 69] **
Т-супрессоры, %	27,1 [25,0;29,2]*	28,2 [27,3;29,4]*	32 [30; 34] **	33 [28; 34] **
Т-хелперы, %	37,5[34,5;40,5]*	39,1[39; 39,2] *	44 [41; 46] **	44 [40; 47] **
В-лимфоциты, %	20,0[18,5; 23,2]	20,2[15,3;25,4]	17,0[15,1; 20,4] **	17,1[15,1; 21,0] **
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	8,8 [7,4; 9,9]	7,2[6,5; 8,6] *	6,3 [5,9; 7,6] **	6,8 [6,1; 7,5]
Моноциты, %	6,2 [5,1; 8,01]	6,0 [5,2; 7,1]	7,2 [6,3; 7,9] **	6,4 [6,1; 7,0]
Эозинофилы, %	5,35 [5,2; 7,2]	6,1 [5,3; 7,1]	5,3 [4,4; 6,3] **	5,1 [4,8; 6,9] **
ЦИК, г/л	1,1 [0,66; 1,52]	1,2 [0,61; 1,54]	2,2 [1,7; 2,84] **	2,3 [1,61; 2,9] **
НСТ	11,2 [9,6; 11,8]	11,1 [9,4; 11,9]	17,2 [15,6; 19,8] **	18,2 [16,0; 20,2] **

Продолжение таблицы 16

Показатели	Группы I, II, III, IV		Группа V	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
ИРИ	1,05 [0,89; 1,33]	1,02 [0,86; 1,25]	2,1 [1,81; 2,3] **	2,0 [1,6; 2,4] **
СОЭ, мм рт.ст.	10,2 [8,6; 11,3]	10,7 [8,6; 11,9]	4 [3,0; 6,0]	4 [3,0; 6,0]
IgA, г/л	3,9 [2,87; 5,11]*	3,8 [2,56; 5,04]*	4,7 [3,8; 5,6] **	4,7 [3,9; 5,7] **
IgG, г/л	11,6 [10,5; 12,7]*	12,4 [10; 14,8] *	9,3 [8,8; 9,7] **	9,5 [9,1; 10] **
IgM, г/л	0,6 [0,43; 0,77]*	0,59 [0,45; 0,73]*	1,5 [1,3; 1,7]**	1,6 [1,5; 1,7]**
Примечание: *p < 0,05 (критерий Краскела-Уоллиса) в сравнении с группой V; **p < 0,05 (критерий U-Манна-Уитни) в сравнении между мальчиками и девочками				

Высокие уровни IgG в сыворотке крови детей подтверждают предположение о начальных проявлениях формирования нейро-эндокринно-иммунных сдвигов в условиях хронической клеточной гипоксии, при постоянной персистенции вирусного внешнего воздействия. В обеих возрастных группах в условиях постоянной инфекционной персистенции формируется усиленный иммунный ответ и более высокое вегетативное напряжение, что сопровождается, в том числе повышенными параметрами В-лимфоцитов.

Исследование цитокиновых механизмов иммунного обеспечения позволяет констатировать, что повышение CD4<sup>+</sup> в соотношениях CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, где значения CD8<sup>+</sup> находятся практически на нижней границе нормы, обеспечивает благоприятный фон для формирования дисиммуноглобулинемии. Валидная оценка значений ЦИК, согласно литературным данным, демонстрирует срыв иммунной компенсации на фоне острых респираторных заболеваний, что вызывает сдвиг физиологического соотношения между CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, отображая пониженный уровень ЦИК. При этом, показатель фагоцитарной активности лейкоцитов (НСТ) значимо не отличался от показателей здоровых детей.

Подводя итог, следует отметить, что на фоне пониженных уровней иммунного регуляторного индекса (ИРИ), прежде всего, у детей 10 - 12 лет с симпатикотонией

и иммунными сдвигами на фоне частых рекуррентных инфекций, возможна провокация повышенного аллергенного фона, что отличает их от здоровых детей.

Можно предположить, что, по всей видимости, именно у детей 10 – 12 лет с симпатикотонией на фоне частых инфекционных персистенций, формируются наиболее выраженные сдвиги со стороны иммунного статуса и характерный дисбаланс между клетками CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>.

### **3.2.1. Иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями после лечения**

В ходе исследования у всех детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, после лечения были установлены изменения в сравнении с исходным иммунным статусом.

Наиболее значимые сдвиги отмечены у детей 10 – 12 лет, прежде всего, у мальчиков с симпатикотонией, что позволило отнести данные факторы к предикторам, потенциально влияющим на результативность лечения. Можно резюмировать, что наиболее выраженные изменения иммунных показателей (цитокиновый дисбаланс между иммунокомпетентными клетками CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, изменения в уровнях иммуноглобулинов IgG, IgA в сыворотке периферической крови детей), подтверждают предположение о начальных проявлениях формирования нейроэндокринно-иммунных сдвигов в условиях хронической клеточной гипоксии под действиями вирусного агента, частых рекуррентных заболеваний и их осложнений.

У пациентов группы III выявлен статистически слабый иммунокорректирующий эффект.

Незначительный иммуно-корректирующий эффект биоакустического моновоздействия (БАК – БОС) подтверждается практически неизменяемым показателем общего количества лейкоцитов –  $7,89 \cdot 10^9/\text{л}$ , ( $p < 0,05$ ), так и неизменяемым показателем уровня маркеров цитокинов CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> (так уровень Т-хелперов изменился с 43,5 [40,9; 46,1] % до 43,6 [40,9; 46,3] %, что по

данным литературы не в полной мере обеспечивает улучшение индексных значений ЦИК и соотношений CD4<sup>+</sup>/ CD8<sup>+</sup> (Таблица 17).

В группе III не было отмечено достоверного иммуно-корректирующего влияния, как со стороны клеточного, так и гуморального звена иммунитета (IgG недостоверно снизился от 12,5 [11,7; 15,2] г/л до 11,3 [10,1; 12,5] г/л), что не обеспечило восстановление его уровней до физиологической нормы (9,6±0,75) г/л.

Важно отметить, что в данной группе все иммунные коррекции были статистически малозначимыми, по сравнению с монолазерным воздействием и фотобиоакустическим комплексом. Это может объясняться фокусировкой метода БАК – БОС на коррекции биоэлектрической активности мозга и вегетативной регуляции, а не на прямом воздействии на иммунную систему, что подтверждается отсутствием целенаправленных исследований в этой области (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная оценка иммунологических показателей после биоакустического моновоздействия, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа III	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СОЭ, мм/час	3 [2,0; 5,0]	9,0 [7,0; 13,0]	8,8[7,0;13,8]	10,0 [8,0; 13,0]	10,0[9,0;12,8]*
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	6,5 [6,0;7,5]	8,9 [7,0; 9,2]	7,9 [6,2; 9,6] **	7,9 [6,6; 8,3]*	7,89[5,9; 9,7]*
Моноциты, %	6,9 [4,9; 8,9]	6,3 [5,0; 7,1]	6,3 [5,0; 7,0] **	6,0 [5,4; 6,6]	6,1 [4,9; 7,1]
Эозинофилы, %	5,2[4,8; 5,6]	6,6 [5,0; 7,1]	6,0 [4,4; 7,6] **	5,8 [5,4; 6,4]	5,7 [4,1; 7,3]
T-лимфоциты, %	66 [62; 69]	64,0[61; 67]	64,9 [61;68,8]	61,9 [57; 65,0]	63,9 [60,4; 67,4]
T-супрессоры, %	32,5 [27,0; 34,5]	30,4 [29,5; 31,2]	30,5 [29,8; 31,4] **	32,8 [27,0; 34,9]	33,0 [32,1; 33,8]
T-хелперы, %	44,9 [41,0; 48,8]	41,4[40,0; 43,5]	46,2 [40,0; 42,4] **	43,5 [40,9; 46,1]	43,6 [40,9; 46,3]
B-лимфоциты, %	17,1 [14,5; 19,6]	19,6 [16,5; 19,9]	18,5 [17,0; 20,0] **	18,5 [16,5; 19,9]*	17,8 [16,2; 19,4]
ЦИК, г/л	2,2 [1,7; 2,84]	1,15 [1,12; 1,26]	1,16 [1,01; 1,28]	1,59 [1,42; 1,77]	1,66 [1,5; 1,82]
НСТ	17,1 [15,6; 19,8]	10,9 [9,8; 11,8]	11,0 [9,7; 12,3] **	12,3 [11,1; 14,6]*	13 [10,1; 15,1]

Продолжение таблицы 17

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа III	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИРИ	2,2 [1,9; 2,41]	1,03[0,84; 1,24]	1,06[0,84; 1,24] **	1,16 [1,10; 1,43]*	1,29 [1,17; 1,41]
IgA, г/л	4,7 [3,8; 4,29]	2,26[2,18; 2,33]	2,29[2,18; 2,38] **	2,49 [2,33; 2,64]*	2,51 [2,1; 2,92]
IgG, г/л	11,1 [9,4; 13,1]	12,5 [11,7; 15,2]	13,4 [11,1; 14,4] **	12,5 [11,7; 15,2]	11,3 [10,1; 12,5]
IgM, г/л	1,5 [1,25; 1,6]	0,8[0,55; 1,01]	1,02[0,8; 1,24] **	0,71 [0,69; 1,10] *	1,14[0,98; 1,3]
Примечание: ** p < 0,05 по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса); * p < 0,05 до/после лечения (критерий Вилкоксона)					

В группе II выявлено снижение общего количества лейкоцитов от 8,3 [7,7; 9,0]  $10^9/л$  до 6,7 [5,6; 7,8]  $10^9/л$  ( $p < 0,05$ ), снижение исходного повышенного значения СОЭ от 11,1 [8,0; 13,5] до 12,6 [10,2; 15,0] мм/ч ( $p < 0,05$ ); достоверная коррекция уровней В-лимфоцитов от 17,9 [15,9; 19,2] до 17,1 [14,9; 19,3] % ( $p < 0,05$ ); повышение сниженного исходного уровня Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) от 62,5 [58,4; 64,6] до 64,0 [62,9; 65,1] ( $p < 0,05$ ) и снижение повышенного ЦИК от 1,75 [1,1; 1,99] до 1,59 [1,42; 1,77] ( $p < 0,05$ ), что улучшило соотношение между иммунорегуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов.

В группе II важно отметить, выявлено улучшение иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) в виде коррекции с 1,3 [1,28; 1,32] до 1,38 [1,28; 1,48] ( $p < 0,05$ ), демонстрируя, устранение нарушенных сдвигов в иммунном статусе и восстановление физиологических соотношений между иммунокомпетентными цитокиновыми структурами.

Так же в группе II статистически высоко достоверно корригировался индекс НСТ: с 12,3 [11,5; 13,8] до 8,2 [6,1; 11,7] усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Под влиянием лазерного моновоздействия было установлено улучшение показателей клеточного и гуморального звена иммунитета: показатель IgG достоверно снизился с 13,7 [12,0; 13,4] до 12 [10,4; 13,6] г/л), что способствовало улучшению, хотя и неполному, между иммунокомпетентными клетками  $CD4^+$  и  $CD8^+$  ( $p < 0,05$ ). Повышение

индекса (НСТ) с 12,3 [11,5; 13,8]% до 16,2 [16,1; 16,4]% ( $p < 0,05$ ); снижение доли В-лимфоцитов в общей популяции с 17,9 [15,9; 19,2]% до 17,0 [14,9; 19,3]% ( $p < 0,05$ ); повышение объёма недифференцированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) с 62,5 [58,4; 64,6]% до 64,0 [62,9; 65,1] % ( $p < 0,05$ ), и изменение значений ЦИК 1,75 [1,1; 1,99] до 1,59 [1,42; 1,77], что подтверждает иммуно-корректирующий эффект в группе II (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная оценка иммунологических показателей после низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа II	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СОЭ, мм/час	3 [2,0; 5,0]	9,0 [7,0; 13,0]	8,8[7,0;13,8]	11,1 [8,0; 13,5]	8,2[6,1;11,7]*
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	6,5 [6,0;7,5]	8,9 [7,0; 9,2]	7,9 [6,2; 9,6] **	8,3 [7,7; 9,0]	6,7 [5,6; 7,8] *
Моноциты, %	6,9 [4,9; 8,9]	6,3 [5,0; 7,1]	6,3 [5,0; 7,0] **	5,9 [5,3; 6,2]	6,3 [5,8; 7,1]
Эозинофилы, %	5,2 [4,8; 5,6]	6,6 [5,0; 7,1]	6,0 [4,4; 7,6] **	6,3 [5,3; 6,7]	6,32 [5,82; 7,82] *
Т-лимфоциты, %	66 [62; 69]	64,0[61; 67]	64,9 [61;68,8]	62,5 [58,4; 64,6]	64,0 [62,9; 65,1]*
Т-супрессоры, %	32,5 [27,0; 34,5]	30,4 [29,5; 31,2]	30,5 [29,8; 31,4] **	31,6 [30,5; 32,7]	32,7 [30,6; 35,4 ]
Т-хелперы, %	44,9 [41,0; 48,8]	41,4 [40,0; 43,5]	46,2 [40,0; 42,4] **	43,0 [39,3; 47,3]	43,5 [42,1; 44,9]
В-лимфоциты, %	17,1 [14,5; 19,6]	19,6 [16,5; 19,9]	18,5 [17,0; 20,0] **	17,9 [15,9; 19,2]	17,1 [14,9; 19,3]*
ЦИК, г/л	2,2 [1,7; 2,84]	1,15 [1,12; 1,26]	1,16 [1,01; 1,28]	1,75 [1,1; 1,99]	1,59 [1,42; 1,77]*
НСТ	17,1 [15,6; 19,8]	10,9 [9,8; 11,8]	11,0 [9,7; 12,3] **	12,3 [11,5; 13,8]	16,2 [16,1; 16,4] *
ИРИ	2,2 [1,9; 2,41]	1,03 [0,84; 1,24]	1,06 [0,84; 1,24] **	1,3 [1,28; 1,32]	1,38 [1,28; 1,48] *
IgA, г/л	4,7 [3,8; 4,29]	2,26 [2,18; 2,33]	2,29 [2,18; 2,38] **	3,09 [2,65; 3,53]	3,45 [2,95; 4,05]*
IgG, г/л	11,1 [9,4; 13,1]	12,5 [11,7; 15,2]	13,4 [11,1; 14,4] **	13,7 [12,0; 13,4]	12,0 [10,4; 13,6]*
IgM,г/л	1,5 [1,25; 1,6]	0,8 [0,55; 1,01]	1,02 [0,8; 1,24] **	0,69 [1,03; 1,37]	1,29 [1,01; 1,38]*

Примечание: \*\*  $p < 0,05$  по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса); \*  $p < 0,05$  до/после лечения (критерий Вилкоксона)

В группе I у детей с симпатической доминантой наблюдали более высокую коррекцию уровней Т-хелперов с 37,9 [36,9; 39,9] % ( $p < 0,05$ ) до 42,6 [40,5; 44,7] % ( $p < 0,05$ ) (Таблица 19).

В группе I отмечали достоверную коррекцию гуморальных механизмов иммунного обеспечения: снижение иммуноглобулинов IgG с 12,5 [11,1; 13,0] г/л до 11,0 [10,1; 11,9] ( $p < 0,05$ ); повышение низкого уровня IgA – с 2,0 [2,1; 2,9] г/л до 4,09 [3,87; 4,31] г/л ( $p < 0,05$ ), и повышение уровня IgM с 0,68 [0,43; 0,77] до 1,48 [1,28; 1,68] ( $p < 0,05$ ), что благоприятно отразилось на цитокин синтезирующей способности Т-лимфоцитов и восстановлению физиологического равновесия между иммунокомпетентными популяциями ( $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ), которые, по нашим последующим расчетам с привлечением математического анализа вариативной статистики участвуют в паттернах ответов на факторы и могут входить в предикторы (Таблица 19, 20).

Таблица 19 – Сравнительная оценка иммунологических показателей после фотобиоакустического комплекса, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа I	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СОЭ, мм/час	3 [2,0; 5,0]	9,0 [7,0; 13,0]	8,8[7,0;13,8]	11,4 [8,1; 13,9]	8,4[6,5;12,7]
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	6,5 [6,0;7,5]	8,9 [7,0; 9,2]	7,9 [6,2; 9,6] **	8,3 [7,7; 9,0]*	6,4 [6,0; 6,8]*
Моноциты, %	6,9 [4,9; 8,9]	6,3 [5,0; 7,1]	6,3 [5,0; 7,0] **	6,4 [5,7; 7,3]*	6,3 [5,17; 7,57]*
Эозинофилы, %	5,2[4,8; 5,6]	6,6 [5,0; 7,1]	6,0 [4,4; 7,6] **	5,7 [4,2; 7,2]*	5,0 [4,1; 5,9]*
Т-лимфоциты, %	66,1 [62,3; 69,0]	64,0 [61; 67]	64,9 [61;68,8]	65,5 [61,0; 66,7]*	66,3 [62,1; 69,9]*
Т-супрессоры, %	32,5 [27,0; 34,5]	30,4 [29,5; 31,2]	30,5 [29,8; 31,4] **	33,0 [28,0; 35,2]*	34,3 [32,3;35,7]*
Т-хелперы, %	44,9 [41,0; 48,8]	41,4 [40,0; 43,5]	46,2 [40,0; 42,4] **	37,9 [36,9; 39,9]*	42,6 [40,5; 44,7]*
В-лимфоциты, %	17,1 [14,5; 19,6]	19,6 [16,5; 19,9]	18,5 [17,0; 20,0] **	17,9 [16,0; 19,8]*	17,6 [14,9; 20,3]*
ЦИК, г/л	2,2 [1,7; 2,84]	1,15 [1,12; 1,26]	1,16 [1,01; 1,28]	1,15 [0,66; 1,55]*	2,2 [1,4; 3,0] *
НСТ	17,1 [15,6; 19,8]	10,9 [9,8; 11,8]	11,0 [9,7; 12,3] **	11,2 [9,6; 11,8]**	17,0 [14,8; 19,2]*
ИРИ	2,2 [1,9; 2,41]	1,03 [0,84; 1,24]	1,06 [0,84; 1,24] **	1,05 [0,89; 1,33]**	1,99 [1,74; 2,28] *

Продолжение таблицы 19

Показатель	Группа V	Группа IV		Группа I	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA, г/л	4,7 [3,8; 4,29]	2,26 [2,18; 2,33]	2,29 [2,18; 2,38] **	2,0 [2,1; 2,9]**	4,09 [3,87; 4,31] *
IgG, г/л	11,1 [9,4; 13,1]	12,5 [11,7; 15,2]	13,4 [11,1; 14,4] **	12,5 [11,1; 13,0]**	11,0 [10,1; 11,9] *
IgM, г/л	1,5 [1,25; 1,6]	0,8 [0,55; 1,01]	1,02 [0,8; 1,24] **	0,68 [0,43; 0,77]*	1,49 [1,28; 1,68]*
Примечание: ** $p < 0,05$ по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса); * $p < 0,05$ до/после лечения (критерий Вилкоксона)					

При сравнительной оценке изменяющихся показателей во всех группах было отмечено достоверное иммунокорректирующее действие в группе I, а так же в группе II, при чём в группе II изменения показателей были более выраженными, достоверными, что подтверждается литературными данными об иммунокорректирующем эффекте низкоинтенсивного лазерного излучения (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная оценка динамики показателей иммунограммы после фотобиоакустического комплекса, лазерного и биоакустического моновоздействий (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатель		Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
СОЭ, мм/час	до лечения	11,4 [8,1; 13,9]	11,1 [8,0; 13,5]	10,0 [8,0; 13,0]	9,0 [7,0; 13,0]
	после лечения	8,4[6,5;12,7]	8,2[6,1;11,7]*	10,0[9,0;12,8]*	8,8 [7,0;13,8]
Лейкоцит ы ×10 <sup>9</sup> /л	до лечения	8,3 [7,7; 9,0]	8,3 [7,8; 9,1]	7,9 [6,6; 8,3]	8,92 [7,0; 9,2]
	после лечения	6,4 [6,0; 6,8]**;***	6,6 [5,7; 7,5]**;***	7,8 [5,9; 9,7]**;***	7,9 [6,2; 9,6]
Моноцит ы, %	до лечения	6,4 [5,7; 7,3]	5,9 [5,3; 6,2]	6,0 [5,4; 6,6]	6,3 [5,0; 7,1]
	после лечения	6,37 [5,18; 5,59]*	6,3 [5,8; 7,1]*	6,1 [4,9; 7,1]	6,3 [5,0; 7,0] **
Эозино филы%	до лечения	5,7 [4,2; 7,3]	6,3 [5,3; 6,7]	5,8 [5,4; 6,4]	6,5 [5,0; 7,0]
	после лечения	5,05 [4,2; 5,9]*	6,32 [5,82; 7,82] *	5,7 [4,1; 7,3]**	6,0 [4,4; 7,6]

Продолжение таблицы 20

Показатель		Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Т-лимфоциты, % (CD3 <sup>+</sup> )	до лечения	65,5 [61,01; 66,0]	62,5 [58,4; 64,6]	61,9 [57; 65]	64,0 [61; 64,2]
	после лечения	66,3 [62,1; 69,9]*	64,0 [62,9; 65,1]*	63,9 [60,4; 67,4] *	64,9 [61; 68,8]
Т-супрессоры, % (CD8 <sup>+</sup> )	до лечения	33,0 [28,0; 35,2]	31,6 [30,5; 32,7]	32,9[27,0;34,9]	30,4 [29,5; 31,2]
	после лечения	34,3 [32,3;34,7]*;**	32,7 [30,6; 35,4]**	33,0 [32,1;33,8]*;**	30,5 [29,8; 31,4]**
Т-хелперы, % (CD4 <sup>+</sup> )	до лечения	37,9 [36,9; 39,9]	43,0 [39,3; 47,3]	43,5 [40,9; 46,1]	46,5 [44,0; 43,5]
	после лечения	42,6[40,5; 44,7]*;**	43,5 [42,1; 44,9]*;**	43,6 [40,9; 46,3]*;**	46,2 [40,0; 42,4]**
В-лимфоциты, %	до лечения	17,9 [16,0; 19,8]	17,9 [15,9; 19,2]	18,5 [16,5; 19,9]	19,5 [16,4; 19,8]
	после лечения	17,6 [14,9; 20,3]*;**	17,1 [14,9; 19,3]*;**	17,8 [16,2; 19,4]*;**	18,5 [17,0; 20,0]
ЦИК, г/л	до лечения	1,15 [0,66; 1,55]	1,75[1,1; 1,99]	1,59 [1,42; 1,77]	*1,15 [1,12; 1,26]*
	после лечения	1,9 [1,8; 2,4]*;**	1,59 [1,42; 1,77]*;**	1,66 [1,5; 1,82]*;**	1,16 [1,01; 1,28]
НСТ (индуцированный)	до лечения	11,2 [9,6; 11,8]	12,3 [11,5; 13,8]	12,3 [11,1; 14,6]	10,9 [9,8; 11,8]
	после лечения	17,0 [14,8; 19,2]*;**	16,2 [16,1; 16,4] **;	13,0 [10,1;15,1]*;**	11,0 [9,7; 12,3]
ИРИ	до лечения	1,05 [0,89;1,33]	1,3 [1,1;1,39]	1,16 [1,10; 1,43]*	1,03 [0,84;1,24]
	после лечения	1,99 [1,7; 2,28]*;**	1,38 [1,28;1,48]*;**	1,29 [1,17; 1,41]*;**	1,06 [0,88;1,24]
IgA, г/л	до лечения	2,0 [2,1; 2,9]	3,09[2,65;3,53]	2,49[2,33;2,64]	2,25 [2,19;2,46]
	после лечения	4,09 [3,87; 4,31]*;**	3,45 [2,9;3,53]*;**	2,51 [2,1;2,92]*;**	2,29 [2,18;2,38]

Продолжение таблицы 20

Показатель		Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
IgG, г/л	до лечения	12,5 [11,1;13,0]	13,7 [12,0;13,5]	12,5 [11,7;15,2]	12,5 [11,7; 15,2]
	после лечения	11,0 [10,1;11,9]*;**	12,0 [10,4;13,6] *	11,3 [10,1;12,5]*	13,4 [11,1; 14,4] **
IgM, г/л	до лечения	0,68 [0,43;0,77]	0,69 [0,63;0,88]	0,71 [0,69;1,10]	0,8 [0,55; 1,01]
	после лечения	1,4 [1,3;1,6]*;**	1,2 [1,01;1,38]*;**	1,14 [0,98;1,3]*;**	1,02 [0,8; 1,24]**
Примечание: ** $p < 0,05$ по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса); * $p < 0,05$ до/после лечения (критерий Вилкоксона)					

Было обращено внимание на влияние типа вегетативной регуляции на иммунный статус детей, получивших моновоздействие представленных физических факторов и фотобиоакустического комплекса. Отмечено, что при симпатикотонии иммунные коррекции были наиболее статистически значимыми при высоких значениях индекса напряжения, что позволило нам методом математического анализа отнести данный тип вегетативной регуляции к предикторным маркерам вегетативной дисфункции, определяющим клиническую эффективность лечения.

### **3.3. Частота обострений очагов хронической инфекции у детей, с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями до и после лечения**

Следует отметить, что выявленные у детей с вегетативной дисфункцией, очаги хронической инфекций, согласуются с установленными сдвигами со стороны клеточного и гуморального иммунитета, что не противоречит литературным данным [13, 47, 130, 134]. Можно резюмировать, что повышенная частота рекуррентных инфекций протектирует рост осложнений после них и увеличение очагов хронических инфекций у больных детей. При исследовании детей с

вегетативной дисфункцией, наиболее часто болеющих рекуррентными инфекциями, значительная часть из них (65%), отмечали жалобы на частые острые респираторные инфекции и при обследовании у данных пациентов выявлялось наличие очагов хронической инфекции в миндалинах, носоглотке, верхних дыхательных путях. Наличие очагов хронических инфекций на фоне частых рекуррентных заболеваний и высокого вегетативного напряжения протектирует перепрофилирование иммунной системы. В пользу последнего свидетельствует выявление сдвигов в системе неспецифической гуморальной защиты, а именно высокий уровень IgG и цитокиновый дисбаланс между иммунокомпетентными клетками CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Более высокий уровень иммунных сдвигов нами был установлен у мальчиков 10 – 12 лет при симпатикотонии, когда число очагов хронических инфекций в 1,8 раза превышало аналогичные показатели у детей 7 – 9 лет ( $p < 0,05$ ). Вариативная статистика позволила установить корреляцию между иммунным статусом исследуемых детей и частотным показателем у них острых рекуррентных атак в течение года, что, несомненно, не может не провоцировать формирование очагов хронических инфекций. Последнее основано на том, что частые рекуррентные атаки инфекционного фактора не только потенцируют пролонгацию инфекции, но и формируют осложнённое течение и способствуют закреплению инфекции в организме, приводя к хроническим формам. Результаты исследования подтвердили наличие вариативной корреляции между уровнем симпатикотонии и частотой рекуррентных инфекций у детей (Рисунок 11).

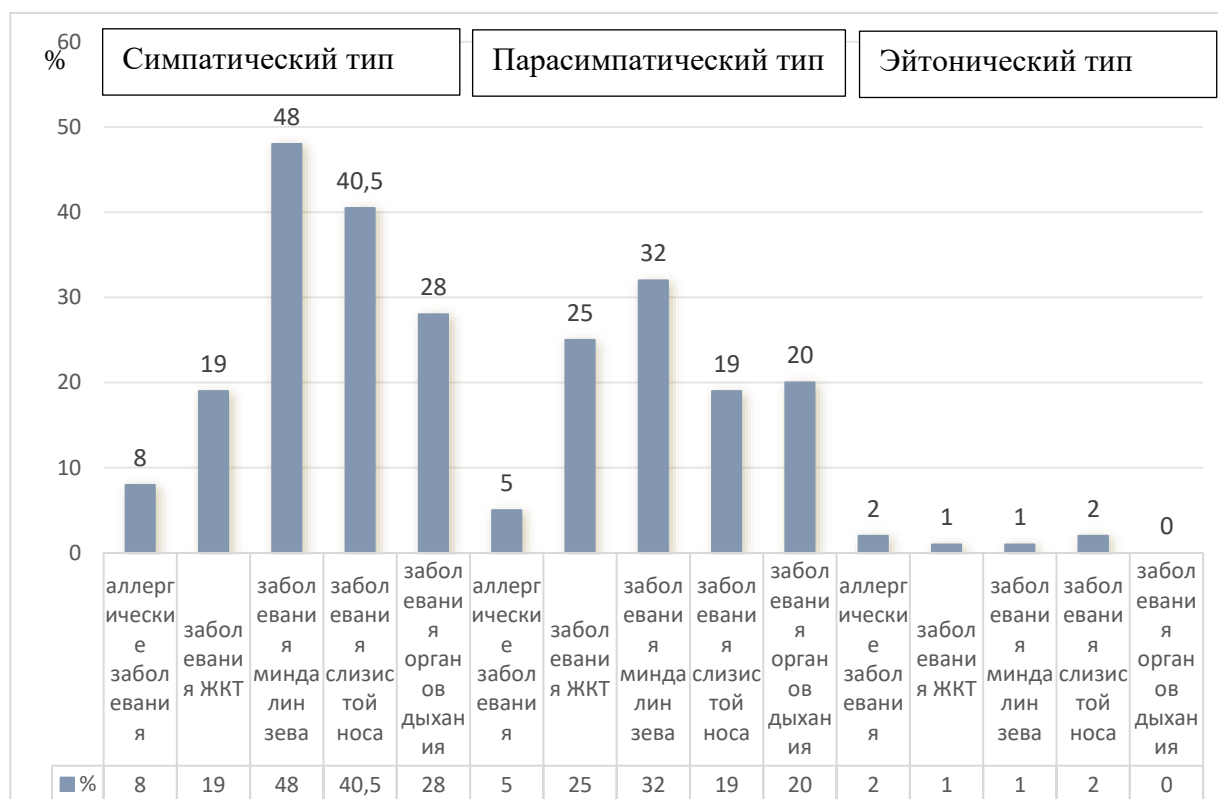


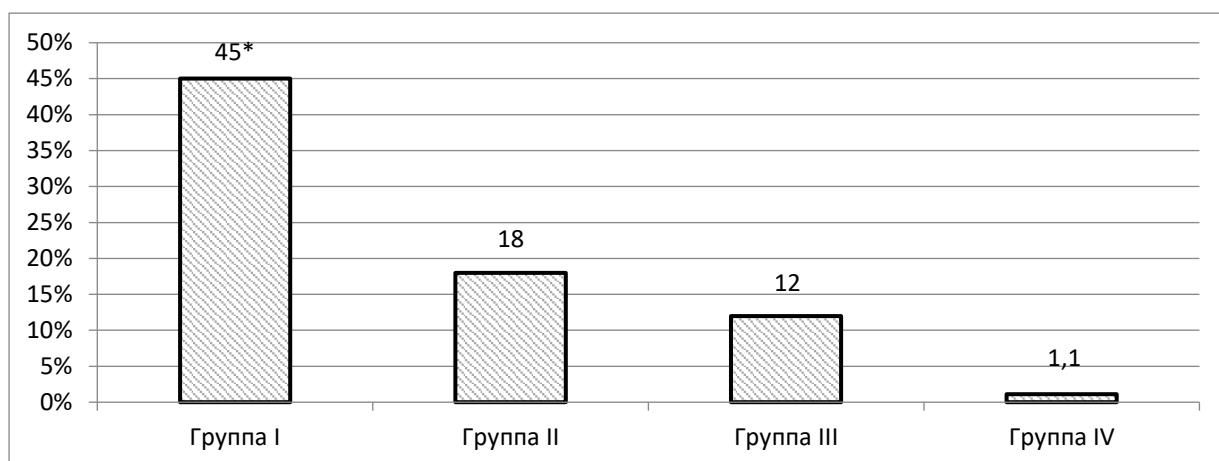
Рисунок 11 – Выявленные заболевания у пациентов с ВД, часто болеющих рекуррентными инфекциями, с учётом типов вегетативного обеспечения

У детей с симпатической регуляцией более часто регистрировали очаги хронической инфекции: в 48% случаев заболевания нёбных и глоточных миндалин (тонзиллит, аденоидит), против детей с ваготонией (32%); в 40,5% – очаги слизистой носа (ринит), в то время как у детей с ваготоническим типом на втором месте выявлялись заболевания ЖКТ (25%). При обследовании детей с эйтоническим типом вегетативной регуляции (ЭТ) было установлено практически полное отсутствие очагов инфекции, как и у здоровых детей.

Таким образом, иммунный статус детей на фоне частых респираторных инфекций претерпевает повышенное напряжение, имеет высокую склонность к перепрофилированию, что, прежде всего, выражено при симпатoadреналовом механизме вегетативной регуляции и, что не противоречит литературным данным. Следует отметить, что увеличение частоты острых рекуррентных инфекций у детей в течение года наблюдения, значимо усугубляет процессы имеющихся

гипоталамических срывов и вегетативной дисфункции. Последнее подтверждается положительной корреляцией между частотой рекуррентных заболеваний в течение года и вегетативными показателями напряжения исследуемых детей, что подтверждается литературными данными.

При этом представленные методики лечения демонстрируют разную клиническую эффективность в отношении не только вегетативных, но и иммунных показателей, как в абсолютных, так и процентных значениях, подчеркивая их роль в активном воспалительном процессе в условиях внешней персистенции инфекционными агентами (Рисунок 12).



\*  $p < 0,05$  ( $\chi^2$ )

Рисунок 12 – Сравнительная клиническая эффективность влияния применяемых методов лечения на вегетативно-иммунные показатели пациентов с ВД, часто болеющих рекуррентными инфекциями

## **ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОБИОАКУСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА, ЛАЗЕРНОГО И БИОАКУСТИЧЕСКОГО МОНОВОЗДЕЙСТВИЙ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПО ДАННЫМ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

### **4.1. Предикторы клинической эффективности**

Проблемы выбора правильного алгоритма лечения имеют давнюю историю и зачастую решались клиницистами на основе личного опыта, ретроспективного анализа историй болезни и реже за счет правильного построения научной исследовательской работы. Не вызывает сомнений, что достаточно редко лечение конкретного больного выходит за рамки рекомендуемых стандартов, хотя никто не отрицает, что существует ряд факторов, способных оказать то или иное влияние на результат лечения. К ним можно отнести давность заболевания, возраст пациента и его пол, наличие в исходном состоянии тех или иных изменений в различных функциональных системах и т.п. Наличие большого объема информации подобного рода существенно затрудняет работу врача по подбору адекватного метода лечения, может привести к неправильной оценке показаний и противопоказаний, что, в конечном счете, может сказаться на эффективности лечения конкретного пациента.

Задачи подобного рода могут решаться в некоторой степени успешно путем применения методов математической статистики, а точнее, ее симбиоза с врачебным опытом и особенностями патогенеза конкретного заболевания. Сама по себе статистика – это лишь инструмент, подсказка вероятностного характера, однако в ней заложен мощный потенциал по выявлению определенных закономерностей и построению прогнозов.

В настоящее время поиск предикторов эффективности стал встречаться во многих научных работах в области медицины и примерный алгоритм таких исследований выглядит следующим образом: сначала анализируются результаты лечения по динамике основных патогенетически значимых показателей у пациентов, разделённых на подгруппы в зависимости от тех или иных особенностей исходного состояния пациентов. Этому может предшествовать матричный корреляционный анализ, свидетельствующий о наличии определенных зависимостей между исходным состоянием больных и результатами лечения. Это позволяет минимизировать число показателей, которые объективно влияют на эффективность лечения. Возможен и иной вариант получения информации подобного рода, при котором все пациенты делятся на две подгруппы: с максимальным и минимальным лечебным эффектом, а затем анализируется – кто попал в эти группы, в чем особенности их исходного состояния. Далее, из большого числа параметров, описывающих состояние человека, выбираются те, которые, во-первых, в патогенетическом плане наиболее объективно и интегрально оценивают уровень здоровья, и, во-вторых, их динамика в процессе лечения была выражено наиболее сильно.

На следующем этапе проводится множественный регрессионный анализ, позволяющий выявить «вклад» каждой переменной в итоговый эффект лечения и для объективизации такого «вклада» целесообразно проводить процедуру нормирования и центрирования всех параметров. При этом величина полученных коэффициентов имеет, прежде всего, теоретическое значение, что позволяет понять природу формирования максимального терапевтического эффекта, чтобы в последующем разработать для пациента наиболее приемлемый персонифицированный алгоритм лечения. Эти подходы уже применяются в научных исследованиях, при лечении взрослых больных, тогда как в педиатрии подобное практически не встречается, особенно, в области восстановительной медицины при применении тех или иных физиотерапевтических технологий. Решение данных вопросов было и продолжено в настоящем исследовании.

Учитывая достаточно большой объем информации, полученной нами о состоянии здоровья у детей с вегетативной дисфункцией нервной системы (более 40 параметров), важно было определиться, какие из них могут претендовать на роль показателей, в максимальной степени интегрирующие состояние различных функциональных систем организма ребёнка и в какой-то мере задействованных в патогенезе заболевания. Для этой цели был проведён матричный корреляционный анализ между всеми показателями в исходном состоянии (до лечения). Однако, учитывая тот факт, что для оценки данных с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена необходима выборка от 5 до 40 наблюдений, нами были использованы те показатели, которые принципиально нашли отражение в системе большого числа достоверных взаимосвязей с изученными вегетативными и иммунными параметрами.

Установлено, что на роль своеобразных центров корреляционных плеед, претендуют два параметра: Т-лимфоциты ( $CD3^+$ ) и IgG.

Число достоверных значений коэффициентов корреляции с другими показателями составило для  $CD3^+$  – 21, а для IgG – 26. При этом абсолютные значения коэффициентов корреляции в обоих случаях варьировали от 0,36 до 0,59. На следующем этапе была предпринята попытка применить корреляционный анализ для предварительной оценки возможных предикторов эффективности лечения, которую мы интегрировали в виде благоприятной динамики Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и IgG. Учитывая тот факт, что такого рода анализ у пациентов группы I, получивших фотобиоакустический комплекс, дал высоко достоверные результаты, против аналогичных данных в других группах детей, получивших моновоздействие, можно констатировать не только выраженную положительную динамику, но и высокое сохранение корригирующих результатов к 6-му месяцу, что позволило для получения результата лечения объединить все группы. В ходе исследования были проанализированы взаимосвязи интегрирующих показателей (Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и IgG) с вегетативными показателями, которые характеризовались высокими исходными индексными значениями у детей с

вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными заболеваниями.

Установлено, у детей с симпатикотонией, прежде всего, мальчиков 10 – 12 лет, имела место достоверная корреляционная зависимость между исходным уровнем ряда вегетативных показателей и уровневными значениями Т-лимфоцитов (CD3+) и иммуноглобулинов IgG, изменяющихся в процессе лечения, тогда как при ваготонии аналогичные зависимости были выражены значительно слабее (Таблица 21).

Это первый факт в пользу предположения, что тип вегетативной регуляции может оказывать влияние на эффективность лечения и в этом плане предпочтительнее симпатикотония. Второй факт свидетельствует о значимой роли гендерного фактора в реализации лечебного эффекта физиотерапевтических процедур: корреляционное отношение ( $\eta$ ) было достаточно высоким и в большей степени ассоциировалось с мальчиками. Наконец, аналогичная закономерность проявилась и в отношении индекса напряжения, циркулирующих иммунных комплексов и индекса Хильдебрандта (Таблица 21, Таблица 22).

Именно при этих условиях в исходном состоянии пациентов отмечалась максимальная динамика Т-лимфоцитов (их повышение) и IgG (их снижение).

Таблица 21 – Корреляция основных исходных показателей при симпатикотонии и ваготонии в процессе лечения

Показатель	CD8 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	ВИК	ИХ	ЦИК	IgG	Пол		Возраст	
								м	д	7-9	10-12
Симпатикотония											
CD8 <sup>+</sup>	+0,254	-0,194	0,185	0,219	0,098	0,294	0,014	0,211	0,092	0,214	0,172
CD3 <sup>+</sup>	+0,093	+0,854*	-0,17	0,109	0,211	0,116	0,091	0,109	0,211	0,097	0,109
CD4 <sup>+</sup>	+0,184	+0,276	+0,304	0,202	0,104	0,114	0,113	0,104	0,214	0,109	0,194
ВИК	0,194	0,119	0,194	+0,544*	0,104	0,109	0,146	0,102	0,198	0,212	0,194

Продолжение таблицы 21

Показатель	CD8 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	ВИК	ИХ	ЦИК	IgG	Пол		Возраст	
								м	д	7-9	10-12
ИХ	0,102	0,095	0,194	0,211	+0,539*	0,194	0,177	0,171	0,194	0,171	0,186
ЦИК	0,127	0,197	0,209	0,211	0,219	+0,492*	0,129	0,198	0,199	0,199	0,195
IgG	0,116	0,114	0,132	0,132	0,154	0,154	+0,681*	0,266	0,269	0,271	0,284
Пол	0,190	0,191	0,199	0,294	0,304	0,399	0,213	+0,854*	+0,396	0,394	0,394
Возраст	0,084	0,090	0,010	0,011	0,012	0,014	0,055	0,092	0,094	+0,295	+0,498*
Ваготония											
CD8 <sup>+</sup>	+0,254	-0,194	0,185	0,219	0,098	0,294	0,014	0,211	0,192	0,214	0,177
CD3 <sup>+</sup>	+0,093	+0,365*	-0,176	0,109	0,214	0,116	0,091	0,109	0,211	0,097	0,109
CD4 <sup>+</sup>	+0,184	+0,276	+0,304	0,228	0,104	0,114	0,113	0,104	0,214	0,109	0,194
ВИК	0,194	0,119	0,199	+0,396*	0,104	0,109	0,146	0,102	0,198	0,212	0,194
ИХ	0,102	0,095	0,194	0,211	+0,236	0,194	0,177	0,171	0,194	0,171	0,186
ЦИК	0,127	0,197	0,209	0,211	0,219	+0,258	0,129	0,198	0,199	0,199	0,195
IgG	0,116	0,114	0,132	0,132	0,154	0,154	+0,432	0,266	0,269	0,271	0,284
Пол	0,190	0,191	0,199	0,294	0,304	0,399	0,213	+0,298	+0,396	0,394	0,394
Возраст	0,004	0,192	0,010	0,011	0,012	0,014	0,055	0,092	0,094	+0,295	+0,298
Примечание: * p < 0,05 (X <sup>2</sup> )											

Таблица 22 – Коэффициенты предикторной связи клинической эффективности комплексной терапии и клинических показателей

Показатели	Симпатикотония	Ваготония
Т-лимфоциты	+0,854**	+0,365**
ВИК	+0,544**	+0,396**
Индекс Хильдебрандта	+0,539**	+0,299
ЦИК	+0,492**	+0,202
Пол пациентов (мужской)	+0,854*	+0,171
Возрастная категория (10-12 лет)	+0,498*	+0,211
Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,01		

Таким образом, выявлено, что большая эффективность лечения отмечалась при симпатикотонии, у мальчиков и в старшей возрастной группе. Дополнительным доказательством важной роли Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и IgG в реализации лечебного эффекта физиотерапевтических процедур явилось ещё одно сопоставление, когда была проанализирована степень выраженности благоприятной динамики показателей различных функциональных систем от исходного (до лечения) уровня Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и IgG, которые были разделены на две подгруппы (выше и ниже среднего значения). Доказано, что в случае, если уровень Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и IgG в меньшей степени отличался от нормальных значений, то эффективность лечения (по динамике других показателей) была выше. Другими словами, при наличии определенных резервов в функциональных системах, принимающих участие в пато- и саногенезе заболевания, эффективность лечения повышалась (Таблица 23).

Таблица 23 – Взаимосвязь динамики CD3<sup>+</sup> и IgG в процессе лечения и некоторых исходных показателей

Показатели, достоверно меняющиеся в процессе лечения	Показатели – мишени лечебного воздействия			
	CD3 <sup>+</sup>		IgG	
	Коэффициент корреляции			
ВИК	-5,08 [4,1;5,9]** ••	+0,11 [0,08;0,14]	-0,22 [0,18;0,26]**	-0,25 [0,16;0,34]*
Хильдебрандта	-0,32 [0,18;0,46]*••	-0,15 [0,10;0,20]	-0,25 [0,15;0,35]*•	-0,19 [0,08;0,30]
CD3 <sup>+</sup>			+0,43 [0,31;0,53]***•	+0,25 [0,12;0,38]*
ЦИК	-0,35 [0,28;0,52]**••	-0,15 [0,11;0,19]	-0,40 [0,25;0,55]***••	-0,13 [0,08;0,18]
IgG	-0,39 [0,26;0,52]***•	-0,22 [0,08;0,36]*		
Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; • p < 0,05; •• p < 0,01 (критерий Краскела-Уоллиса)				

Выявленные закономерности позволяют предположить данную гипотезу теоретической, поскольку для ее верификации необходимо продолжить дальнейшее изучение динамику иммунного статуса у детей с вегетативной дисфункцией на фоне лечения. Важно отметить, что на последнем этапе наших статистических исследований была построена модель множественной линейной регрессии, в основе которой лежал анализ вариабельности, центрированный и нормированных значений выбранных нами показателей. Данное уравнение имело следующий вид:

$$Y = k_1X_1 + k_2X_2 + k_3X_3 + k_4X_4 \quad (1)$$

где  $Y$  – динамика Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) или и IgG в процессе лечения,

$X_1$  – индекс напряжения в исходном состоянии,

$X_2$  – индекс Хильдебрандта в исходном состоянии,

$X_3$  – Т-лимфоциты ( $CD3^+$ ) в исходном состоянии (для  $Y$  - IgG) или IgG (для  $Y$  - Т-лимфоциты),  $X_4$  – ЦИК в исходном состоянии,

$k_1 \dots k_4$  – коэффициенты, отражающие вклад того или иного показателя в благоприятную динамику Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) или IgG в процессе лечения.

Установлено, что динамика Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) в процессе лечения определяется следующим регрессионным уравнением:

$$Y = 0,26X_1 + 0,19X_2 - 0,41X_3 - 0,14X_4 \quad (2)$$

Аналогичное уравнение для динамики IgG представлено ниже:

$$Y = 0,18X_1 + 0,23X_2 + 0,37X_3 - 0,22X_4 \quad (3)$$

Как уже упоминалось выше, эти уравнения вносят определенный вклад в теорию физиотерапии, поскольку свидетельствуют о том, что эффективность лечения зависит не только от типа вегетативного обеспечения, пола и возраста ребенка, но и в существенной мере определяется исходным уровнем Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и IgG. Таким образом, поиск предикторов эффективности лечения детей

позволил выявить основной феномен: более высокая эффективность отмечается при симпатикотонии, у мальчиков старшей возрастной группы при наличии сохраненных резервов в системах, принимающих участие в пато- и саногенезе заболевания.

#### 4.2. Отдалённые результаты исследования через 6 месяцев

В отдалённом периоде наблюдения после проведённого курсового физиотерапевтического лечения было отмечено сохранение ряда корригирующих эффектов, что в целом, свидетельствует о положительном клиническом влиянии разработанного комплекса на протяжении 6-месячного периода. Прежде всего, заслуживает внимания тот факт, что после применения фотобиоакустического комплекса изменилась структура типов вегетативного обеспечения у исследуемых детей, которая демонстрирует снижение доли детей с извращенным типом вегетативной симпатической реактивности в среднем на 8,5 % и снижение доли детей с ваготоническим обеспечением в среднем на 6,0 % (Рисунок 13).

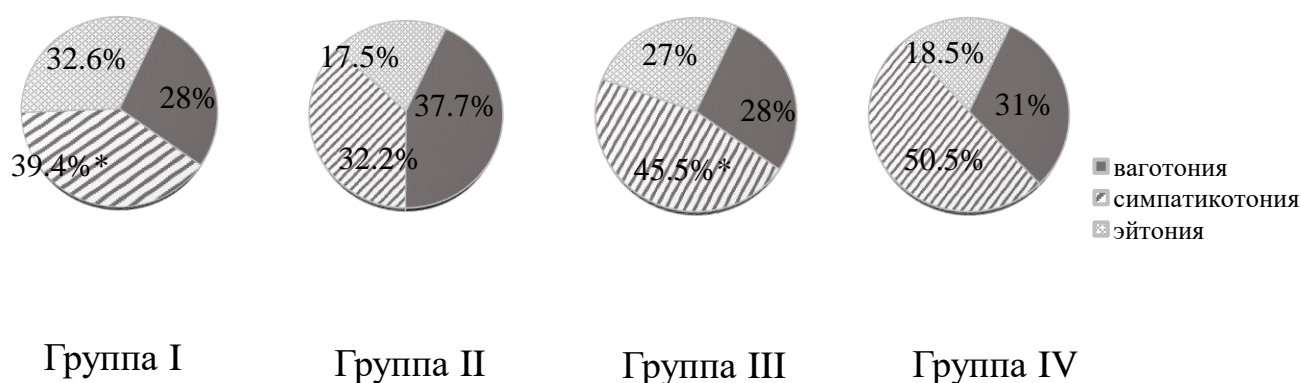


Рисунок 13 – Вегетативное обеспечение пациентов через 6 месяцев после лечения

Через 6 месяцев среди пациентов группы I статистически значимо снизилось число детей с симпатoadреналовым механизмом вегетативной регуляции: от 50,7%

до 39,4% ( $p < 0,05$ ), в сравнении с группой III от 54 % до 45,5 % ( $p < 0,05$ ), тогда, как в группе II статистически значимых изменений не выявили.

Принимая во внимание установленные корреляции между характером вегетативной регуляции и частотой возникновения респираторных инфекций, а также их зависимость от преморбидного иммунного статуса у детей с вегетативной дисфункцией, представляло значительный интерес исследование динамики иммунологических параметров после воздействия фотобиоакустического комплекса и после моновоздействий в отдалённом периоде наблюдения.

Для получения сравнительного анализа изучены иммунологические показатели, которые выступают паттернами предиктивной эффективности проведённого физиотерапевтического лечения.

Данные показывают, что спустя полгода у пациентов группы II иммунная система восстанавливалась более эффективно, чем после завершения комплексного применения: отмечена высокая динамика индекса индуцирования (НСТ): с 12,3 [11,5;13,8]% до 16,1 [12,2; 20,2]%, характеризующего функциональную активность Т-лимфоцитов; динамику уровня В-лимфоцитов (с 17,9 [15,9;19,2]% до 17,1 [14,9;19,3]%), динамику индекса ИРИ с 1,3 [1,28;1,32] до 1,79 [1,5;2,08] ( $p < 0,05$ ) и значений ЦИК с 1,13 [1,28;1,4] г/л до 1,38 [1,28;1,48] г/л ( $p < 0,05$ ), что позволяет считать, что биопотенциалы лазерного излучения, в большей степени активируют иммунорегуляторные механизмы в отдалённом периоде наблюдения, чем после курсового лечения. Важно отметить, что непосредственно после лазерного моновоздействия и в отдалённом периоде регистрировали достоверное повышение объёма недифференцированных Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) – с 62,5[58,4;64,6] % до 64,0 [62,9;65,1] % ( $p < 0,05$ ) и уровней Т-супрессоров ( $CD8^+$ ) с 31,6 [30,5;32,7] % до 32,7[30,6;35,4] % ( $p < 0,05$ ), что имеет важное значение для восстановления цитокиновых соотношений (Таблица 24).

Через 6 месяцев после биоакустического моновоздействия отмечено недостоверное сохранение иммунных коррекций. Так через 6 месяцев в группе III регистрировали недостоверный подъем доли Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) – с 61,9 [57,0; 65,1] % до 63,9 [60,4;67,4] %, что не способствовало значительному изменению

ИРИ и регуляции значений ЦИК, соответственно: с 1,26 [1,10;1,43] до 1,29 [1,17;1,41] и с 1,16 [1,10;1,43] до 1,29 [1,17;1,41]. Также изменение объёма Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) было малодостоверным: с 39,0 [38,5; 39,5] до 40,6 [40,0; 41,2] % и В-лимфоцитов: с 18,5 [16,5;19,9] до 17,8 [16,2; 19,4] %, что отличало данные эффекты от биоакустического моновоздействия и фотобиоакустического комплекса.

При этом в отдалённом периоде наблюдения в группе I, мы наблюдали статистически наиболее высокое сохранение полученных результатов, что проявилось, прежде всего, в достоверной коррекции индекса индуцирования (НСТ) с 11,2 [9,6;11,8] % до 17,0 [14,8; 19,2] % ( $p < 0,05$ ), характеризующего функциональную активность Т-лимфоцитов.

Высокую коррекцию также отмечали в отношении Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) с 37,9 [36,9; 39,9] % до 42,6 [40,5; 44,7] % ( $p < 0,05$ ), нормализацию значений ЦИК и ИРИ ( $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что через 6 месяцев после применения фотобиоакустического комплекса сохранились высокие регуляции и в отношении гуморальных параметров иммунитета: уровни IgG изменились с 12,5 [11,1; 13,0] г/л до 11,0 [10,1;11,9] г/л ( $p < 0,05$ ), повышение низких уровней IgM – с 0,68 [0,43; 0,77] г/л до 1,49 [1,29; 1,69] г/л ( $p < 0,01$ ), как и подъем исходных низких уровней IgA – с 3,99 [2,87; 5,11] г/л до 4,09 [3,87; 4,31] г/л ( $p < 0,05$ ), что способствовало восстановлению физиологических соотношений между цитокинами с сохранением данного результата.

Таблица 24 – Сравнительная оценка динамики показателей иммунограммы через 6 месяцев лечения, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Показатель		Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
СОЭ, мм/час	до лечения	18,9[9,6;12,2]**	18,0[17,0;20,9]	19,0[17,0; 21]	18,0[16,5;19,5]
	после лечения	10,9[9,6;12,2]**	12,6[10,2;15,0]	13,0[18,2;15,8]*	16,0[15,0;21]
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	до лечения	8,3[7,7;9,0]*	8,3 [7,7;9,7]*	7,9[6,6;8,3]	8,92[7,0;9,2]
	после лечения	6,8[6,0;6,9]*	6,7 [5,6;7,8]*	7,8 [5,9;9,7]	7,9[6,2;9,6]
Моноциты, %	до лечения	6,4[5,7;7,3]	6,3[5,3;6,7]	6 [5,4;6,6]	6,3[5,0;7,0]
	после лечения	6,37[5,17;7,57]	6,32[5,82;7,82]	6,1[4,9;7,1]	6,4[5,7;7,7]
Эозинофилы, %	до лечения	5,7[4,2;7,2]	5,5[4,9;6,9]	5,8[5,4;6,4]	6,5[5,0;7,0]
	после лечения	5,0[4,1;5,9]	5,0 [4,3;5,7]	5,7[4,1;7,3]	6,0 [4,4;7,6]
Т-лимфоциты, %	до лечения	65,5[61,0;66,0]	62,5[58,4;64,6]*	61,9[57,0;65]	64[62,9;65,1]
	после лечения	66,3 [62,1;69,9]	64,0 [62,9;65,1]*	63,9[60,4;67,4]	64,9[61,0;68,8]
Т-супрессоры, %	до лечения	33,0[28,0;35,2]	31,6[30,5;32,7]	32,8[27,0;34,9]	30,5[29,6;31,4]
	после лечения	34,9 [32,3;35,7]*	32,7[30,6;35,4]*	33[32,1;33,8]	30,6[29,8;31,4]
Т-хелперы, %	до лечения	37,9[36,9;39,9]	38,0[37,3;38,4]	39,0[38,5;39,5]	46,2[40,0;42,4]
	после лечения	42,6 [40,5;44,7]*	40,5[39,4;42,6]	40,6[40,0;41,3]	45,2[39,8;50,2]
В-лимфоциты, %	до лечения	17,9[16,0;19,8]	17,9[15,9;19,2]	18,5[16,5;19,9]	19,5[16,4;19,8]
	после лечения	17,6 [14,9;20,3]	17,1 [14,9;19,3]	17,8 [16,2;19,4]	18,5[17,0;20,0]
ЦИК, г/л	до лечения	1,15[0,66;1,55]	1,13[1,28;1,4]*	1,16 [1,1;1,43]	1,16[1,01;1,28]
	после лечения	1,99 [1,7;2,28]	1,38[1,28;1,48]*	1,29 [1,17;1,41]*	1,59[1,42;1,77]
НСТ	до лечения	11,2[9,6;11,8]	12,3 [11,5;13,8]	12,3[11,1;14,6]	10,9 [9,8;11,8]
	после лечения	17,0[14,8;19,2]*	16,1 [12,2;20,2]	13,0[10,1;15,1]	11[9,7;12,3]
ИРИ	до лечения	1,95 [1,74;2,7]*	1,3[1,28;1,32]*	1,26 [1,10;1,43]	1,03 [0,84;1,24]
	после лечения	1,99 [1,7;2,28]*	1,79[1,5;2,08]*	1,29[1,17;1,41]	1,06[0,88;1,24]
IgA, г/л	до лечения	3,99 [2,87;5,11]	3,09 [2,65;3,53]	2,49[2,33;2,64]	2,26 [2,18;2,33]
	после лечения	4,09 [3,87;4,31]	3,45 [2,95;4,05]	2,51 [2,1;2,92]	2,29[2,18;2,38]

## Продолжение таблицы 24

Ig G, г/л	до лечения	12,5[11,1;13,0]	13,7 [12,0;13,9]	12,5[11,7;15,2]	13,4[11,1;14,4]
	после лечения	11,0 [10,1;11,9]**,*	12 [10,4;13,6]**,*	11,3 [10,1;12,5]**,*	12,5 [11,4;14,6]
Ig M,г/л	до лечения	0,68[0,43;0,7]	0,69 [0,6;0,88]	0,71[0,69;1,10]	0,8 [0,55;1,01]
	после лечения	1,49[1,29;1,69]	1,29 [1,01;1,38]	1,14 [0,98;1,3]	1,02 [0,8;1,24]
Примечание: ** p <0,05 по отношению к группе V (критерий Краскела-Уоллиса); * p <0,05 до/после лечения (критерий Вилкоксона)					

Сравнительный анализ клинических показателей уровня выраженности жалоб и частоты рекуррентных заболеваний в отдалённом периоде показал: снижение выраженности жалоб на 14% и 43,2% в группе II и в группе III соответственно, в то время как в группе I уровень выраженности жалоб снизился на 44,4%, при изменении этого показателя в контрольной группе IV только на 11,3%.

У пациентов основной группы в отдаленном периоде в динамике отмечено снижение частоты острых респираторных рекуррентных инфекций на 57,1%, в то время как в группе II и в группе III частота повторных заболеваний снизилась на 46% и 29,8%, при этом в контрольной группе IV этот показатель снизился на 2,2% и составил 8,6 [7,1; 10,0] количество первичных обращений с симптомами острой респираторной инфекции по сравнению с исходным 8,8 [7,6; 10,1] (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели эффективности физиотерапии через 6 месяцев после лечения Me (Q1; Q3, баллы)

	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Вегетативные жалобы до лечения	4,6 [2,5; 6,3]	4,5 [2,3; 6,15]	4,6 [2,4; 6,3]	4,85 [2,3; 6,3]
Вегетативные жалобы к 6 месяцу после лечения	2,6 [0,8; 3,7]*;**	3,87 [1,9; 5,2]*;**	2,61 [1,2; 4,9]*;**	4,3 [2,0; 6,1]
Частота ОРВИ до лечения	8,8 [7,1;10,5]	8,9 [7,1;10,7]	8,7 [7,4;10,0]	8,8 [7,6;10,1]
Частота ОРВИ к 6 месяцу после лечения	3,77 [2,9; 4,64]*;**	4,8 [3,6;6,0]*;**	6,1 [5,1;7,1]*;**	8,6 [7,1;10,0]
Примечание: * p <0,05 до/после лечения (критерий Вилкоксона); **p <0,05 по отношению к группе IV (критерий Краскела-Уоллиса)				

На основании сравнительного статистического анализа были рассчитаны суммарные показатели клинической эффективности проведенного физиотерапевтического лечения с учётом анализа вегетативных жалоб, регресса частоты острых рекуррентных инфекций и снижения обострений хронических

очагов инфекций на протяжении отдалённого периода (6 месяцев) наблюдения (Рисунок 14).

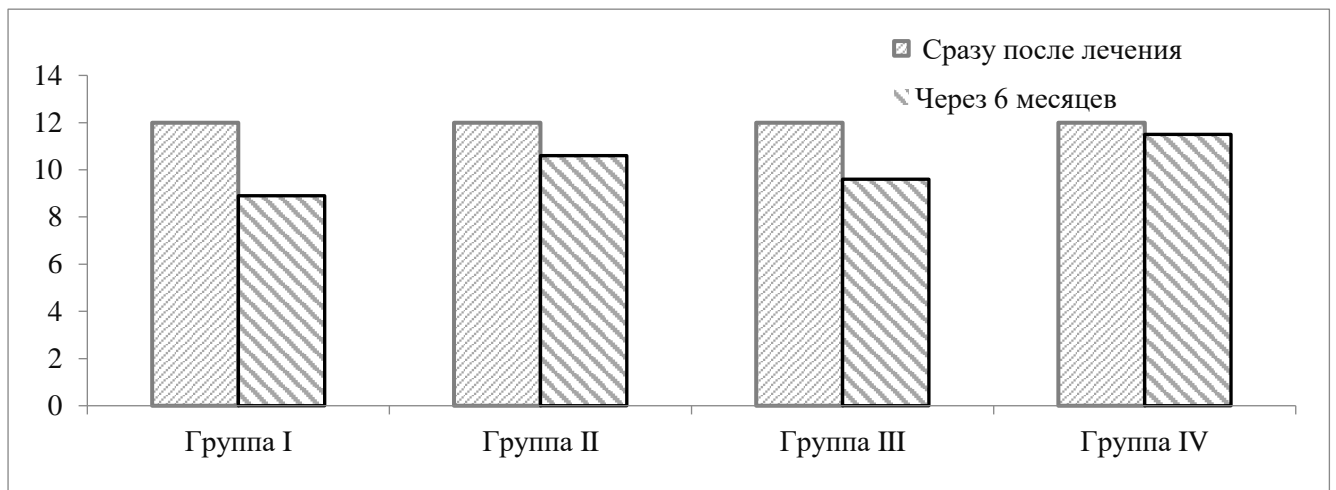


Рисунок 14 – Сравнительная эффективность влияния различных методов лечения по результатам наблюдений через 6 месяцев

Вегетативно-иммунные сдвиги у детей, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, характеризуются наличием, как стойких мономорфных патологических «алгий» (разных, постоянных и непостоянных по локализации, интенсивности), так и цитокиновых иммунокомпетентных сдвигов, которые, вполне реально, являются паттернами в мишенях предикторного алгоритма клинической эффективности нелекарственного лечения.

На основании анализа изученных вегетативных жалоб и паттернов иммунных ответов на моновоздействие и комплексное применение лазерного и биоакустического воздействия, в том числе в отдаленном периоде наблюдения, получены новые научные данные, дополняющие патогенетическую картину сано- и патогенетического развития вегетативной дисфункции у детей на фоне острых рекуррентных инфекций.

Клинические результаты, с существенными различиями между группами, сохранялись на протяжении всего срока наблюдения и через 6 месяцев после проведенного лечения инновационными комплексами нелекарственной

физиотерапии, что позволяет сделать вывод об их высокой эффективности и патогенетической направленности.

Таким образом, формирование вегетативных расстройств у детей, часто болеющих рекуррентными инфекциями, можно описать следующим образом: Формирование уровней вегетативного рассогласования через тимусзависимые вегетативные центры (вегетативные ганглии участвуют в регуляции иммунным статусом) → формирование дисфункций на уровне вегетативной, иммунной и нервной систем с нарушением равновесия между симпатическим/парасимпатическим отделами ЦНС (высокие индексы ВИК по Кердо, Хильдебрандта, ИН Баевского-Парина) → срыв адаптаций на уровне цитокиновых субпопуляций (нарушение соотношений между CD4+/ CD8+ и формирование паттернов ответных реакций в виде доминанты субпопуляций CD4+ на внешние инфекционные факторы) → формирование вегетативно-соматических расстройств (спазм артериальных сосудов, нарушение поступления и утилизации кислорода из клеточных структур гипоталамуса, энергетическая гипоксия) мембранное нарушение транспорта важнейших ионов, участвующих в метаболическом обеспечении жизненно важных органов и систем (кардиомиоцитов, мозговых центров) → снижение резервных возможностей и вегетативно-иммунного статуса (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Формирование вегетативно-иммунного дисбаланса у детей, часто болеющих рекуррентными инфекциями

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинская реабилитация в педиатрической практике, в том числе у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными заболеваниями, свидетельствует о приоритетности данного направления в системе Российского здравоохранения [5, 39, 41, 89, 97]. В связи с этим, современные инновационные немедикаментозные методы лечения приобретают особое значение, поскольку они ускоряют достижение терапевтического эффекта, активизируя естественные защитные и восстановительные ресурсы детского организма [32, 36, 39, 68, 88, 129, 141].

Возможности медикаментозной терапии у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, весьма ограничены по причине их малой эффективности и высоких рисков осложнений. Поэтому на передний план выступают нелекарственные методы системного воздействия, обеспечивающие эффективную и безопасную коррекцию функциональных и физиологических сдвигов и, повышающих, адаптивные резервы детей, в том числе, на фоне инфекционных возбудителей [36, 44, 73, 83, 144, 149].

В рамках Национального Проекта «Демография» ключевым направлением в оказании медицинской помощи детям, в том числе страдающим вегетативной дисфункцией и часто болеющим острыми рекуррентными инфекциями, является совершенствование мер по предотвращению осложнений этих заболеваний и проведению комплексной реабилитации вегетативных нарушений.

Важно подчеркнуть, что, хотя в последние десятилетия в педиатрии были достигнуты впечатляющие успехи в области профилактики обострений вегетативных дисфункций и острых рекуррентных заболеваний, сохраняется устойчивая тенденция снижения показателей здоровья детей и подростков, не в последнюю очередь по причине инфекционных заболеваний и вегетативных расстройств. Следует отметить, что за последнее время повысилась роль физиотерапии и других нелекарственных методов при лечении детей и подростков с

вегетативными дисфункциями. При этом стандартизированная медикаментозная терапия, включающая седативные препараты (валериана, пустырник, мелиса), сосудистые (винпоцетин и др.) и ноотропные (пирацетам и др.) препараты, другие средства, которые назначаются детям с вегетативной дисфункцией, остаются, лишь базовыми, а не основными, поскольку значимо не повышают клиническую эффективность лечения [39, 86].

В настоящее время, наиболее распространенными в педиатрической клинической практике являются методы низкоинтенсивной инфракрасной лазерной терапии (НИЛИ), ингаляционные методы реабилитации, фототерапевтические (УФО, видимое излучение, биоптронотерапия, др.), фонофорез, массаж, что позволяет значительно повысить эффективность лечения и восстановить нарушенные функции, в связи с доказанными кардиотрофическим, сосудорасширяющим, анальгезирующим, седативным и пр. эффектами [1, 14, 15, 36, 44, 68, 73, 94, 113, 206, 231].

Несмотря на довольно широкое применение в педиатрической практике методов нелекарственной терапии, как показывает практика последних лет, научные исследования способствовали быстрому формированию новых инновационных методик (карбокситерапия, цифровые модели управления ЭЭГ для купирования болевого синдрома, акустические методы и технологии, основанные на биологической обратной связи (БОС) [2, 164, 168, 195, 208]. При этом многие из них, несмотря на высокую эффективность, не нашли широкого применения в педиатрической практике по ряду причин. В связи с этим, актуальность проведенного исследования, несомненна, поскольку позволяет повысить показатели здоровья детей с вегетативной дисфункцией и снизить у них показатели респираторно-вирусной заболеваемости. При этом в ходе исследования было доказано, что разработанные методы не только являются высоко эффективными, но и просты при выполнении, безопасны и являются легко воспроизводимыми в любых лечебных учреждениях с использованием отечественного оборудования. Выявленное потенцирование лечебных эффектов позволяет воздействовать на

различные звенья патогенеза вегетативной дисфункции, а также на систему иммунитета.

В настоящий момент в медицинской практике технологии восстановительного лечения без лекарственного воздействия нашли широкое применение, но они применяются довольно ограниченно в педиатрических учреждениях из-за организационных сложностей (участие врача-педиатра, врача специалиста с опытом работы на электроэнцефалограмме, наличие специального оборудования), что можно отнести в том числе к биоакустическим методам с биологической обратной связью. Важно отметить, что многие вопросы, связанные с формированием взаимосвязи вегетативных дисфункций с иммунной системой с вегетативным обеспечением, полом, возрастом, цитокиновым балансом, у детей остаются плохо раскрытыми. С другой стороны сложности лекарственного лечения детей с вегетативной дисфункцией и частыми рекуррентными инфекциями определяют пристальное внимание российских и зарубежных учёных, как в связи с их низкой эффективностью, так и по причине фармакокинетических осложнений, что указывает на важность медико-социальной проблемы [5, 39, 40, 51, 89].

В целом, несмотря на широкое применение НИЛИ и биоакустических методов лечения, остаются недостаточно изученными механизмы действия представленных факторов, как в качестве моновоздействий, так и в комплексном их применении у детей с вегетативной дисфункцией на фоне частых рекуррентных инфекций, с учётом вклада вегетативного обеспечения в клиническую эффективность. Для определения роли вероятных предикторов, регулирующих управляемые результаты прогностической эффективности, проведён матричный математический анализ, позволяющий выявить определённые зависимости между исходным вегетативно-иммунным статусом и клинической эффективностью фотобиоакустического комплекса, что позволило минимизировать число значений, объективизирующих их влияние: гендерно-возрастные, вегетативно-иммунные показатели с учётом типов регуляции ВНС.

В исследовании приняли участие 154 ребенка в возрасте 7-12 лет с верифицированной вегетативной дисфункцией и частыми острыми рекуррентными

инфекциями, которые были распределены для оценки физиологических показателей на возрастные подгруппы (7-9 лет, 10-12 лет). Дети распределены на 5 групп: I группа - (n=31) получили фотобиоакустический комплекс, включающий низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса с биоакустическим воздействием на область головы с биологической обратной связью; II группа (n=32) получили низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение (НИЛИ) на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса; III группа (n=31) - получили биоакустическое моновоздействие на область головы с биологической обратной связью (БАК-БОС); IV группа (n=30) получили низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение (НИЛИ) на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса с биоакустическим воздействием на область головы без включения аппаратов; V группа (контрольная) - здоровые дети (n=30). Все исследуемые дети, за исключением здоровых, получили базовое лекарственное обеспечение.

Клинические жалобы представлены в балльном контексте (Таблица 3).

Исследование показало, что у 54% детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, выявлено преобладание симпатического типа вегетативной регуляции; у 35% детей – парасимпатического отдела НС; у 11% детей выявлен эйтонический тип вегетативного обеспечения (Рисунок 5).

Исходные значения ВИК у детей с ВДНС, часто болеющих рекуррентными инфекциями, непосредственно отражают не только вегетативное обеспечение, но и формируют гендерно-возрастную картину. Выявлены достоверные различия между значениями исходных индексов Кердо между мальчиками и девочками 7-9 лет на уровне 2% ( $p < 0,05$ ) и у детей 10-12 лет – 10,1% ( $p < 0,05$ ). Различия индексов Кердо между девочками разных возрастных групп составили 78%, что выше на 22%, чем у мальчиков - 56%. Исходный индекс Кердо у детей с ВДНС, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, был более выражен у девочек 10 - 12 лет, в сравнении с здоровыми девочками этой возрастной группы на 30%, с последующей достоверной коррекцией после лечения (Таблица 7, Рисунок 9).

Так же были отмечены основные вегетативные критерии (ЧСС, ЧД, индекс Хильдебранта), а также выявлена средней силы положительная корреляция между гиперэргическим типом вегетативного обеспечения и интегральным показателем (ИН) по Р.М. Баевскому-Парину: мальчики  $\rho = + 0,50$  и девочки  $\rho = + 0,39$  при параметрах индекса ИН на уровне 151–200 усл.ед., а при повышении последнего до 200 и выше усл. ед. корреляция у мальчиков усиливалась ( $\rho = + 0,63$ ), как и у девочек  $\rho = + 0,54$ ) ( $p < 0,05$ ), тогда, как при гиперэргическом типе – у мальчиков установлена менее значимая корреляция (мальчики  $\rho = + 0,44$ ) и без корреляции у девочек  $\rho = + 0,27$  при параметрах индекса ИН на уровне 151–200 усл.ед., а при его значениях на уровне 200 и выше усл. ед. выявлена сильная корреляция: мальчики  $\rho = + 0,74$ , девочки  $\rho = + 0,62$  ( $p < 0,01$ ) (Таблица 8).

Установлено, что индексные значения Хильдебранда у детей с симпатoadреналовым механизмом вегетативного обеспечения доминировали над аналогичными показателями детей при эйтоническом типе (ЭТ) и ваготоническом типе (ВТ) (Рисунок 7), что было более значимо, у мальчиков 10–12 лет. Последнее отмечено не только по индексам Хильдебрандта, демонстрирующего работу регуляторных систем и синхронизацию ритма дыхания и сердечной деятельности, но и индексам ПАПР и ВПР, отражающих срыв вегетативных механизмов автоматизации на уровне ЦНС. Учитывая то, что у детей при СТ вегетативный показатель ритма (ВПР) и интегральный показатель регуляции сердечного ритма (ИН) значимо отличались от физиологических значений, как и другие вегетативные индексы (индекс Кердо, индекс напряжения (ИН) по Баевскому-Парину), что характерно для вегетативной дисфункции, когда выражены нарушения физиологического соотношения между симпатическим/парасимпатическим отделами ВНС, соответственно клиническая картина сопровождалась характерными вегетативными жалобами: болевой синдром, тахикардия, раздражительность, боли в животе, нарушение сна, аппетита и настроения, др. Вегетативные жалобы определяются типом вегетативного обеспечения (симпатикотония, ваготония, эйтония), которые, как показало исследование, имеют

непосредственное взаимодействие через вегетативные индексы с иммунным статусом, протектируя цитокиновые сдвиги. Установлено, что тип вегетативного обеспечения и индексная валидизация, наряду с системой цитокинового иммунокомпетентного обеспечения, формируют прогностический блок клинической эффективности, определяя предикторную значимость эффективности отдаленного периода наблюдения, что может использоваться специалистами для назначения лазерных или биоакустических моновоздействий и фотобиоакустического комплекса.

Корреляционные связи по критерию  $\eta$  позволяют оценить силу и направление связи между параметрами КИГ и индексными значениями вегетативного статуса, в том числе индексом вегетативного напряжения. При этом на фоне высокого вегетативного напряжения исходные показатели КИГ у исследуемых детей коррелировали в виде сильной положительной связи с частотой респираторных заболеваний: при симпатикотонии ( $\eta = +0,52$ ,  $\eta = +0,71$ ) что более значимо для показателей:  $M_0$  и  $AM_0\%$ . Повышенное вегетативно-иммунное напряжение при симпатоадреналовом вегетативном обеспечении протектирует формирование специфических паттернов ответных реакций на внешние инфекционные факторы. Как подтверждение данного предположения следует, что при парасимпатикотонии и эйтонии между показателями КИГ и частотой респираторных инфекционных заболеваний выявлена статистически менее значимая корреляция:  $\eta = +0,34$ ,  $\eta = +0,48$  при парасимпатическом типе вегетативной регуляции,  $\eta = +0,28$ ,  $\eta = +0,31$  при эйтонии (Рисунок 9). Проведенный статистический анализ по критерию  $\eta$  позволяет оценить взаимосвязи между двумя параметрами, один из которых имеет ограниченное число варьирований, как это выявлено при разном числе респираторно-рекуррентных инфекций в течение года у каждого исследуемого пациента. Последнее согласуется с данными литературы, свидетельствующей о влиянии ринокардиального висцерального рефлекса на стволовые структуры головного мозга, где происходит переключение афферентных импульсов с тройничного и Видиева нервов на дорсальное ядро блуждающего нерва, с последующим распространением по миокарду [79]. Крайне

важным является представление о гендерно-возрастных особенностях исходных параметров КИГ и их взаимодействии с другими функциональными показателями детей, что весьма ценно в динамике применения монофакторного и фотобиоакустического комплекса, поскольку значимо отражается на коррекции вегетативных жалоб, как непосредственно после, так и спустя 6 месяцев после лечения. Сравнительная оценка индексных значений ПАПР, отражающих преобладание центральных механизмов стимулирующего (вегетативного, нервного, гуморального) влияния на детей, позволяет более детально оценить роль типов вегетативного обеспечения в клинической эффективности проводимого физиотерапевтического лечения. Кроме того, при детализации и количественной оценке роли изученных параметров и оценки динамики Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и IgG в реализации лечебного эффекта выявлена большая эффективность лечения при симпатикотонии у мальчиков в старшей возрастной группе (10 – 12 лет). Установлено, что именно при этих условиях в исходном состоянии пациентов отмечалась максимальная динамика Т-лимфоцитов (их повышение) и IgG (их снижение). Выявленные корреляции между вегетативными показателями, вегетативным напряжением и индексами КИГ (ПАПР и ВПР), указывают на клеточную гипоксию тканей, прежде всего, в структурах мозга и кардиомиоцитах.

При этом на фоне частых острых респираторных инфекций у исследуемых детей выявлены исходные низкие значения субпопуляций Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и Т-супрессоров ( $CD8^+$ ), высокие уровни В-лимфоцитов и нарушения соотношений между цитокиновыми маркерами ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), выступающих в качестве провокантов нейроэндокринных и иммунных расстройств на фоне клеточной гипоксии. Следует отметить, что симпатикотония выступает одной из маркеров в активации вегетативно-иммунных сдвигов, что доказано в виде взаимосвязи мишеней рекуррентных инфекций и иммунным статусом [13, 64, 105].

В ходе исследования установлено более выраженное достоверное снижение клинического уровня выраженности жалоб у пациентов после применения фотобиоакустического комплекса на 55%. Так же у пациентов данной группы

отмечено достоверное снижение частоты рекуррентных острых заболеваний через 6 месяцев после лечения на 52,8% (Таблица 10).

Отмечено так же снижение клинического уровня выраженности жалоб у пациентов, получавших лечение аппаратом БАК – БОС на 44,7%, в то время как после лечения НИЛИ данный показатель снизился только на 23,3%, у пациентов контрольной группы отмечено снижение уровня выраженности жалоб на 11%.

Таким образом, после проведения физиотерапевтического лечения констатировали более выраженный регресс субъективных вегетативных жалоб, после применения комплексного лечения, чем после моновоздействий, что было оценено, в том числе в отдаленном периоде наблюдения (6-й месяц).

После фотобиоакустического комплекса наиболее значимо, чем после лазерных и биоакустических моновоздействий у детей корригировались и вегетативные индексы (ВИК, Хильдебрандта, индекс Баевского-Парина), свидетельствуя о снижении вегетативного напряжения под влиянием суммаций лазерного и биоакустического факторов, биопотенциалы которых, по всей видимости, накладываются на сано- и патогенетические звенья вегетативно-иммунной системы детей, что подтверждается корреляцией между вегетативным напряжением, цитокинами и IgG. После фотобиоакустического комплекса наиболее значимо корригировались вегетативные и иммунные сдвиги, что можно расценивать, как результат снижения повышенного вегетативного напряжения и, что было подтверждено, устранением ранее выявленной корреляции средней силы между вегетативным напряжением и индексными показателями КИГ и в виде коррекции показателей ПАПР: с 64,5 [Q1 =59; Q3 = 78] усл. ед. до 48,0 [Q1 =43; Q3 = 50] усл. ед. ( $p < 0,01$ ) и ВПР с 5,5 [Q1 =5,3; Q3 = 5,8] усл. ед. до 3,6 [Q1=3,0; Q3=3,9] усл. ед. ( $p < 0,05$ ) (Таблица 14), демонстрируя восстановление автономных механизмов управления ритмом сердца и физиологических соотношений между ИН1/ИН2. По всей видимости, снижение после фотобиоакустического комплекса повышенной симпатической активности способствовало улучшению показателей КИГ, снижению вегетативного напряжения, что могло способствовать улучшению

ионно-примембранных механизмов функционирования миокарда и головного мозга и, что способствовало коррекции иммунных резервов.

По всей видимости, высокие иммунокорректирующие эффекты фотобиоакустического комплекса, обусловлены восстановлением цитокинсинтезирующей способности Т-лимфоцитов, более выраженной на уровне иммунокомпетентных CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, что, согласно литературным данным, наиболее часто присутствует в паттерных ответных реакциях на внешние инфекционные факторы и, что позволило нам использовать эти данные в прогностической модели клинической эффективности лечения, основанной на математическом анализе с оценкой вариабельности централизованных и нормированных значений, выбранных нами показателей для построения математического уравнения:

$$Y = k_1X_1 + k_2X_2 + k_3X_3 + k_4X_4$$

где Y – динамика Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) или IgG в процессе лечения,

X<sub>1</sub> – индекс напряжения в исходном состоянии,

X<sub>2</sub> – индекс Хильдебранта в исходном состоянии,

X<sub>3</sub> – Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>) в исходном состоянии (для Y - IgG) или IgA (для Y - Т-лимфоциты),

X<sub>4</sub> – ЦИК в исходном состоянии,

k<sub>1</sub> .... k<sub>4</sub> – коэффициенты, отражающие вклад того или иного показателя в благоприятную динамику Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) или IgG в процессе лечения.

Установлено, что динамика Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в процессе лечения определяется следующим регрессионным уравнением:

$$Y = 0,26X_1 + 0,19X_2 - 0,41X_3 - 0,14X_4$$

Аналогичное уравнение для динамики IgG представлено ниже:

$$Y = 0,18X_1 + 0,23X_2 + 0,37X_3 - 0,22X_4$$

Таким образом, представленные уравнения вносят определенный вклад в теорию доказательной физиотерапии, поскольку свидетельствуют о том, что эффективность лечения зависит не только от типа вегетативного обеспечения, пола и возраста ребенка, но и, в существенной мере, определяется исходным уровнем Т-

лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и IgG, коррелирующих с вегетативным напряжением, что позволило резюмировать: более высокая эффективность отмечается при симпатикотонии, у мальчиков старшей возрастной группы при наличии сохраненных резервов в системах, принимающих участие в пато - и саногенезе вегетативной дисфункции на фоне частых респираторно-вирусных заболеваний.

Исследование эффектов, после биоакустического и лазерного моновоздействия и фотобиоакустического комплекса, подтверждают наше предположение о предикторных механизмах клинической эффективности, основанных на иммунокомпетентных цитокинрегулирующих мишенях, связанных с вегетативным обеспечением и вегетативными индексами исследуемых детей. Так у детей после лазерного моновоздействия (НИЛИ) наблюдали меньшую регрессию показателей ПАПР: с 66,8 [Q1 =62,9; Q3 = 70,7] усл. ед. до 63,5 [Q1 =62,9; Q3 = 64,2] усл. ед. и недостоверную коррекцию вегетативного индекса регуляции сердечной деятельностью (ВПР): с 5,9 [Q1 =5,6; Q3 = 6,1] усл. ед. до 5,7 [Q1 =5,5; Q3 = 5,9] усл. ед. (Таблица 11), что согласно литературным данным, отражает незначительную вегетативную стабилизацию в управлении сердечным ритмом на фоне относительного снижения симпатического напряжения [76, 79].

Результаты исследования демонстрируют отсутствие положительного эффекта от НИЛИ на большинство вегетативных показателей у детей, тогда как, в отдаленном периоде наблюдения у них установлены более стойкие иммунные коррекции, как в отношении циркулирующих цитокинов, так и показателей гуморального звена иммунитета, что мы расцениваем, как суммацию и пролонгацию лазерных иммунорегуляторных эффектов и, что не противоречит литературным данным [95, 121, 125, 151].

В отдалённом периоде, как после курсового применения воздействия фотобиоакустическим комплексом, так и после лазерного моновоздействия, отмечали наиболее высокие статистически значимые коррекции в отношении гуморальных показателей: снижение уровней IgG, соответственно: с 12,5 [Q1 =11,1; Q3 = 13,0] до 11,0 [Q1 =10,1; Q3 = 11,9] г/л ( $p < 0,05$ ), с 13,7 [Q1 =12,0; Q3 = 13,0] до 12,0 [Q1 =10,4; Q3 = 13,6] г/л ( $p < 0,05$ ), чем после биоакустического

моновоздействия: с 12,5 [Q1 =11,7; Q3 = 15,2] до 11,3 [10,1;12,5] г/л ( $p < 0,05$ ) (Таблица 24). Установлено, что более высокие иммунные и вегетативные коррекции с сохранением эффектов в отдалённом периоде, прежде всего, после фотобиоакустического комплекса основаны на снижении высокого вегетативного напряжения, нормализации соотношений между симпатическим/парасимпатическим отделом ВНС, восстановлении автономной вегетативной регуляции над важнейшими системами организма, в том числе иммунной. Более высокий иммунный регулирующий эффект после фотобиоакустического комплекса, по нашим данным, также основан на суммации биопотенциалов лазерного излучения и биоакустического воздействия, способных влиять на звенья сано- и патогенеза вегетативных дисфункций и пролонгировать полученные клинические эффекты, путем наложения биопотенциалов представленных физических факторов, что способствовало снижению восприимчивости и заболеваемости рекуррентными инфекциями у исследуемых детей.

Проведенное лечение позволило не только обеспечить коррекции вегетативно-иммунных индексов, но и снизить кратность обращений по поводу острых рекуррентных заболеваний: после применения фотобиоакустического комплекса с 8,8 раз до 3,77 раз в периоде наблюдения ( $p < 0,05$ ), что составило снижение на 57,1%. После использования лазерного моновоздействия кратность обращений снизилась на 46,0%, после биоакустического моновоздействия – на 29,8% (Таблица 25). В связи с этим полагаем, что применение фотобиоакустического комплекса на фоне стандартного лекарственного обеспечения у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, обеспечивает не только вегетативно-иммунную коррекцию посредством влияния биопотенциалов лазерного излучения и биоакустического фактора на сано- и патогенетические звенья вегетативных расстройств, но и способствует регуляции иммунокомпетентных цитокиновых систем, протектируя нормализацию цитокинового иммунорегуляторного индекса. Стресс и постоянная персистенция инфекционных внешних факторов, вызывающих усиление исходных

морфологических нарушений формируют у детей с вегетативными дисфункциями недостаточность серотонинергически/норадреналинергических структур в ЦНС, снижение уровней серотонина и эндорфиновых нейромедиаторов в сегментарных гипоталамических центрах и головном мозге, протектирует развитие дисбаланса вегетативно-иммунных регуляторных систем, которые постепенно восстанавливаются посредством нормализации автономного вегетативного регулирования на фоне проведенного лечения. Последнее позволило также обеспечить эффективную коррекцию иммунного статуса детей, с доминированием эффектов после применения инновационного комплекса, включающего фотобиоакустическое воздействие на иммуннозависимые и вегетативно-значимые структуры. Полученные данные являются статистически доказанными (матричный корреляционный анализ), поскольку опираются на 14-и основных иммунных показателях, определяющих ответственность за воспалительные реакции в организме. Представленные данные — это первый факт в пользу предположения, что тип вегетативной регуляции может оказывать влияние на эффективность лечения и, в этом плане предпочтительнее симпатикотония. Получены новые научные данные о значимой роли гендерного фактора в реализации лечебного эффекта физиотерапевтического воздействия: корреляционное отношение ( $\eta$ ) было достаточно высоким и, что в большей степени, ассоциировалось с симпатикотонией. Наконец, аналогичная закономерность проявилась и в отношении индекса напряжения, циркулирующих иммунных комплексов и их связи с вегетативным напряжением. Данный факт свидетельствует о значимой роли не только гендерного (мальчики), но и возрастного (10–12 лет) влияния на реализацию лечебного эффекта физиотерапевтических процедур.

Проведённый анализ полученных результатов позволяет сделать следующие выводы относительно дифференцированного подхода к коррекции вегетативных и иммунных нарушений у детей 10-12 лет в зависимости от исходного вегетативного тонуса:

У детей с доминированием симпатического типа вегетативной нервной системы наблюдаются более выраженные вегетативно-иммунные сдвиги. В данной

группе наиболее эффективной стратегией коррекции является применение фотобиоакустического комплекса. Это обусловлено комплексным воздействием метода, который: стабилизирует вегетативную регуляцию; модулирует иммунный ответ; способствует восстановлению баланса между симпатическими парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

У детей с ваготонией или эйтонией выраженность вегетативных дисфункций менее значительна. Для коррекции нарушений в этих группах достаточно применения монофакторного биоакустического воздействия с биологической обратной связью (БОС). Данный метод мягко корректирует вегетативный баланс; тренирует механизмы саморегуляции; не вызывает избыточной активации адаптационных систем.

При обострениях хронических инфекционных очагов у детей с ваготонией или эйтонией оптимальным выбором является монофакторное лазерное воздействие. Его преимущества: выраженный иммуномодулирующий эффект; Локальное противовоспалительное действие; стимуляция регенеративных процессов в тканях; сохранение достигнутых результатов на протяжении длительного периода (до 6 месяцев наблюдения).

Таким образом, выбор метода коррекции должен базироваться на комплексной оценке исходного вегетативного статуса и наличия хронических очагов инфекции у ребёнка.

## ВЫВОДЫ

1. Вегетативно-иммунный статус детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными заболеваниями, характеризуется вариацией маркеров: симпатикотонический характер вегетативного тонуса, гендерно-возрастная доминанта (мальчики, 10-12 лет), повышенная активность индекса вегетативного напряжения, превышающего нормативные значения на 12-15%, повышенная цитокинсинтезирующая активность Т-лимфоцитов, сдвиг соотношений CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, снижение ниже физиологического уровня ЦИК.

2. Разработан и научно обоснован фотобиоакустический комплекс лечения детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными заболеваниями, включающий лазерное воздействие на проекцию кубитальной вены, на проекцию зоны тимуса и биоакустическое воздействие на область головы с биологической обратной связью, который повышает адаптационно-компенсаторные и саногенные резервы состояния детей в условиях повышенной инфекционной персистенции.

3. Биоакустическое моновоздействие оказывает более низкую коррекцию вегетативно-иммунных сдвигов у часто болеющих рекуррентными заболеваниями детей, по сравнению с фотобиоакустическим комплексом, но более значимую коррекцию вегетативных сдвигов, чем лазерное моновоздействие.

4. Курсовое лазерное моновоздействие обеспечивает менее значимую вегетативно-иммунную коррекцию у часто болеющих рекуррентными инфекциями детей, в сравнении с фотобиоакустическим комплексом.

5. Фотобиоакустический комплекс обеспечивает более значимую вегетативно-иммунную коррекцию у часто болеющих рекуррентными инфекциями детей, чем лазерное моновоздействие, что проявляется в: уменьшении клинических проявлений и числа обострений очагов хронических инфекций, в связи с нивелированием симпатикотонического напряжения, коррекцией вегетативных индексов и восстановлением соотношения между иммунными субпопуляциями Т-лимфоцитов.

6. Статистически значимыми предикторами рисков высокой инфекционной заболеваемости и их осложнений, у детей с вегетативной дисфункцией являются (по критерию П): мужской пол, возраст 10 - 12 лет, симпатикотония, высокие индексы вегетативного напряжения, низкий иммунный статус, которые следует учитывать при назначении лечения детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями.

7. В отдаленном периоде через 6 месяцев после применения фотобиоакустического комплекса отмечали наибольшее сохранение вегетативно-иммунной коррекции, в сравнении с лазерным моновоздействием и биоакустическим моновоздействием, что проявилось в снижении числа рекуррентных инфекций в 2,2 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с вегетативной дисфункцией на фоне частых рекуррентных инфекций должны получать реабилитационное лечение, включающее методы физиотерапии для повышения эффективности фармакологической терапии.

2. Для восстановительного лечения детей 10-12 лет с вегетативной дисфункцией на фоне частых рекуррентных инфекций, целесообразно использовать следующий комплекс лечения:

- для улучшения и повышения уровня здоровья детей с вегетативной дисфункцией, для снижения у них частоты острых рекуррентных инфекций и осложнений после них, рекомендуется проводить фотобиоакустический комплекс, включающий низкоинтенсивное инфракрасное лазерное воздействие на проекцию кубитальной вены ( $I=0,89$  мкм; частота 80 Гц, экспозиция 5 минут, стабильно-контактно) и зоны тимуса ( $I=0,89$  мкм; частота 1500 Гц, экспозиция 5 минут, стабильно-контактно) с биоакустическим воздействием на область головы с биологической обратной связью. Общая продолжительность процедуры – 30 минут. Курс лечения 10 процедур.

- для коррекции иммунного статуса у детей 10-12 лет с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, лазерное моновоздействие (НИЛИ) рекомендуется проводить на проекцию кубитальной вены ( $I=0,89$  мкм; частота 80 Гц, экспозиция 5 минут, стабильно-контактно) и зоны тимуса ( $I=0,89$  мкм; частота 1500 Гц, экспозиция 5 минут, стабильно-контактно) с биоакустическим воздействием на область головы с биологической обратной связью. Общая продолжительность процедуры – 30 минут. Курс лечения 10 процедур.

- для вегетативной коррекции у детей 10-12 лет с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, рекомендуется проводить биоакустическое моновоздействие на область головы с биологической обратной связью. Общая продолжительность процедуры – 20 минут. Курс лечения 10 процедур.

3. Для восстановительного лечения детей 7-9 лет с вегетативной дисфункцией на фоне частых рекуррентных инфекций, целесообразно использовать следующий комплекс лечения:

- для повышения уровня здоровья детей с вегетативной дисфункцией, для снижения у них частоты острых рекуррентных инфекций и осложнений после них, рекомендуется проводить фотобиоакустический комплекс, включающий низкоинтенсивное инфракрасное лазерное воздействие на проекцию кубитальной вены ( $\lambda=0,89$  мкм; частота 80 Гц, экспозиция 3-4 минуты, стабильно-контактно) и зоны тимуса ( $\lambda=0,89$  мкм; частота 1500 Гц, экспозиция 3-4 минуты, стабильно-контактно) с биоакустическим воздействием на область головы с биологической обратной связью. Общая продолжительность процедуры – 28 минут. Курс лечения 10 процедур.

- для коррекции иммунного статуса у детей 7-9 лет с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, лазерное моновоздействие (НИЛИ) рекомендуется проводить на проекцию кубитальной вены ( $\lambda=0,89$  мкм; частота 80 Гц, экспозиция 3-4 минуты, стабильно-контактно) и зоны тимуса ( $\lambda=0,89$  мкм; частота 1500 Гц, экспозиция 3-4 минуты, стабильно-контактно) с биоакустическим воздействием на область головы с биологической обратной связью. Общая продолжительность процедуры – 28 минут. Курс лечения 10 процедур.

- для вегетативной коррекции у детей 7-9 лет с вегетативной дисфункцией, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями, рекомендуется проводить биоакустическое моновоздействие на область головы с биологической обратной связью. Общая продолжительность процедуры – 20 минут. Курс лечения 10 процедур.

4. При обострении очагов хронической патологии повторное лазерное моновоздействие (НИЛИ) на проекцию кубитальной вены и зоны тимуса детям с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентной инфекцией, рекомендуется проводить через 6 месяцев после курсового физиотерапевтического лечения. Курс лечения 10 процедур.

5. С целью снижения активности симпатикотонии и картины вегетативных кардиальных жалоб у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, фотобиоакустический комплекс рекомендуется применять не реже 2 раз в году. Курс лечения 10 процедур.

6. С целью снижения кардиальных жалоб у детей с вегетативной дисфункцией, часто болеющих рекуррентными инфекциями, на фоне симпатикотонии фотобиоакустический комплекс рекомендуется применять 1 раз в году. Курс лечения 10 процедур.

7. Учитывая то, что развивающиеся на фоне частых рекуррентных инфекций, вегетативные дисфункции носят достаточно стойкий характер, данная категория детей нуждается в поддерживающих курсах восстановительного лечения в виде фотобиоакустического комплекса с биологической обратной связью (через 10-12 месяцев), как для вегетативной коррекции, так и для повышения умственной, физической работоспособности и снижения утомляемости. Курс лечения 10 процедур.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АМо – амплитуда моды
- БАК-БОС – биоакустический комплекс терапии
- БАК – биоакустическая коррекция
- БИО – биосинхронизированный режим
- БОС – биологическая обратная связь
- ВТ – ваготонический тип
- ВД – вегетативная дисфункция
- ВДНС – вегетативная дисфункция нервной системы
- ВИК – вегетативный индекс Кердо
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВПР – вегетативный показатель сердечного ритма
- ВР – вариационный размах
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДЦП – детский церебральный паралич
- Е-РОК – е-розеткообразующие клетки
- ИЛ-1В – интерлейкин 1В
- ИН – индекс напряжения Баевского-Парина
- ИРИ – иммунорегуляторный индекс
- ИС – иммунная система
- ИХ – индекс Хильдебрандта
- КИГ – кардиоинтервалография
- Мо – мода
- НДГ – нейродинамический генератор
- НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение
- НС – нервная система
- НСТ – нитросиний тетразолий

НЦД – нейроциркуляторная дистония  
ОП – ортостатическая проба  
ОРЗ – острые респираторные заболевания  
ОРИ – острые рекуррентные инфекции  
ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции ритма сердца  
САД – систолическое артериальное давление  
СТ – симпатический тип  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ТЭНС – транскутанная (чрезкожная) электрическая нейростимуляция  
УОК – ударный объем крови  
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа  
ХОИ – хронические очаги инфекций  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧД – частота дыхания  
ЧОРИ – частота острых рекуррентных инфекций в году  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
Э – эйтонический тип  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭЭГ – электроэнцефалограмма  
ΔХ – вариационный размах

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, Э.Г. Лечение методом пунктурной рефлексотерапии группы часто болеющих детей в условиях районной поликлиники / Э.Г. Абрамович // Педиатрия. – 1998. – №1. – 109 с.
2. Адамчук, А.В. Новые возможности немедикаментозной реабилитации с применением методов БОС в комплексе / А.В. Адамчук, А.А. Скоморохов, А.Н. Луцев. – М.: Высшая школа, 2010. – 300 с.
3. Аладышева, Ж.И. Новые подходы к использованию пробиотиков в комплексном лечении ОРВИ у детей / Ж.И. Аладышева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 5. – С. 31 – 34.
4. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. – СПб.: Высшая школа, 2017. – 86 с.
5. Альбицкий, В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов. – М.: Высшая школа, 2013. – С. 233 – 252.
6. Андропова, Л.Б. Синдром вегетативной дисфункции: учебное пособие / Л.Б. Андропова, В.Ю. Левков, М.В. Панюков. – Москва, 2021. – 76 с.
7. Атауллаханов, О.А. Иммуитет и инфекция: динамическое противостояние живых систем / О.А. Атауллаханов, А.Л. Гинцбург // Педиатрия. – 2015. – № 4(1). – С. 11 – 21.
8. Ачкасов, Е.Е. Инфекционные болезни в практике спортивного врача / Е.Е. Ачкасов, М.Г. Авдеева, Г.А. Макарова // М. – Спорт, 2017. – 196 с.
9. Баранов, А. А. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика (руководство для врачей) / А. А. Баранов. – М.: Издательский дом «Династия», 2004. – 128 с.
10. Баранов, А.А. Актуальные вопросы законодательного обеспечения охраны здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин, Т.В. Яковлева. – М.: Высшая школа, 2018. – 71 с.

11. Беляев, М. А. Возрастная динамика внимания, импульсивности и познавательная устойчивость у детей 7 – 10 лет : специальность 03.00.13 «Физиология» : автореферат на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Беляев Максим Анатольевич ; Кубанская государственная академия физической культуры. – Краснодар, 2003. – 23 с.
12. Бенько, Л.А. Нейропсихологическая диагностика церебрального резидуально-органического генеза у детей / Л.А. Бенько, Г.Г. Буторин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – № 4. – С. 50 – 52.
13. Бехало, В.А. Регуляция врожденного иммунного ответа в очаге хронического воспаления / В.А. Бехало, Е.В. Сысолятина, Е.Б. Нагурская // Иммунология. – 2009. – № 3. – С. 186 – 189.
14. Богданова, М.А. Методы физиотерапии в коррекции вегетативной дисфункции у подростков с гастродуоденитом / М.А. Богданова, Н.А. Узунова, С. Ю. Петрушенко // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2013. – № 3. – С. 27 – 29.
15. Богданова, М.А. Транскраниальная и трансвертебральная микрополяризация в неврологии / М.А. Богданова, Н.А. Узунова, С. Ю Петрушенко. – СПб.: Высшая школа, 2012. – 175 с.
16. Боголюбов, В.М. Общая физиотерапия / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. – М.: СЛП, 2008. – 148 с.
17. Божко, С.А. Применение нелекарственных методов в восстановительном лечении пациентов с соматоформными расстройствами / С.А. Божко, С.А. Шевцов // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2017. – № 2(1). – С. 44 – 48.
18. Борзов, Е. В. Особенности функционального состояния центральной нервной системы у детей с патологией глоточной миндалины / Е. В. Борзов. // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 2. – С. 28 – 30.
19. Вавилова, В.П. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, А.Х. Черкаева // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 3.– С. 76 – 81.

20. Варнакова, Р.Д. Клинические особенности течения ОРВИ у детей в условиях техногенного загрязнения атмосферного воздуха / Р. Д. Варнакова // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 53 – 55.
21. Вегетативные индексы в оценке эффективности фотобиоакустического комплекса у детей соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями / Н. Г. Куликова, И. В. Волкова, Т. В. Кончугова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – № 20(4). – С. 65 – 71.
22. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
23. Веселова, А.А. Особенности медицинской реабилитации и социальной адаптации часто болеющих детей / А.А. Веселова // В книге: Мечниковские чтения–2021. Материалы 94–ой Всероссийской научно–практической студенческой конференции с международным участием. Министерство здравоохранения Российской Федерации учреждение высшего образования Северо–Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – С. 46 – 47.
24. Взаимосвязь стресс–индуцированной дисфункции вегетативной нервной системы с характером течения инфекционных заболеваний у детей и подростков / Н. А. Колесникова, А. Г. Колесникова, А. В. Дубовая, В. А. Мельник // Университетская клиника. – 2021. – № 3(40). – С. 77–81.
25. ВОЗ Мировая статистика здравоохранения, 2020 г.: мониторинг показателей здоровья в отношении ЦУР, целей в области устойчивого развития / ВОЗ. – Текст: электронный // URL: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240005105>.
26. Возрастная физиология (Физиология развития ребенка): учебное пособие для студентов высших педагогических учебных заведений / Т.Т. Батышева, М.М. Безруких, В.Д. Сонькин, Д.А. Фарбер. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 416 с.

27. Волкова, И. В. Пути снижения уровня заболеваемости соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у детей 7-10 лет / И. В. Волкова // International Journal Medicine and Psychology. – 2019. – № 2, № 3. – С. 36 – 40.
28. Волкова, И. В. Физиотерапевтическая биоакустическая модель лечения детей с синдромом вегетативной дистонии / И. В. Волкова // International Journal Medicine and Psychology. – 2019. – № 2, № 4. – С. 138–141.
29. Волкова, И. В. Физиотерапевтическое лечение детей 7–10 лет с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы / Н. Г. Куликова, И. В. Волкова // Физиотерапевт. – 2018. – № 4. – С. 58–63.
30. Волкова, И. В. Эффективность применения фотобиоакустического комплекса у детей с ССДВНС, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями / Н. Г. Куликова, И. В. Волкова, А. С. Ткаченко // Физиотерапевт. – 2021. – № 3. – С. 47–54.
31. Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро Здоровая и благополучная жизнь для всех: доклад о ситуации с обеспечением справедливости в отношении здоровья в Европейском регионе ВОЗ / Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро. // <https://iris.who.int/handle/10665/330667>.
32. Гиндикин, В.Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства / В. Я. Гиндикин – М.: Триада – Х, 2000. – 256 с.
33. Глозман, Ж.М. Нейропсихологическая диагностика в дошкольном возрасте / Ж.М. Глозман, А.Ю. Потанина, А.Е. Соболева. – СПб.: Питер, 2–е изд., 2006. – 80 с.
34. Гордеев, В.И. Антибиотики в педиатрической интенсивной терапии: пособие для врачей / В.И. Гордеев, Ю.С. Александрович. – СПб.: Высшая школа, 2016. – 60 с.
35. Григорьев, К.И. Рекуррентные респираторные инфекции у часто болеющих детей / К.И. Григорьев, О.Ф. Выхристюк, Г.Р. Рахметуллова // Педиатрия. – 2019. – № 1. – С. 66 – 73.

36. Давыдова, С.С., Профиль здоровья часто болеющих детей и перспективы их оздоровления с помощью коррекции питания и физических упражнений / С.С. Давыдова, А. А. Назирова, П. П. Пожидаев // Наука – 2020. 2022. № 2 (56). – С. 136 –141.
37. Джамалудинов, Ю.А. Методология комплексной оценки иммунной системы у часто болеющих детей с патологией лор–органов монография / Ю.А. Джамалудинов, – М., ООО «Издательство «КноРус», 2021. – 228 с.
38. Дисфункциональные механизмы синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков: от патогенеза к терапии (Материалы к дискуссии) / А.П. Рачин, С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 9. – С. 60.
39. Догель, Н.В. Актуальные проблемы санаторно–курортного лечения детей / Н.В. Догель, И.А. Ермакова, О.С. Ефремова // Педиатрия. – 1989. – №1. – С. 93 – 96.
40. Доклад о человеческом развитии 2020: Следующий рубеж – Человеческое развитие и антропоцен [Электронный ресурс] // ПРООН. – 2020. – 30 с.
41. Дорофеева, В.В. Синдром вегетативной дисфункции и возможная связь его декомпенсации с патологическим овальным окном / В.В. Дорофеева, Е.Ф. Онищенко, В.Г. Помников // Эффективная фармакотерапия. – 2020. –Т. 16, № 31. – С. 74 – 77.
42. Дриневский, В.П. Острые респираторные инфекции у детей и подростков / В.П. Дриневский, Л.В. Осидак, Л.М. Цымбалова. – СПб.: Медицина, 2003. – 75 с.
43. Дубровинская, Н.В. Психофизиология ребенка / Н.В. Дубровинская, Д.А. Фарбер, М.М. Безруких. – М.: Высшая школа, 2010. – 86 с.
44. Епифанов, В. А. Основы реабилитации / В. А. Епифанов, А. В. Епифанов. – М: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 640 с.
45. Еремушкин, М.А. Медицинский массаж в педиатрической практике / М.А. Еремушкин. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 176 с.
46. Ершов, Ф.И. Антивирусные препараты в педиатрии / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. – М.: Высшая школа, 2015. – 36 с.

47. Ершов, Ф.И. Противовирусная терапия ОРВИ у детей / Ф.И. Ершов // Детские инфекции. – 2016. – № 3. – С. 56 – 61.
48. Жданова, Л.А. Клинические проявления синдрома вегетативной дисфункции у детей 7–10 лет в процесс обучения в начальной школе / Л.А. Жданова, А.В. Шишова, Л.Ю. Дерябкина // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 11 – 18.
49. Железникова, Г.Ф. Иммунопатогенез инфекционно–воспалительных заболеваний ЦНС (обзор) / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2011. – № 3(2). – С. 28 – 32.
50. Железникова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон / Г.Ф. Железникова // Медицинская иммунология. – 2016. – № 5. – С. 597 – 614.
51. Зрячкин, Н.И. Часто болеющие дети (причины частой заболеваемости и оздоровление)/ Н.И. Зрячкин, К.А. Поляков. – Саратов: Высшая школа, 2015. – 145 с.
52. Иванов, В.А. Состояние здоровья часто болеющих детей и дифференцированный выбор методов их оздоровления в условиях специализированного санатория : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иванов Валерий Александрович ; Федеральный научный центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава. – М., 2007. – 24 с.
53. Иванова, В.А. Вегетативная регуляция как маркер системного дисбаланса у детей младшего возраста с социально–эмоциональными расстройствами / В.А. Иванова, Е.А. Кормушкина // Физическая и реабилитационная медицина. – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 68 – 74.
54. Иванова, В.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 44 – 48.
55. Изюрова, Н.В. Уровень цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией в дошкольном возрасте / Н.В. Изюрова, А.Ю. Савочкина, А.Н. Узунова // Южно–Уральский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 41 – 51.

56. Инфранизкочастотная нейронная обратная связь модулирует инфрамедленные колебания потенциалов мозга: контролируемое исследование / В. Грин–Яценко, О. Кара, С.А. Евдокимов [и др.] // *J. Biomed. Sci.* – 2020. – № 4. – С. 1 – 11.
57. Инфранизкочастотная нейрофидбэк при головной боли напряжения: перекрестное фиктивно–контролируемое исследование / Г.А. Арина, О.Р. Добрушина, Е.Т. Швецова [и др.] // *Front. Hum. Neurosci.* – 2022. – № 16. – С. 891 – 893.
58. Исаев, Д.Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей / Д.Н. Исаев. – М.: Речь, 2015. – 400 с.
59. Караулов, А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно–воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета–анализ контролируемых клинических исследований / А.В. Караулов, А.В. Горелов // *Журнал инфектологии.* – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 31 – 41.
60. Каримджанов, И.А. Характеристики иммунологических сдвигов при внебольничной пневмонии у часто болеющих детей / И.А. Каримджанов, П.М. Мадрахимов // *Re–Health Journal.* – 2021. – № 1(9). – С. 126 – 129.
61. Каримова, Д.И. Анализ эффективности реабилитации часто болеющих детей / Д.И. Каримова, М.И. Шайхова // *Children's Medicine of the North–West.* – 2021. – Т. 9, № 1. – 178 с.
62. Киселев, О.И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / О.И. Киселев, И.Г. Маринич, А.А. Соминина. – СПб.: Высшая школа, 2013. – 67 с.
63. Ковалева, Л.М. Клинико–иммунологическая характеристика детей, часто болеющих ОРВИ с патологией ЛОР–органов / Л.М. Ковалева // *Сборник: Реабилитация функций лор–органов у детей: Собр. н. тр.* – М., 2013. – С. 58 – 61.
64. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов: учебное пособие / Л.В.Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рубакова. – М.: РГМУ, 2018. – 64 с.
65. Колмакова, Т.С. Возрастные особенности иммуногормональных отношений при ОРВИ у детей / Т.С. Колмакова. – *Сборник: Взаимодействие нервной и иммунной систем: Собр. н. тр.* – М., 2014. – С. 149 – 150.

66. Комарова, И.Б. Влияние рефлексотерапии на эмоционально–вегетативные расстройства и адаптационные поведенческие реакции при синдроме вегетативной дистонии у детей / И.Б. Комарова, В.С. Гойденко // Медицинская консультация. – 2016. – № 3. – С. 10 – 16.
67. Костинов, М.П. Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей / М.П. Костинов. – М.: Медицина для всех, 2017. – 240 с.
68. Котенко, К. В. Современные немедикаментозные технологии медицинской реабилитации детей / К. В. Котенко, М. А. Хан, Н. Б. Корчажкина. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2022. – 440 с.
69. Крамарь, Л.В. Острые респираторные вирусные инфекции, осложненные тяжелым обструктивным синдромом: клиничко лабораторная характеристика / Л.В. Крамарь, Т.Ю. Ларина. // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. – 2021. – № 1(1). – С. 45 – 49.
70. Кубланов, В.С. Аппаратно–программный комплекс для диагностики и коррекции вегетативных дисфункций / В.С. Кубланов // Медицинская техника. – 2008. – № 4. – С. 40 – 46.
71. Кубланов, В.С. О некоторых возможностях электрофизического метода коррекции активности симпатической нервной системы / В.С. Кубланов // Физиотерапевт. – 2007. – № 9. – С. 39 – 43.
72. Кузнецова, Н.И. Физиотерапевтические методы восстановительного лечения и реабилитации детей с инфекционными заболеваниями / Н.И. Кузнецов, Н.В. Скрипченко, М.К. Ушкова // Журнал инфектологии. – 2016. – № 3(3). – С. 118 – 121.
73. Кузьменко, Л.Г. Иммунокоррекция Т–активином в комплексном лечении часто болеющих детей: пособие для врачей / Л.Г. Кузьменко, Ю.М. Лопухин, В.Я. Арион. – М.: Высшая школа, 2015. – 76 с.
74. Куликова, Н. Г. К вопросу о физиотерапевтическом лечении часто болеющих респираторно-вирусной патологией детей ССДВНС / Н. Г. Куликова, И. В. Волкова // Вестник последипломного медицинского образования РУДН. – 2019. – № 4. – С. 73 – 74.

75. Куликова, Н. Г. Физиотерапевтический комплекс лечения детей с соматоформной дисфункцией и частыми рекуррентными заболеваниями / Н. Г. Куликова, И. В. Волкова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – № 6(1). – С. 33 – 39.
76. Куликова, Н.Г. Физиотерапевтический комплекс лечения детей с соматоформной дисфункцией, часто болеющих рекуррентной инфекцией / Н.Г. Куликова, И. В. Волкова, А. С. Ткаченко // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 98(4). – С. 149 – 157.
77. Куприна, Н. П. Физиотерапия при инфекционных заболеваниях у детей и подростков / Н. П. Куприна. // учебно–методическое пособие. – Воронеж, 2014. – С. 198.
78. Кушнир, С.М. О механизме нарушений вегетативной регуляции у детей, больных нейроциркуляторной дистонией / С.М. Кушнир // Детская кардиология. – 2000. – № 1(1). – С. 57 – 59.
79. Лазерная терапия в педиатрии / С. В. Москвин, А. Н. Наседкин, А. Я. Осин, М. А. Хан. – Тверь: Высшая шк., 2017. – 480 с.
80. Ларькова, И.А. Эффективность электроакупунктуры в терапии бронхиальной астмы у детей / И.А. Ларькова, И.И. Балаболкин, П.Я. Гапонюк // Педиатрия. – 1995. – № 5. – С. 41 – 43.
81. Лас, Е.А. Клинико–психологические особенности пациентов с кардионеврозом / Е.А. Лас, К.А. Албантова. – М.: ГОЭТЕР, 2016. – 184 с.
82. Латфуллин, И.А. Нейроциркуляторная дистония: диагноз или синдром / И.А. Латфуллин // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 59 – 61.
83. Леонова, М.В. Клинико–экономическая оценка препаратов, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ у детей / М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов // Детские инфекции. – 2005. – № 2. – С. 38 – 45.
84. Лечебная физическая культура в системе медицинской реабилитации: Национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2022. – 800 с.

85. Львов, Д. К. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019 – 2020 г. в отдельных регионах России / Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, Л. В. Колобухина. // Вопросы вирусологии. – 2020. – № 65(6). – С. 335.
86. Майоров, Р.В. Сравнительный анализ различных вариантов иммунопрофилактики респираторных заболеваний у часто болеющих детей / Р.В. Майоров, Е.В. Нежданова // Тверской медицинский журнал. – 2022. – № 5. – С. 56 – 58.
87. Макарова, С.Г. Лактазная недостаточность при аллергии к белкам коровьего молока – дифференцированный подход к выбору лечебной смеси / С.Г. Макарова, А.П. Лебедева А.М. Фисенко // Вопросы детской диетологии. – 2022. – № 20(1). – С. 21 – 31.
88. Маколкин, В.И. Нейроциркуляторная дистония: миф или реальность / В.И. Маколкин // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 62 – 65.
89. Малиновский, Е.Л. Возможности курсовой фотодинамической терапии при оздоровлении часто длительно болеющих детей с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей / Е.Л. Малиновский // Российский вестник фотобиологии и фотомедицины. – 2010. – № 4. – С. 108 – 120.
90. Матейко, Г.Б. Современные возможности реабилитации детей, которые часто болеют острыми респираторными заболеваниями: проблемы и пути их решения / Г.Б. Матейко, И.И. Пылюк // Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 272 – 278.
91. Медицинская реабилитация больных хроническим панкреатитом в сочетании с синдромом раздраженного кишечника на стационарном этапе / А.С. Кайсинова, А.Н. Махинько, М.Б. Узденов [и др.] // Азербайджанский медицинский журнал. – 2021. – № 2(1). – С. 37 – 44.
92. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) ВОЗ. – СПб: АДИС, 1994. – 230 с.
93. Мельникова, И. М. Система дифференцированного комплексного восстановительного лечения детей с частными заболеваниями органов дыхания на основе направленной коррекции иммунного и метаболического статуса:

специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мельникова Ирина Михайловна ; ГОУВПО "Воронежская гос. мед. акад.. – Воронеж, 2007. – 47 с.

94. Метод иглорефлексотерапии в комплексном лечении детей с нарушениями ритмов мочеиспускания / Д.В. Ермаков, В.В. Полунина, Л.Д. Попова, И.С. Белоусова. – М.: сб. раб. сотр. КДП МЦ УДП РФ, 2015. – С. 57 – 61.

95. Минакова, Ю.Е. Часто болеющие дети и современные представления о факторах риска формирования острых респираторных инфекций у детей (обзор литературы) / Ю.Е. Минакова, М.С. Силенко, О.В. Иванова // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Сборник научных трудов, посвященный 30-летию кафедры детской хирургии Тверского государственного медицинского университета. Тверь, 2021. – С. 143 – 151.

96. Мыльникова, И.В. Алиментарно–зависимая заболеваемость детей разных возрастных групп (на примере промышленного центра Иркутской области) / И.В. Мыльникова, О.Г. Богданова // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 10(1). – С. 1139 – 1144.

97. Намазова, Л.С. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций / Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Р.М. Торшхоева // Педиатрическая фармакология. – 2005. – № 1(2). – С. 135 – 137.

98. Немкова, С. А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома вегетативной дисфункции у детей / С. А. Немкова. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – № 124, №11, вып.2. – С. 66–75.

99. Неудахин, Е.В. Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией / Е.В. Неудахин, О.Е. Талицкая // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 77 – 84.

100. Нечаева, И. А. Новые технологии в реабилитации детей часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Нечаева Ирина Александровна ; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2006. – 23 с.

101. Никифоров, В.В. Клиническая эффективность и безопасность эргоферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях: критическая оценка с позиции доказательной медицины / В.В. Никифоров, Т.А. Руженцова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 8(4). – С. 84 – 97.
102. Ниязи, А. Ш. Отчет ПРООН по развитию человеческого потенциала 2018: тенденции и показатели в мире и России / А. Ш. Ниязи. // Россия и мусульманский мир. – 2018. – № 4 (310).
103. Обоснование профиля биомаркеров негативных эффектов у детей в условиях сочетанного воздействия факторов внешней и образовательной сред / Ю.В. Кольдибекова, М.А. Землянова, Н.В. Зайцева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 11. – С. 1236 – 1245.
104. Организация медико–социальной реабилитации за рубежом / Ф. А. Юнусов, Г. Гайгер, Э. Микус, О. Манувальд. – М. : Социальное развитие России, 2018. – 332 с.
105. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т–лимфоцитов (обзор) / Л.С. Литвинова, А.А. Гуцол, Н.А. Сохоневич [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – № 2(1). – С. 32 – 36.
106. Особенности вегетативного статуса и школьной тревожности у учащихся с повышенным индексом массы тела / И. Е. Штина, С. Л. Валина, О. Ю. Устинова, Д. А. Эйсфельд. // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 19, № 1. – С. 62–73.
107. Отавина, Е.А. Иммунный статус детей с расстройствами вегетативной Нервной системы в условиях повышенного содержания в биосредах ряда экзогенных химических веществ / Е.А. Отавина, О.В. Долгих, Е.А. Красулина // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения – 2022. Материалы всероссийской научно–практической интернет–конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. Пермь, 2022. – С. 429 – 432.
108. Отавина, Е.А. Особенности иммунного статуса детей с расстройствами вегетативной нервной системы в условиях аэрогенной экспозиции алюминием / Е.А. Отавина, О.В. Долгих, Е.А. Красулина // Анализ риска здоровью – 2022. фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно–

эпидемиологического благополучия населения. Материалы международной встречи по окружающей среде и здоровью RISE–2022. Материалы XII Всероссийской научно–практической конференции с международным участием. В двух томах. – Пермь, 2022. С. 303 – 308.

109. Оценка содержания различных Т–эффекторных субпопуляций у детей и взрослых методом внутриклеточного окрашивания цитокинов / Ю.Г. Лагерева, С.В. Меньшиков, Т.Л. Савинова [и др.]. // Медицинская иммунология. – 2012. – № 14(4–5). – С. 295 – 304.

110. Пичугина, Л.В. Внутриклеточные цитокины: проблемы детекции и клиническое значение / Л.В. Пичугина, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – № 1(3). – С. 55 – 67.

111. Пономарев, В.А. Десинхронизация и синхронизация ЭЭГ подростков, вызванные стимулами, запускающими или запрещающими сенсомоторную реакцию / В.А. Пономарев, О.В. Кропотова, Ю.Д. Кропотов // Физиология человека. – 2018. – № 3(1). – С. 5 – 12.

112. Пономаренко, Г. Н. Физиотерапия: Национальное руководство / Г. Н. Пономаренко. – М: ГЭОТАР–Медиа, 2021. – 790 с.

113. Преимущество персонифицированная реабилитация травматолого–ортопедических больных в домашних условиях / А.К. Кулаев, И.А. Мухин, А.А. Кожевин [и др.]. – Материалы Пятого Юбилейного конгресса с международным участием «Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях. Перспективы импортозамещения в России». – СПб, 2020. – 88 с.

114. Прихожан, А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика / А.М. Прихожан. – М.: НПО «МОДЭК», 2018. – 304 с.

115. Разводовский, Ю.Е. Макроэкономические показатели и ожидаемая продолжительность жизни в России / Ю.Е. Разводовский, А.В. Голенков // Acta Medica Eurasia. – 2020. – № 2(1). – С. 36 – 42.

116. Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний у часто и длительно болеющих детей / Н.Ю. Алексеева, И.А. Прокофьев, А.Г. Казанцева [и др.]. –

Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. Материалы XXI Межрегиональной научно–практической конференции. – 2021. – С. 10 – 12.

117. Расстройства вегетативной нервной системы у детей младшего школьного возраста / А. С. Сагитова, Л. Ш. Шаяхметова, И. В. Ральченко, О. П. Тюшнякова. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № Т. 65, № 4. – С. 258 – 259.

118. Результаты международного многоцентрового исследования релиз–активных антител к интерферону гамма в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей / А.Л. Заплатников, Б.М. Блохин, Н.А. Геппе [и др.]. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 8(18). – С. 55 – 59.

119. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо–контролируемого исследования жидкой формы Анаферона детского в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей / Б.М. Блохин, О.В. Шамшева, Н.Л. Черная [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 64(4). – С. 105 – 112.

120. Релиз–активный противовирусный препарат Эргоферон в лечении острых респираторных инфекций у детей. Эффективность жидкой лекарственной формы Эргоферона: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо–контролируемого клинического исследования / Н.А. Геппе, Е.Г. Кондюрина, И.М. Мельникова [и др.]. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – № 1(1). – С. 87 – 94.

121. Рольщикова, К.П. Использование лазеропунктуры для лечения детской патологии. Первый Международный тихоокеанский конгресс по традиционной медицине / К.П. Рольщикова, Е.Ю. Леонова. – Владивосток: 2019, Тезис, докл. – С. 72 – 73.

122. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблема патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 23 – 26.

123. Сенсомоторная пиковая альфа–частота является надежным биомаркером длительной болевой чувствительности. / Э. Дж. Фурман, М. Прохоренко, М.Л. Кизер // Cereb.Cortex. – 2020. – № 30. – С. 6069 – 6082.

124. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков / Л.С. Чутко, Т.Л. Корнишина, С.Ю. Сурушкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 1. – С. 43 – 49.
125. Скупченко, В.В. Лазерная терапия в неврологии / В.В. Скупченко, Т.Т. Маховская – Самара–Хабаровск, 1993. – 80 с.
126. Смирнов, В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ / В.С. Смирнов. – СПб, 2014. – 167 с.
127. Сммян, А.И. Динамика интерлейкинов у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями / А.И. Сммян, Т.П. Бында // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 39 – 42.
128. Соколова, Н.Г. Практическое руководство по детской лечебной физкультуре / Н.Г. Соколова. – Ростов н/Д.: Феникс, – 2017. – 445 с.
129. Состояние фактического питания детей школьного возраста / С.Н. Филимонов, Н.В. Тапешкина, Е.В. Коськина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 7. – С. 719 – 724.
130. Стефани, Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – Москва: Медицина, 1996. – 284 с.
131. Суворов, С. А. Оптимизация реабилитации часто болеющих детей / С. А. Суворов, С. А. Толстокоров // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 113–117.
132. Суворов, С.А. Заболеваемость среди детей / С.А. Суворов, С.А. Толстокоров // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 113 – 117.
133. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский. – Москва: Боргес, 2003. – 128 с.
134. Торшхоева, Р.М. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций / Р.М. Торшхоева // Педиатрическая фармакология. – 2006. – № 1(1). – С. 116 – 119.
135. Тузанкина, И.А. Анализ иммунологических параметров у детей с поражением центральной нервной системы / И.А. Тузанкина, Е.В. Власова, В.Н. Шершнев // Russian Journal of Immunology. – 2014. – Т. 9, № 1(1). – 93 с.

136. Уровень тревожности у детей и подростков с расстройствами вегетативной нервной системы / Е.П. Исаева, О.В. Зайцева, И.В. Зябкин [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 129.
137. Факторы риска, определяющие тяжесть бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л.В. Крамарь, Т.Ю. Ларина, Н.В. Малюжинская [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, – №2(75). – С. 22 – 24.
138. Фармакотерапия и комплементарное лечение астенического синдрома у детей / Т.В. Потупчик, Л.С. Эверт, О.Ф. Веселова, Л.В. Крысенко, Ю.Р. Костюченко // Доктор.Ру. Педиатрия. – 2022. – Т.21. – №3. – С. 66–71.
139. Федотчев, А.И. Музыкальная терапия и «музыка мозга». Состояние, проблемы и перспективы исследований / А.И. Федотчев, Г.С. Радченко // Успехи физиологических наук. – 2013. – № 44(4). – С. 34 – 39.
140. Физиотерапия при инфекционных заболеваниях у детей и подростков / В.А. Борисов, Л.Т. Козлова, В.М. Тарабанчук [и др.]. – Воронеж: ВГМА, 2004. – 135с.
141. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии / М.А. Хан, А.Н. Разумов, И.В. Погонченкова [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2022. – 632 с.
142. Физическая и реабилитационная медицина: Национальное руководство / Г.Р. Абусева, П.В. Антипенко, В.В. Абусева [и др.]. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2020. – 688 с.
143. Физическое развитие детей 7–17 лет / Л. Н. Медведев, Е. И. Кашкевич, Т. В. Демидова, И. Б. Чмиль // Физическое развитие и физическая культура. – 2013. – № 1(1). – С. 145 – 153.
144. Фотобиоакустические методы в коррекции индексных показателей вегетативного напряжения и вегетативной реактивности у детей, часто болеющих острыми рекуррентными инфекциями / Н. Г. Куликова, И. В. Волкова, А. С. Ткаченко, Т. Чхеидзе // Физиотерапевт. – 2022. – № 6. – С. 7–13.

145. Хан, М.А. Галоингаляционная терапия в комплексном лечении детей с острым риносинуситом / М.А. Хан // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2009. – № 61. – С. 31 – 34.
146. Харит, С.М. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо–контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы / С.М. Харит, А.Н. Галустян // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2017. – № 2. – С. 55 – 61.
147. Хомякова, О.В. Повышение уровня функционального состояния организма часто болеющих детей средствами физической реабилитации / О.В. Хомякова, И.М. Белоусова // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, № 1(18). – С. 16 – 21.
148. Хрущев, С.В. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / С.В. Хрущев, О.И. Симонова. – М.: Академия, 2016. – 304 с.
149. Церковная, Ю.Е. Курсовая низкоинтенсивная лазерная терапия в комплексе мероприятий санаторного оздоровления детей с хронической патологией бронхолегочной системы / Ю.Е. Церковная // Лазерная медицина. – 2007. – № 11(3). – С. 35 – 37.
150. Чанков, И. И. Фотодинамическая терапия хронического декомпенсированного тонзиллита у детей : специальность 14.00.51, 14.00.04 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия, «Болезни уха, горла и носа» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чанков Иван Иванович ; Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии МЗ РФ. – Томск, 2006. – 27 с.
151. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатникова, А. В. Чебуркин, И. Н. Захарова. – М. : Высшая шк., 2015. – 87 с.

152. Чернохвостова, Е.В. Иммуноферментный метод определения иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови / Е.В. Чернохвостова. – М.: «Медкнига», 2011. – 320 с.
153. Шелякин, А.М. Микрополяризационная терапия в детской неврологии: Практическое руководство / А.М. Шелякин, И.Г. Преображенская, О.В. Богданов. – М.: «Медкнига», 2018. – 118 с.
154. Шипилова, Е.М. Возможности профилактической терапии при головной боли напряжения у детей и подростков / Е.М. Шипилова, Н.Н. Заваденко, Ю.Е. Нестеровский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуски). – 2016. – № 116(4). – С. 31 – 36.
155. Шоферова, С.Д. Низкочастотная электротерапия: учебное пособие / С.Д. Шоферова. – СПб., 2018. – 24 с.
156. Шушарджан, С.В. Мезо–форте терапия – инновационная антиэйджинговая технология с применением комплексных музыкальных и акустико–магнитных воздействий / С.В. Шушарджан, Р.С. Шушарджан, Н.И. Еремина. – Сборник тезисов I Международного Конгресса «Санаторно–курортное лечение». М. – 2015. – С. 656 – 657.
157. Эфендиева, М.Т. Влияние восстановительного лечения на нейрогуморальную регуляцию нижнего пищеводного сфинктера больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / М.Т. Эфендиева, А.Н. Разумов, М.В. Поройкова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – № 4(1). – С. 30 – 35.
158. Эффективность магнитной стимуляции, интерференцтерапии, надсосудистой лазеротерапии и аппаратных статокINETических нагрузок у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника в поздний послеоперационный период / Т. В. Кончугова, Д. Б. Кульчицкая, Н. В. Гущина, Е. Н. Рябков. // Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. – 2023. – № 1. – С. 3–10.
159. Юрьев, В.В. Психосоматические расстройства сердечно – сосудистой системы. Психосоматическая медицина детского возраста / В.В. Юрьев. – СПб: Специальная литература, 2016. – 450 с.

160. Юсупова, У.У. Синдром вегетативной дистонии у детей / У.У. Юсупова // Авиценна. – 2017. – № 12. – С. 45 – 49.
161. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li. // *Engl J Med.* – 2022. – № 382(8). – P. 727–733.
162. A systematic review of EEG neurofeedback for fibromyalgia for the treatment of psychological factors, chronic pain, and general health / K.B. Torres, E.J.J. Barona, M.G. Molina // *Eur. Arch. Clinical psychiatry. Neurology.* – 2023. – № 1. – P. 19.
163. Acupuncture in patients with minor depressive episodes and generalized anxiety. Result of experimental study / H. Eich, M.W. Agelink, E. Lehmann [et al.] // *Fortschritte der Neurologie–Psychiatrie.* – 2010. – Vol. 1(6), № 3. – P. 137 – 144.
164. Aiken, S.J. Envelope and spectral frequency–following responses to vowel sounds / S.J. Aiken, T.W. Picton // *Hear. Res.* – 2018. – Vol. 2(4), №1. – P. 35 – 47.
165. Amori, Y.M. Influence of Anxiety on the Social Functioning of Children with and Without ADHD / Y.M. Amori, L. Megan // *Journal of Attention Disorders.* – 2018. – Vol. 8(15), № 2. – P. 473–484.
166. Analgesic effect of electroencephalographic neurofeedback in people with chronic pain: a systematic review and meta–analysis / N. Khesam–Shariati, W. Chang, M.A. Wewege [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2022. – № 29. – P. 921 – 936.
167. Aneja, R. Myocardial dysfunction in sepsis: Check a BNP / R. Aneja // *Pediatric Critical Care Medicine.* – 2018. – Vol. 1(2), № 5. – P. 545 – 546.
168. Antonen, E. G. Somatoform vegetative dysfunction as a predictor of chronic brain ischemia / E. G. Antonen, I. V. Khianikaynen // *Scientific Notes of Petrozavodsk State University.* – 2014. № 4 (141).
169. Aoyagi, M. Optimal modulation frequency for amplitude–modulation following response in young children during sleep / M. Aoyagi, T. Kiren, Y. Kim // *Hearing Research.* – 2019. – Vol. 65(2), № 1. – P. 253 – 261.
170. Bagwell, C.L. Friendship and peer rejection as predictors of adult adjustment. Newcomb / C.L. Bagwell, A.F. Schmidt // *New Dir. Child Adolesc. Dev.* – 2017. Vol. 2(1), № 7. – P. 25 – 49.

171. Baillet, S. Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging / S. Baillet // *Nature Neuroscience*. – 2017. – Vol. 1(20), №3. – P. 327 – 339.
172. Barkley, R.A. Attention deficit hyperactivity disorder. / R.A. Barkley / In Ingram, R. E. (Ed.), *the International Encyclopedia of Depression*. New York: Springer. – 2009. – Vol. 1(2), № 5. – P. 40 – 43.
173. Bashivan, P. Spectrotemporal dynamics of the EEG during working memory encoding and maintenance predicts individual behavioral capacity / P. Bashivan, G.M. Bidelman, M. Yeasin // *European Journal of Neuroscience*. – 2014. – Vol. 1(4), № 12. – P. 3774 – 3784.
174. Bidelman, G.M. Induced neural beta oscillations predict categorical speech perception abilities / G.M. Bidelman // *Brain and Language*. – 2015. – Vol. 2(4), № 3. – P. 62 – 69.
175. Bidelman, G.M. Musical training orchestrates coordinated neuroplasticity in auditory brainstem and cortex to counteract age-related declines in categorical vowel perception / G.M. Bidelman, C. Alain // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – Vol. 1(3), № 3. – P. 1240 – 1249.
176. Bidelman, G.M. Sensitivity of the cortical pitch onset response to height, time-variance, and directionality of dynamic pitch / G.M. Bidelman // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 2(3), № 1. – P. 89 – 93.
177. Boroja, A. The Influence of Corrective Gymnastics on Correcting Deformities in Younger School-age Children Ita / A. Boroja, B. Bjelica, M. Stanković // *J. Sports Reh. Po*. – 2021. – Vol. 10(25). – P. 2638 – 2648.
178. Brain-Computer Interface Relieves Chemotherapy-Induced / S. Prinsloo, T.Dzh. Kapchuk, D. De Ridder [et al.] // *Chronic Peripheral Neuropathy*. – 2024. – № 130. – P. 300 – 311.
179. Brain-computer interface, controlled by the patient himself, for the treatment of central neuropathic pain after spinal cord injury: a study of usability/ M.K.H. Al-Taleb, M. Purcell, M. J. Fraser [et al.] // *Neuroeng. Rehabilitation*. – 2019. – № 16. – P. 1 – 24.

180. Byun, H. Psychiatric comorbidity in Korean children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: psychopathology according to subtype. / H. Byun, J. Yang, M. Lee // *Yonsei Med. J.* – 2016. – Vol. 2(2), № 1. – P. 113 – 116.
181. Caras, M.L. Top-down modulation of sensory cortex gates perceptual learning / M.L. Caras, D.H. Sanes // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2017. – Vol. 31, № 37. – P. 9972 – 9977.
182. Characteristics of human parainfluenza virus type 4 infection in hospitalized children in Korea / E. G. Young, J. Y. Park, M. K. Lee, I. S. Lim. // *Pediatr. Int.* – 2023. – № 62(1). – P. 52–58.
183. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-associated Proteobacteria, but not commensal *Prevotella* spp., promote Toll-like receptor 2-independent lung inflammation and pathology / J.M.Larsen, H.S. Musavian, T.M. Butt [et al.] // *Immunology.* – 2015. – Vol. 1(3), № 6. – P. 333 – 342.
184. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children / Jiang Shupeng, Liu Panpan, Xiong 1 Ge [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – № 58(7). – P. 1160 – 1161.
185. DeSteenhuijsen Pitera, W.A. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease / W.A.DeSteenhuijsen Pitera, E.A. Sanders, D. Bogaert // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2015. – Vol. 2(3), № 4. – P. 1675 – 1680.
186. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery / A.A.Bosch, E. Levin, M.A. van Houten [et al.] // *E. BioMedicine.* – 2016. – Vol. 2(9), № 4. – P 336 – 345.
187. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection / K. D. Jones, J. Thitiri, M. Ngari, J. A. Berkley. // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2010. – № 1(3), № 2. – P. 179 – 197.
188. Dodick, D.W. Chronic daily headache / D.W. Dodick // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 1(3), № 8. – P. 884 – 886.
189. Does infra-low frequency virtual reality feedback improve centralized pain in comorbid insomnia while reducing the risk of sedative-related disorders?: A case report \ N. ORakpo, K.Yuan, O. Olukitibi [et al.] // *Front. Hum. Neurosci.* – 2022. – № 16. –

URL:<https://www.frontiersin.org/journals/humanneuroscience/articles/10.3389/fnhum.2022.915376/full/>. – Дата публикации: 18.05.2022.

190. Does the initial EEG activity differ during the transition to or from a state of chronic pain? / B. B. Shuurman, K. J. Vossen, Amelworth T A M J Van, R. L. Lusberg.: // *Pain syndrome*. – 2023. – № 23. – P. 479 – 492.

191. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children / G.Biesbroek, E. Tsvitsivadze, E.A. Sanders [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 1(1), № 11. – P. 1283 – 1292.

192. EEG recordings as biomarkers of pain perception: where are we standing and where to go? / P. Zis, A. Liampas, A. Artemiadis [et al.] // *Pain syndrome*. – 2022. – № 11. – P. 369 – 380.

193. Effect of neurofeedback on fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain management* / Y.L. Wu, S.–K. Fang, S.–K. Chen [et al.] // *Nurs*. – 2021. – № 22. – P. 755 – 763.

194. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in healthy Dutch children / D.Bogaert, P.W. Hermans, H. Boelens [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2015. – Vol. 1(4), № 6. – P. 899 – 902.

195. Factors related to risky behavior in adolescence: a systematic review / A. B. Bozzini, A. Bauer, J. Maruyama, R. Simões. // *Brazil. J. Psychiatry*. – 2020. – № 43. – P. 210 – 221.

196. Faraone, S.V. Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder / S.V. Faraone, A.E. Doyle, J. Lasky–Su // *Am. J. Med. Genet. & Neuropsychiatry Genet*. – 2008. – Vol. 2(4), № 8. – P. 1387 – 1391.

197. Farha, T. The burden of pneumonia in children in the developed world / T.Farha, A.H. Thomson // *Paediatr Respir Rev*. – 2005. – Vol. 1(2), №2. – P. 76 – 82.

198. Fluctuations in Time in Education and Adaptation of Adolescents in Families: A Systematic Review / S. Boele, J. Denissen, N. Mupen, L. Keyzers. // *Adolesc. Res. Rev.* – 2020. – № 5. – P. 317–339.

199. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post–2015 priorities: an updated systematic analysis / L.Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 4(6), № 4(3). – P. 430 – 440.
200. Goldstein, D.S. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system / D.S. Goldstein, D. Robertson, M. Esler // *Ann. Internal. Medicine*. – 2012. – Vol. 1(3), № 2. – P. 753 – 763.
201. Grey, M.J. Tamborlane W.V. Psychosocial adjustments of latency–aged diabetes / M.J. Grey, M. Genel // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 1(5), № 4. – P. 69 – 73.
202. Grondahl, B. Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single–tube multiplex reverse transcription–PCR: feasibility study / B. Grondahl, W. Pupp, A. Hoppe // *J Clin Microbiol*. – 2017. – Vol. 1(1), № 1. – P. 1 – 7.
203. Haker, E. Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects / E. Haker, H. Egekvist, P. Bjerring // *J. of the Autonomic Nervous System*. – 2016. – Vol. 1(3), № 1. – P. 52 – 59.
204. High–intensity pulsed magnetic therapy and therapeutic exercises complex application in medical rehabilitation: prospective randomized comparative study of children with grade II scoliosis I / E. M. Talkovsky, Yu Vybornov D, V. M. Krestyashin [et al.]. // *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. – 2022. – № 4. – C. 88 – 96.
205. Hill, D.E. Magnetic resonance imaging correlates of attention deficit hyperactivity disorder in children / D.E. Hill, R.A. Yeo, R.A. Campbell // *Neuropsychology*. – 2013. – Vol. 1(2), № 1. – P. 496 – 506.
206. Home intervention with EEG neurofeedback for the treatment of chronic pain / N. Birch, J. Graham, K. Ozoliņš [et al.] // *Front. Decision on pain*. – 2022. – № 3. – P. 855493.
207. Hudziak, J.J. A twin study of inattentive, aggressive, and anxious/depressed behaviors / J.J. Hudziak, L.P. Rudiger, M.C. Neale // *Am. Acad. Child' Adolesc. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 1(3), № 2. – P. 469 – 476.

208. Human Brainstem Exhibits Higher Sensitivity and Specificity than Auditory-Related Cortex to Short-Term Phonetic Discrimination Learning / S. Elmer, M. Hausheer, J. Albrecht, J. Kühnis. // *Scientific Reports*. – 2017. – № 1. – P. 7455–7458.
209. Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection / K.Zomer–Kooijker, C.K. van der Ent M.J. [et al.]// *Erners PloS One*. – 2014. – Vol. 1(2), № 9(1). – P. 350 – 364.
210. Insel, T.R. Rethinking mental illness / T.R. Insel, P.S. Wang // *JAMA*. – 2010. – Vol. 1(3), № 19. – P. 1970 – 1971.
211. Johnson, C.L. The human microbiome and its potential importance to pediatrics / C.L.Johnson, J. Versalovic // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 1(2), № 5. – P. 950 – 960.
212. Kichler, A. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates/ A. Kichler, S Jang // *Drugs*. – 2020. – №. 80(12). – P. 1155 – 1168.
213. Kushnir, S.M. On the mechanism of violations of vegetative regulation in children with neurocirculatory dystonia / S.M. Kushnir // *Children's cardiology: TEZ. nauch. Prakt. Konf. Moscow*. – 2015. – Vol. 1(3), № 3. – P. 27 – 32.
214. Langereis, J. D. Novel concepts in nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation / J. D. Langereis, P W M Hermans. // *FEMS microbiology letters*. – 2013. – № 2. – C. 81 – 89.
215. Litman, T. Research on health care and the family / M. T. Litman, M. Venters // *Soc. Sci. Med*. – 2018. – Vol. 1(3), № 4. – P. 379 – 385.
216. Manchak, E.M. Joint Classes with Parents in Adolescence Predict Health Risk in Many Biological Systems 22 Years Later / E.M. Manchak // *Psychosoma. Honey*. – 2023. – № 85. – P. 130 – 140.
217. Milić, Z. Effect of Corrective Gymnastics on Muscle Asymmetry in Preschool Children / Z. Milić, A Miletić, A. Tomić// *FACTA UNIVERSITATIS Series: Physical Education and Sport*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 53 – 67.
218. Mutagen activated protein inasdependent and independent intracellular signal transduction pathways leading to apoptosis in human neutrophils / S.C. Frasch, J.A. Nick, V.A. Fadok [et al.] // *J Biol Chem*. – 2012. – Vol. 2(3), № 14. – P. 8389 – 8397.

219. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection / W.A.DeSteenhuijsen Piters, S. Heinonen, R. Hasrat [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 1(4), № 9. – P. 1104 – 1115.
220. Needle acupuncture in tension-type headache: a randomized placebo-controlled study / M. Karst, M. Reinhard, P. Thum, B. Wiese. // *Cephalalgia.* – 2009. – № 2(1), № 6. – P. 637 – 642.
221. Neural correlates of early sound encoding and their relationship to speech-in-noise perception / E.B.J. Coffey, A.M.P. Chepesiuk, S.C. Herholz [et al.] // *Frontiers in Neuroscience.* – 2017. – Vol. 2(3), № 2. – P. 479 – 481.
222. Noise-induced increase in human auditory evoked neuromagnetic fields / C. Alain, J. Quan, K. McDonald, R. P. Van. // *European Journal of Neuroscience.* – 2009. – № 1(3), № 1. – P. 132 – 142.
223. Noncommunicable diseases: Childhood overweight and obesity. // URL: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity>.
224. OECD and European Union. Health at a Glance: Europe 2020. State of Health in the EU Cycle. – Paris: OECD Publishing, 2020. – 237 p.
225. Periconceptional stressors and social support and risk for adverse birth outcomes / K.A. Weber, S.L. Carmichael, W. Yang, [et al.] // *Shaw, National Birth Defects Prevention Study BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12884-020-03182-6/>. – Дата публикации: 24.08.2020
226. Phase locked neural activity in the human brainstem predicts preference for musical consonance / O. Bones, K. Hopkins, A. Krishnan, C. J. Plack. // *Neuropsychologia.* – 2014. – № 2(8), № 1. – P. 23 – 32.
227. Pickerig, L.K. Red book 2000. Report of the Committee on Infectious diseases / L.K. Pickerig // *American Academy of Pediatrics.* Elk Grove Village. – 2010. – Vol. 1(4), № 1 – P. 111 – 115.

228. Population responses in primary auditory cortex simultaneously represent the temporal envelope and periodicity features in natural speech / D.A. Abrams, T. Nicol, T. White–Schwoch [et al.] // *Hearing Research*. – 2017. – Vol. 1(3), № 4. – P. 31 – 34.
229. PRISMA 2020 Statement: Updated Guidelines for Submitting Systematic Reviews / M.J. Page, J.E. Mackenzie, P.M. Bossuyt // *BMJ*. – 2021. – № 372. – 71 p.
230. Proteomic Characterization of Middle Ear Fluid Confirms Neutrophil Extracellular Traps as a Predominant Innate Immune Response in Chronic Otitis Media / S. Val, M. Poley, K. E. Brown // *PloS One*. – 2021. № 11. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152865/>. – Дата публикации: 14.04.2016.
231. Pulse low-frequency electrostatic field application for injuries of knee joint capsular ligament apparatus in children: a prospective randomized comparative study / E. L. Vakhova, D. Y. Vybornov, E. A. Turova [et al.]. // *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. – 2022. – № 21, № 4. – С. 71 – 78.
232. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants / M.O.Blanken, M.M. Rovers, J.M. Molenaar [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 2(3), № 19. – P. 1791 – 1799.
233. Self–regulation of SMR power Led to enhanced functional connectivity of the somatomotor cortex in patients with fibromyalgia / J. L. Terrace, A. Barros–Loscertales, P. Montoya, M. A. Muñoz. – Текст : непосредственный // *Front. Neurologists*. – 2020. – № 14. – P. 236.
234. Sonawane, AA, Respiratory Pathogens in Infants Diagnosed with Acute Lower Respiratory Tract Infection in a Tertiary Care Hospital of Western India Using Multiplex Real Time PCR / A.A. Sonawane, J. Shastri, S.B. Bavdekar // *Indian J Pediatr*. – 2019. – Vol. 86, № 2. – P. 433 – 438.
235. Soudani, N. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. / N. Soudani, M.A. Caniza, A. Assaf–Casals // *J Med Virol*. – 2023. – № 91(7). – P. 1191 – 1201.

236. Speech Auditory Brainstem Response through hearing aid stimulation / L. Bellier, E. Veuillet, J.–F. Vesson [et al.] // *Hearing Research*. – 2015. – Vol. 2(1), № 6. – P 49 – 54.
237. Structural variability, expression profile and pharmacogenetics properties of TMPRSS2 gene as a potential target for COVID–19 therapy / A. Zarubin, V. Stepanov, A. Markov [et al.] // *Genes*. – 2021. – Vol. 12(1), № 19. – P. 1 – 16.
238. The descending corticocollicular pathway mediates learning–induced auditory plasticity / V. M. Bajo, F. R. Nodal, D. R. Moore, A. J. King. // *Nature Neuroscience*. – 2010. – № 13(2). – P. 253 – 260.
239. The effects of corrective gymnastics on the postural status of the spine in the frontal plane in preschool children / A. Miletić, Z. Milić, D. Savićević, D. Ujsasi. // *Exercise and Quality of Life*. – 2022. – № 14. – P. 33 – 40.
240. The epidemiology, pathophysiology and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology / A. Rozanski, T. Erkinjuntti, A. Wallin [et al.] // *Jurnal American Cardiology*. – 2015. – Vol. 107, № 14. – P. 971 – 975.
241. The human immune response to respiratory syncytial virus infection / C. D. Russell, S. A. Unger, M. Walton, J. Schwarze. // *Clin Microbiol Rev*. – 2017. – № Vol. 30, № 2. – P. 130 – 132.
242. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Effect of Short–Term Supplementation with Ready–to–Use Therapeutic Food or Micronutrients for Children after Illness for Prevention of Malnutrition: A Randomised Controlled Trial in Uganda / S.M.Teo, D. Mok, K. Pham [et al.] // *PLoS Med*. – 2016. – Vol. 1(8), № 10. – P. 13 – 20.
243. The respiratory microbiota during health and disease: a paediatric perspective Pneumonia / I. Koppen, A.A. Bosch, E. Sanders [et al.] – 2015. – Vol. 1(3), №6. – P. 90 – 100.
244. The temporal relationship between speech auditory brainstem responses and the acoustic pattern of the phoneme. Bad in normal–hearing adults) / I. Akhoun, S. Gallégo, A. Moulin [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2018. – Vol. 1(1), № 4. – P. 922 – 933.

245. Theron, M. A probable role for IFN–gamma in the development of a lung immunopathology in SARS / M. Theron, K.J. Huang, Y.W. Chen // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 32(6), № 2 – P. 30 – 38.
246. Thiele, W. The psycho-vegetative syndrome, its nature and treatment / W. Thiele. // *Die Medizinische Welt*. –1966. – № 1. – P. 9 – 14.
247. Topographic recordings of auditory evoked potentials to speech: Subcortical and cortical responses / L. Bellier, P. Bouchet, A. Jeanvoine [et al.] // *Psychophysiology*. – 2015. – Vol. 1(2), № 4. – P. 594 – 599.
248. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis / D.Bogaert, B. Keijser, S. Huse [et al.] // *PloS One*. – 2011. – Vol. 2(5), № 2. – P. 170 – 175.
249. Weitz, F.K. The incidence of paediatric ACL injury is increasing in Finland / F.K. Weitz, P.J. Sillanpaa, V.M. Mattila // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 363–368.
250. Yen, CY. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. / CY Yen, WT. Wu, CY Chang // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2019. – № 52(6). – P. 902 – 910.
251. Zebhauser, P.T. Resting Electroencephalography and Magnetoencephalography as Biomarkers of Chronic Pain: A Systematic Review / P.T. Zebhauser, Khon V.D., M. Ploner // *Pain*. – 2023. – № 164. – P. 1200 – 1221.

