

УДК 616-021.3

© Р.В. МАЙОРОВ<sup>1</sup>, М.В. ЧЕРЕШНЕВА<sup>2</sup>, С.Д. ВЕРЗИЛИН<sup>3</sup>, В.А. ЧЕРЕШНЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» МЗ РФ,  
г. Тверь, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН,  
г. Екатеринбург, Россия,

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный экономический университет»,  
г. Санкт-Петербург, Россия

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Аннотация.** Выполнено исследование влияния использования различных иммунокорректирующих препаратов на частоту респираторных инфекций и их осложнений у 453 часто болеющих детей младшего школьного возраста. Выявлено, что проведение профилактической иммунокоррекции, включающей лизаты бактерий или глюкозаминилмурамилдипептид в сочетании с витаминно-минеральным комплексом, приводит к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций, восстанавливает нарушенные параметры иммунного статуса: CD3, CD4, CD16, НСТ-тест индуцированный, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IgG. Профилактическое использование интерферон альфа-2b в сочетании с витаминно-минеральным комплексом статистически значимо снижает только частоту респираторных инфекций и восстанавливает часть нарушенных параметров иммунного статуса: TNF- $\alpha$ , CD16. Проведение профилактической иммунокоррекции исследуемыми препаратами в организованных детских коллективах с охватом не менее 90 % часто болеющих детей приводит к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций не только у часто болеющих детей, но и у их эпизодически болеющих сверстников.

**Ключевые слова:** Частые респираторные заболевания, дети, иммунокоррекция.

© R.V. MAYOROV<sup>1</sup>, M.V. CHERESHNEVA<sup>2</sup>, S.D. VERZILIN<sup>3</sup>, V.A. CHERESHNEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tver State Academy of Medicine

Tver, Russia

<sup>2</sup> Institute of Immunology and Physiology  
(Ural Branch of the Russian Academy of Sciences)

Ekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg State Economic University

St. Petersburg, Russia

## COMPARISON OF EFFICIENCY OF IMMUNOCORRECTING PREPARATIONS APPLIED TO PREVENT RESPIRATORY DISEASES IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN

**Abstract.** The investigation of the efficiency of various immunocorrecting medicines on the frequency of respiratory infections and complications in 453 primary school children with recurrent respiratory infections (RRI) was made. It is revealed that preventive immunocorrection with bacterial lysates or

glucoseminyl muramildipeptide and vitamin-mineral complexes can statistically significantly reduce the frequency of respiratory infections and their complications and restore defective parameters of the immune status: CD3, CD4, CD16, the NBT-TEST induced, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IgG. Preventive use of interferon alpha-2b in combination with vitamin-mineral complexes statistically significantly reduces only the frequency of respiratory infections and some of defective parameters of the immune status: TNF- $\alpha$ , CD16. Preventive immunocorrection in organized children's collectives with the coverage not less than 90 % of RRI children causes the decreasing of respiratory infection frequency not only in RRI children, but also in those who fall ill incidentally.

**Key words:** recurrent respiratory diseases, children, immunomodulatory therapy.

Острые респираторные заболевания являются наиболее частой патологией взрослых и детей. При этом среди последних отдельно выделяют категорию часто болеющих детей (ЧБД), представляющую собой особую группу диспансерного наблюдения [1, 2, 14]. Частые инфекционные заболевания дыхательных путей приводят к нарушению физического и нервно-психического развития, способствуют снижению функциональной активности иммунной системы (1, 3, 4, 5, 6, 7). Группа ЧБД чаще выявляется среди детей, посещающих организованные детские коллективы (4, 5).

Таким образом, разработка и совершенствование методов первичной и вторичной профилактики частых респираторных инфекций у детей, посещающих организованные детские коллективы, является актуальной медицинской и социально-экономической задачей. Для ее решения активно используется назначение иммунокорректоров [1, 2, 4, 5, 9]: препаратов растительного происхождения [2, 13], бактериальных вакцин [4, 9, 11, 13, 14], интерферонов [8, 9, 11]. Однако большинство исследований, посвященных этой теме, отличаются отсутствием групп сравнения, использованием некорректных статистических методов, нередко носят рекламный характер.

Нами не найдено работ, посвященных сравнительной оценке эффективности различных иммунокорректирующих препаратов, применяемых для уменьшения инфекционной заболеваемости среди часто болеющих детей младшего школьного возраста, что и послужило основанием для данной работы.

**Цель исследования** – оценить эффективность различных иммунокорректирующих препаратов, влияющих на частоту респираторных

инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста.

**Материалы и методы.** На первом этапе обследовано 954 ребенка младшего школьного возраста: мальчиков – 464 (48.6 %), девочек – 490 (51.4 %); средний возраст –  $8.9 \pm 1.64$  лет. Обследование проводилось на территории Твери и Тверской области.

Все участники исследования были осмотрены врачом аллергологом-иммунологом. Проводилась экспертная оценка первичных медицинских документов: «Медицинская карта амбулаторного больного» (ф.025у) с целью подтверждения полученных в ходе сбора анамнеза данных. Изучалась распространенность респираторных инфекций. По результатам обследования были выделены группы часто и эпизодически болеющих детей (ЭБД) в соответствии с критериями, предложенными В.Ю. Альбицким в 2003 г., согласно которым к ЧБД относятся дети, страдающие 4 и более инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей в год [1]. К ЭБД в соответствии с данной классификацией относятся дети, страдающие 1–3 инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей в год [1].

На втором этапе дополнительно обследовано 453 ребенка младшего школьного возраста. Из них в группу ЧБД вошли 250 школьников: мальчиков – 119 (47,6 %), девочек – 131 (52,4 %), средний возраст –  $8.7 \pm 1.5$  лет; в группу ЭБД – 203: мальчиков 101 (49.8 %), девочек – 102 (50.2 %), средний возраст –  $8.5 \pm 1.3$  лет. Статистически значимых различий по возрасту и полу между часто и эпизодически болеющими детьми в выделенных группах не было.

Критериями исключения из исследования явились невозможность или нежелание родителей ребенка дать информированное согласие на участие в исследовании, использование иммунокорректирующих препаратов в лечении обследуемых в течение последних 6 месяцев до начала исследования и наличие подтвержденного первичного иммунодефицита. Для соблюдения

принципа анонимности в соответствии с Хельсинской декларацией 1983 г. о правах пациента всем участникам исследования присваивался порядковый номер.

Часто болеющие дети были разделены на 5 групп по 50 человек в каждой. Статистически значимых различий по возрасту и полу между детьми в выделенных группах не было. Показанием к проведению профилактической иммунокоррекции явилась повышенная заболеваемость детей респираторными инфекциями. Схемы назначения лекарственных средств определялись инструкциями по их применению [10, 14].

В связи с тем, что в настоящее время в большинстве регионов России в рационе сохраняется значительный дефицит витаминов и микроэлементов, что может явиться фактором, снижающим резистентность организма к инфекционным возбудителям [12, 15], дополнительно назначался прием внутрь комплекса поливитаминов и минералов.

Были сформированы следующие группы исследования:

группа 1 – дети не получали никаких препаратов;

группа 2 – дети получали комплекс поливитаминов и минералов (мультитабс-юниор, не имеющий прямого иммунокорректирующего действия) по схеме 1 таблетка 1 раз в день – 30 дней; проведено 3 курса лечения с интервалом в 1 месяц;

группа 3 – дети получали лизаты бактерий (ИРС-19 спрей назальный) по схеме 1 доза препарата 2 раза в день на протяжении 14 дней; проведено 2 курса лечения препаратом ИРС-19 с интервалом в 2 месяца и 3 курса комплекса поливитаминов и минералов по схеме аналогичной группе 2;

группа 4 – дети получали глюкозаминилмурамилдипептид (препарат синтетического происхождения ликопад в таблетках по 1 мг) по схеме 1 таблетка 1 раз в день под язык на протяжении 10 дней; проведено 2 курса лечения ликопадом с интервалом в 2 месяца и 3 курса комплекса поливитаминов и минералов по схеме аналогичной группе 2;

группа 5 – дети получали интерферон альфа-2b (виферон гель для местного применения) по схеме полоска геля длиной не более 0,5 см на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа 2 раза в день на протяжении 14 дней; проведено 2 курса лечения препаратом виферон гель с интервалом в 2 месяца и 3 курса комплекса поливитаминов и минералов по схеме аналогичной группе 2.

Профилактическая иммунокоррекция проводилась с первых дней октября месяца перед ожидаемым подъемом инфекционной заболеваемости. У ЧБД, принявших участие в исследовании, оценивались частота респираторных инфекций и частота использования антибактериальных средств. Кроме того, выполнялись иммунологические исследования.

Для оценки влияния проводимых профилактических программ на заболеваемость респираторными инфекциями во всем организованном детском коллективе у эпизодически болеющих одноклассников ЧБД, получавших лечение, оценивалась частота инфекционных заболеваний дыхательных путей.

Оценка исследуемых показателей выполнялась двукратно. Первое обследование проводилось в период с 15 по 20 сентября, то есть до начала применения иммунокорректирующих препаратов, второе – выполнено через 12 месяцев после первого.

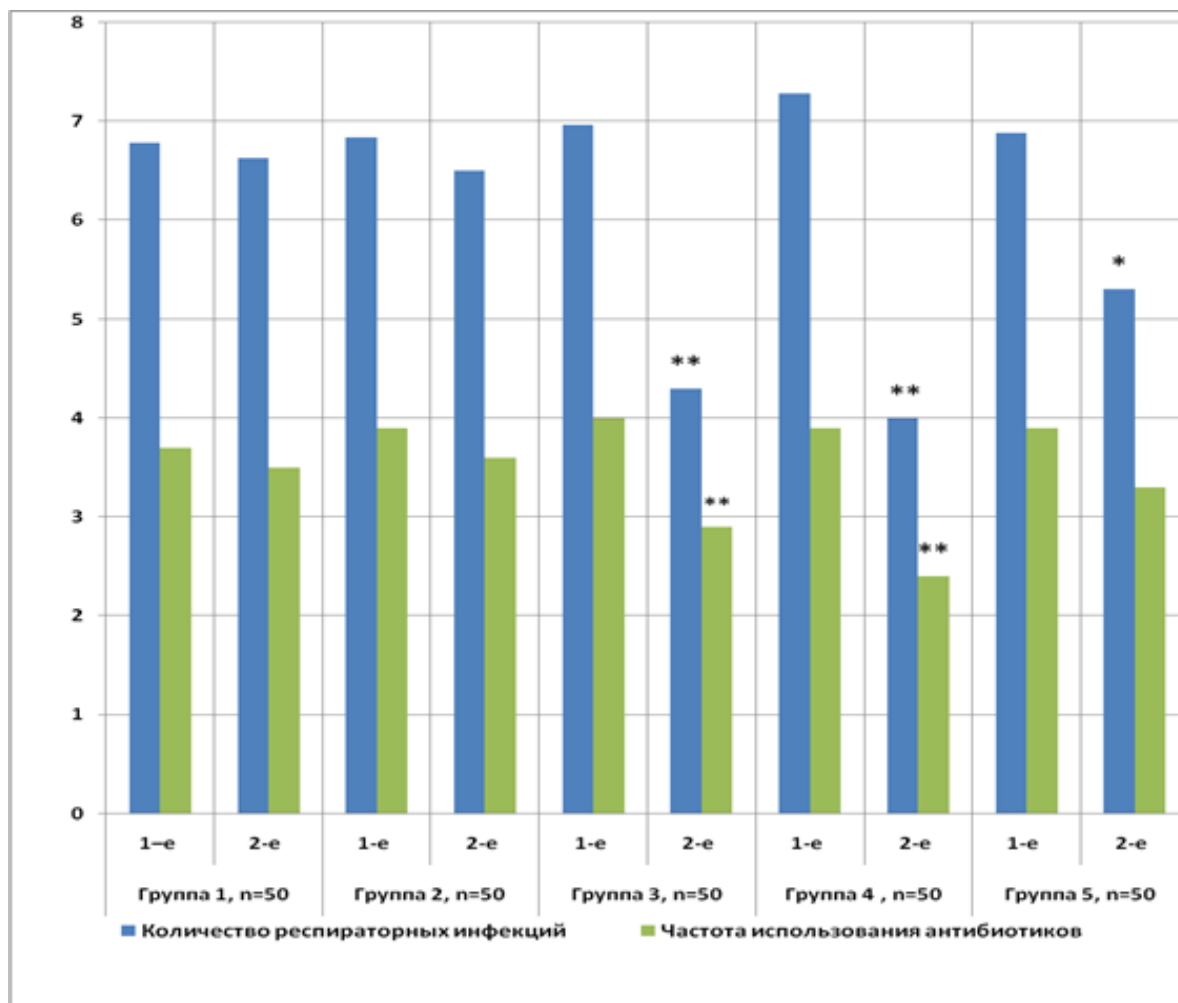
Для оценки показателей иммунной системы использовались следующие лабораторные методы: 1) фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 на проточном цитофлюориметре «Coulter Epix XL» (США) с применением диагностических наборов фирмы «Immunotech» (Чехия); 2) определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов М, G, А и цитокинового профиля: интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ), интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) на иммуноферментном анализаторе "Alisei Q.S." (Италия), с использованием диагностических

наборов фирмы Bender MedSystems (Австрия); 3) оценка функциональной активности нейтрофилов микроскопически по количеству (в %) диформаза-положительных нейтрофилов в спонтанном и стимулированном зимозаном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Полученные лабораторные данные ЧБД сравнивали с нормальными параметрами, определенными при обследовании здоровых детей на территории Тверской области (контрольная группа).

Для статистической обработки данных применяли пакеты программ Statistica 10 и StatGraphics Centurion 16.1. Использовались непараметрические методы оценки количественных признаков: критерий Мана-Уитни и критерий Уилкоксона. Изучаемые количественные показатели в работе представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – значение средней арифметической, а  $m$  – стандартное отклонение.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе полученных данных было выявлено, что среди обследованных детей младшего школьного возраста к группе ЧБД относятся 305 человек (32 % обследованных). Большая распространенность ЧБД в данной возрастной группе подтверждает необходимость совершенствования профилактических программ, направленных на предотвращение развития данного состояния.

Изменения частоты респираторных инфекций, их осложнений, а также частоты приема антибиотиков у часто болеющих детей младшего школьного возраста приведены на рисунке 1. У детей 1-й и 2-й групп не зафиксировано статистически значимых различий в частоте инфекционных заболеваний дыхательных путей при первом и втором исследовании. В тоже время у детей 3-й, 4-й, 5-й групп выявлено статистически значимое снижение числа эпизодов респираторных инфекций за год. При этом у детей в 3-й и 4-й группах число инфекционных заболеваний дыхательных путей уменьшилось в наибольшей степени и сравнялось с верхней границей возрастной нормы.



**Рис. 1.** Частота респираторных инфекций, их осложнений и частота использования антибиотиков у детей младшего школьного возраста при 1 и 2 исследованиях

Примечание: \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$  по отношению к результату 1 исследования той же группы; 1-е – 1 исследование, 2-е – 2 исследование; n – число наблюдений.

Одним из показателей тяжести инфекционного заболевания является необходимость использования в его лечении антибактериальных препаратов [2]. У детей 1-й, 2-й, 5-й групп не зафиксировано статистически значимых различий в частоте использования антибиотиков при первом и втором исследовании. В тоже время у детей 3-й и 4-й групп выявлено статистически значимое снижение частоты назначения антибактериальных препаратов при лечении респираторных инфекций за год (рис. 1).

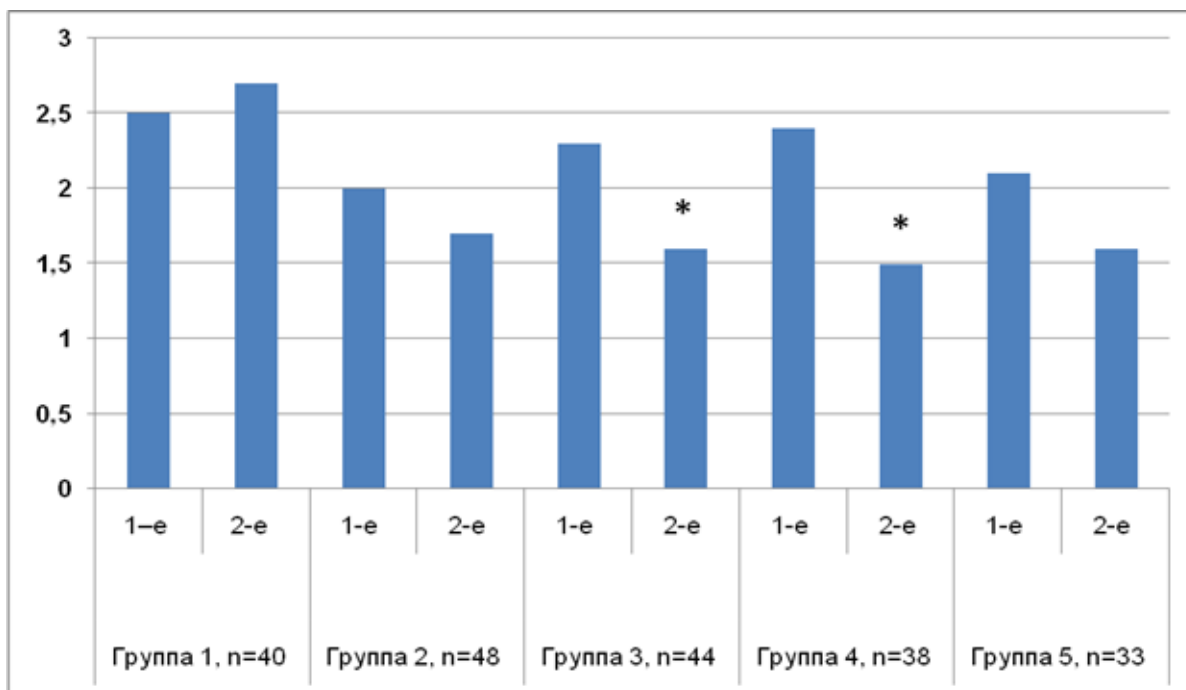
Следовательно, применение только мультитабс-юниора не оказывало статистически значимого влияния на оцениваемые показатели. Наибольшая эффективность проведенных профилактических мероприятий выявлена у

детей 3-й и 4-й групп, которые принимали ИРС-19 или ликопид в сочетании с мультитабс-юниором. Меньший эффект проявился при использовании виферона в сочетании с мультитабс-юниором. Недостаточная профилактическая эффективность препаратов на основе интерферонов в сочетании с мультитабс-юниором возможно связана с тем, что причиной респираторных инфекций у детей из группы ЧБД являются не только вирусные, но бактериальные возбудители, а также их ассоциации [2, 4. 9].

В проведенном нами исследовании профилактические мероприятия носили массовый характер: в выбранных классах большинство (90 % и более) часто болеющих школьников получали иммунокорректоры с профилактической целью. Дети из разных групп не контактировали друг с другом во время учебных занятий.

Подобный дизайн исследования позволил установить, что проведение массовой профилактической иммунокоррекции у ЧБД в 3-й и 4-й группах нарушало эпидемический процесс распространения инфекционных заболеваний дыхательных путей во всем организованном детском коллективе. Это приводило к снижению частоты респираторных инфекций не только у детей, непосредственно получавших исследуемые препараты, но и у их эпизодически болеющих одноклассников (рис. 2).





**Рис. 2.** Частота респираторных инфекций у эпизодически болеющих одноклассников детей, получавших профилактическую иммунокоррекцию

Примечание: \*  $p < 0.05$  по отношению к результату 1-го исследования той же группы; 1-е – 1 исследование, 2-е – 2 исследование; n – число наблюдений.

Частые инфекционные заболевания у детей ассоциируются с комплексными изменениями параметров иммунной системы [2, 4, 9]. Поэтому для оценки иммуномодулирующих эффектов исследованных препаратов было выполнено определение ряда показателей иммунной системы. В таблице представлены только статистически значимые показатели иммунограммы детей в динамике, выявлены комплексные отличия показателей в группах ЧБД при сравнении с контрольной группой. Отмечается более низкий уровень CD3, CD4 и CD16 лимфоцитов, а также концентрации IFN- $\gamma$ . Указанные изменения у ЧБД сопровождаются снижением функциональной активности нейтрофилов: значение НСТ-теста индуцированного было достоверно меньше у ЧБД, чем в группе контроля. Кроме того, у детей отмечено увеличение содержания TNF- $\alpha$  и IgG. При сравнении с контрольной группой не было выявлено статистически значимых различий следующих параметров: CD8, CD19, IgA, IgM, IFN- $\alpha$ , НСТ-тест спонтанный (данные не приводятся).

Таблица

## Показатели иммунного статуса у часто болеющих детей при 1 и 2 исследовании

Показатель	Контроль, n=45	Группа 1, n=50		Группа 2, n=50		Группа 3, n=50		Группа 4, n=50		Группа 5, n=50	
		1-е исследова ние	2-е исследова ние	1-е исследован ие	2-е исследова ние	1-е исследова ние	2-е исследова ние	1-е исследован ие	2-е исследова ние	1-е исследова ние	2-е исследова ние
CD3, %	68.5±5.1	57.6±7.7*	57.2±8.2*	56.6±7.7*	58.2±8.2*	57.5±4.5*	66.2±5.6^	57.1±6.5*	68.4±4.4^	57.6±6.2*	58.6±7.5*
CD3, кл/мм <sup>3</sup>	1640±300	1200±350*	1160±390*	1100±330*	1230±420*	1200±330*	1510±400^	1180±410*	1550±380^	1210±350*	1290±520*
CD4, %	38.4±3.3	30.9±6.1*	30.1±6.3*	30.2±5.4*	30.8±6.0*	30±2.2*	36.5±2.2^	30.7±2.7*	36.2±2.3^	29.7±6.5*	30.3±6.4*
CD4, кл/мм <sup>3</sup>	916±190	600±135*	580±140*	590±140*	620±153*	590±95*	793±99^	605±85*	820±100^	570±150*	598±150*
CD16, %	15.6±6.3	9.1±4.4*	8.9±4.2*	8.8±5.3*	9.3±5.9*	8.9±2.2*	18.3±3.5^	9.2±4.3*	18.3±4.4^	9.1±6.8*	14.5±5.8^
CD16, кл/мм <sup>3</sup>	332±65	163±47*	170±41*	160±52*	175±55*	170±49*	353±65^	175±58*	351±71^	166±50*	310±74^
IgG, мг/мл	9.1±4.1	16.2±5.8*	15.8±5.5*	15.3±4.7*	16.5±5.7*	15.6±3.5*	12.5±2.9	15.8±2.5*	11.1±3.8^	15.5±5.7*	13.4±4*
IFN-γ, пг/мл	50±37.5	25.9±13.3*	25.6±12.7*	24.7±46*	27.3±11.5*	27.8±10.8*	48.26±13.93^	27.9±8.5*	52.3±13.7^	24.3±12.6*	27.8±11.3*
TNF-α, пг/мл	3.8±1.1	8.6±2.1*	8.4±2.2*	8.4±2.5*	7.8±2.3*	8.7±2.4*	4.7±2^	8.4±1.7*	4.3±1.4^	8.5±2.2*	7.1±2.1*^
НСТ-тест индуцирован ный, %	57±16.7	32.2±15.5*	31.9±14.8*	31.6±13.9*	35.3±15.2*	32.6±6.2*	49.7±10.7^	37.7±7.9*	63.9±13.9^	33.5±14.6*	35.3±15.3*

Примечание: \* p<0.05 по отношению к контрольной группе; ^ p<0.05 по отношению к результату 1-го исследования той же группы

На момент лабораторного обследования все школьники находились в состоянии относительного клинического здоровья, время после последнего эпизода инфекционного заболевания составило более 3 недель. Таким образом, выявленные в группах ЧБД изменения иммунного статуса, типичные для острых или хронических воспалительных реакций, указывают на силу негативного воздействия частых инфекционных заболеваний дыхательных путей на состояние здоровья детей.

Через 12 месяцев после начала профилактической программы у детей в 3-й, 4-й, 5-й группах были отмечены статистически значимые изменения параметров иммунограммы. В группе детей, получавших препараты на основе интерферонов с витаминно-минеральным комплексом (5-я группа) наблюдалось увеличение CD16 и уменьшение TNF- $\alpha$ . Таким образом, отмечено восстановление только части показателей адаптивного и врожденного иммунитета.

Наибольшая положительная динамика параметров иммунного статуса отмечена в 3-й и 4-й группах, в которых дети получали иммунокорректирующие препараты микробного (ИРС-19) или синтетического (ликопид) происхождения с комплексом поливитаминов и минералов. В этих группах было зафиксировано увеличение числа CD3, CD4, CD16 лимфоцитов, рост НСТ-теста индуцированного и уровня IFN- $\gamma$ , снижение содержания TNF- $\alpha$  и IgG. Таким образом, у детей этих групп было отмечено восстановление всех измененных параметров адаптивного и врожденного иммунного ответа, что наряду с выраженной способностью влиять на эпидемический процесс распространения инфекционных заболеваний делает данные препараты наиболее эффективными для профилактики частых респираторных инфекций в организованных детских коллективах.

## Выводы

1) Среди детей младшего школьного возраста, проживающих на территории Тверской области, 32 % относятся к диспансерной группе часто болеющих.

2) Применение у часто болеющих детей младшего школьного возраста иммунокорректирующих препаратов: лизаты бактерий (ИРС-19) или глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) совместно с витаминно-минеральным комплексом приводит к статистически значимому снижению частоты респираторных инфекций, их осложнений и частоты использования антибиотиков, а также восстанавливает нарушенные параметры иммунного статуса: увеличивает число CD3, CD4, CD16 клеток, уровень НСТ-теста индуцированного и IFN- $\gamma$ , приводит к снижению уровня TNF- $\alpha$  и IgG.

3) Профилактическое использование интерферон альфа-2b (виферон гель) совместно с витаминно-минеральным комплексом статистически значимо снижает частоту только респираторных инфекций и восстанавливает часть нарушенных параметров иммунного статуса CD16 и TNF- $\alpha$ .

4) Большая эффективность применения лизатов бактерий или глюкозаминилмурамилдипептида в сочетании с комплексом поливитаминов и минералов делает их предпочтительными для проведения профилактической иммунокоррекции у часто болеющих детей младшего школьного возраста.

5) При проведении профилактической иммунокоррекции, включающей лизаты бактерий или глюкозаминилмурамилдипептид совместно комплексом поливитаминов и минералов, у часто болеющих детей младшего школьного возраста в организованных детских коллективах с охватом не менее 90 % детей данной диспансерной группы отмечается снижение частоты респираторных инфекций не только у часто болеющих детей, непосредственно получавших препараты, но и у их эпизодически болеющих сверстников.

### Список литературы:

1. Альбицкий В.Ю., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 180 с.
2. Баранов А.А. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 592 с.
3. Дронов И.А., Эрдес С.И. Применение лекарственных средств на основе эхинацеи для профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – №1. – С. 51–55.
4. Иванова Н.А. Часто болеющие дети: нужны ли иммуномодуляторы // Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 18–20.
5. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А., Шеногина Н.А., Львов А.В., Чумакова М.М., Андропова Т.М. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликолипидом // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 1. – С. 47.
6. Майоров Р.В. Факторы риска частых респираторных инфекций у детей Тверской области // Врач-аспирант. – 2011. – № 4 (47). – С. 9–12.
7. Майоров Р.В., Михайленко А.А., Черешнева М.В., Черешнев В.А. Психологические и иммунологические изменения у часто болеющих детей // Российский иммунологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 178–183.
8. Макарова З.С. Эффективность интерферонотерапии часто болеющих детей / З.С. Макарова, В.А. Доскин, В.В. Малиновская // Ремедиум Приволжье, 2010. – № 5. – С. 26–27.
9. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика // Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. – 69 с.
10. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: РЛС-Медия, 2012. – 1368 с.
11. Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. – М.: Гэотар-медиа, 2006. – 192 с.
12. Рулева А.А. Весенний гиповитаминоз у детей // Вопросы современной педиатрии, 2011. – Т. 10, № 2. – С. 155–161.
13. Савенкова М.С. Бактериальные лизаты: опыт применения при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей // Детские инфекции, 2011. – Т. 10, № 4. – С. 56–59.
14. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 66–74.
15. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита – важнейший аспект концепции здорового питания населения России // Вопросы питания. – 1999. – № 1. – С. 3–11.

## References

1. Al'bitskiy V.Yu., Kamaev I.A., Ogneva M.L. Chasto boleyushchie deti [Recurrent respiratory infection children]. N. Novgorod: NGMA, 2003. 180 p. (in Russian).
2. Baranov A.A. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pediatrii [Ambulant pediatrics guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 592 p. (in Russian).
3. Dronov I.A., Erdes S.I. Primenenie lekarstvennykh sredstv na osnove ekhinatsei dlya profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh infektsiy u detey [Use of Echinacea-based medicines to prevent and treat acute respiratory infections in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*, 2011, no. 1, pp. 51–55 (in Russian).
4. Ivanova N.A. Chasto boleyushchie deti: nuzhny li immunomodulyatory [RRI children: are immunomodulators necessary]. *Pul'monologiya i allergologiya*, 2006, no. 4, pp. 18–20 (in Russian).
5. Kiryukhin A.V., Parfenova N.A., Maksimova T.A., Shenogina N.A., L'vov A.V., Chumakova M.M., Andronova T.M. Optimizatsiya lecheniya chasto i dlitel'no boleyushchikh detey: immunokorreksiya likopidom [Optimization of treatment of RRI children: immunocorrection with Licopid]. *Immunologiya*, 2003, vol. 24, no. 1, p. 47 (in Russian).
6. Mayorov R.V. Faktory riska chastykh respiratornykh infektsiy u detey Tverskoy oblasti [Risk factors of recurrent respiratory infections in children of Tver region]. *Vrach-aspirant*, 2011, no. 4 (47), pp. 9–12 (in Russian).
7. Mayorov R.V., Mikhaylenko A.A., Cheresheva M.V., Chereshev V.A. Psikhologicheskie i immunologicheskie izmeneniya u chasto boleyushchikh detey [Psychological and immunological changes in RRI children]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2012, no. 2, pp. 178–183 (in Russian).
8. Makarova Z.S. Effektivnost' interferonoterapii chasto boleyushchikh detey / Z.S. Makarova, V.A. Doskin, V.V. Malinovskaya [Efficiency of IF therapy in RRI children]. *Remedium Privolzh'e*, 2010, no. 5, pp. 26–27 (in Russian).
9. Ostrye respiratornye zabolevaniya u detey: lechenie i profilaktika / Nauchno–prakticheskaya programma Soyuza pediatrov Rossii [Acute respiratory infections in children: treatment and prevention. Research and practice programme of the Russian pediatric union]. Moscow: Mezhdunarodnyy Fond okhrany zdorov'ya materi i rebenka, 2002. 69 p. (in Russian).
10. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Entsiklopediya lekarstv / pod red. G.L. Vyshkovskogo [Russian medication register. Medicine encyclopedia. Edited by G.L. Vyshkovsky]. Moscow: RLS-Mediya, 2012. 1368 p. (in Russian).
11. Romantsev M.G., Ershov F.I. Chasto boleyushchie deti: sovremennaya farmakoterapiya [RRI children: contemporary pharmacotherapy]. Moscow: Geotar-media, 2006. 192 p. (in Russian).

12. Ruleva A.A. Vesenniy gipovitaminoz u detey [Spring hypovitaminosis in children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 2011, vol. 10, no. 2, pp. 155–161 (in Russian).

13. Savenkova M.S. Bakterial'nye lizaty: opyt primeneniya pri ostrykh i khronicheskikh zabolevaniyakh verkhnikh dykhatel'nykh putey [Bacterial lysates: experience of use in acute and chronic upper respiratory tract diseases]. *Detskie infektsii*, 2011, vol. 10, no. 4, pp. 56–59 (in Russian).

14. Samsygina G.A. Chasto boleyushchie deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii [Recurrent respiratory infection children: problems of pathogenesis, diagnostics and therapy]. *Pediatriya*, 2005, no. 1, pp. 66–74 (in Russian).

15. Tutel'yan V. A., Spirichev V. B., Shatnyuk L. N. Korrektsiya mikronutrientnogo defitsita - vazhneyshiy aspekt kontseptsii zdorovogo pitaniya naseleniya Rossii [Correction of micronutrient deficiency – the most important aspect of the conception of healthy nutrition of Russian population]. *Voprosy pitaniya*, 1999, no. 1, pp. 3–11 (in Russian).

**Майоров Роман Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» МЗ РФ (тел.: 8 (4822) 34-34-60, e-mail: romanmaitv01@rambler.ru).

**Черешнева Маргарита Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (тел.: 8 (343) 37-400-70, e-mail: iip@iip.uran.ru).

**Верзилин Сергей Дмитриевич** – аспирант Санкт-Петербургского государственного экономического университета (тел.: 8 (812) 602-23-23, e-mail: abitura@finес.ru).

**Черешнев Валерий Александрович** – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (тел.: 8 (343) 37-400-70, e-mail: v.chereshnev@iip.uran.ru).

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Россия, 620219, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106.

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный экономический университет», Россия, 199034, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 21.

**Mayorov Roman Vladimirovich** – Candidate of Medical Science, associate professor of the department of immunology, Tver State Academy of Medicine (tel.: 8 (4822) 34-34-60, e-mail: romanmaitv01@rambler.ru).

**Chereshneva Margarita Vladimirovna** – Doctor of Medical Science, professor, chief researcher of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (tel.: 8 (343) 37-400-70, e-mail: iip@iip.uran.ru).

**Verzilin Sergey Dmitrievich** – post-graduate, St. Petersburg State Economic University (tel.: 8 (812) 602-23-23, e-mail: abitura@finec.ru).

**Chereshnev Valeriy Aleksandrovich** – academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Science, professor, head of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (tel.: 8 (343) 37-400-70, e-mail: v.chereshnev@iip.uran.ru).

Tver State Academy of Medicine, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya street, 4.

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, 620219, Ekaterinburg, Pervomayskaya street, 106.

St. Petersburg State Economic University, Russia, 199034, St. Petersburg, Sadovaya street, 21.