

А.Л. Заплатников<sup>1</sup>, А.А. Гирина<sup>2</sup>, Н.С. Глухарева<sup>1</sup>, И.В. Леписева<sup>3</sup>,  
Н.А. Коровина<sup>1</sup>, В.И. Свинцицкая<sup>1</sup>

## ПОЛИВАЛЕНТНЫЙ МЕХАНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЛИЗАТ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Москва;  
<sup>2</sup>ГОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,  
г. Ханты-Мансийск; <sup>3</sup>ГБУЗ «Детская республиканская больница Республики Карелия», г. Петрозаводск, РФ

Обсуждаются причины недостаточной эффективности лечения часто болеющих детей и пути повышения результативности их оздоровления. Изложены современные представления о механизмах действия бактериальных иммуномодуляторов. Проведен анализ литературы, посвященной изучению безопасности, переносимости и клинико-иммунологической эффективности поливалентного механического бактериального лизата Исмиген у детей. Представлены результаты применения препарата Исмиген у 27 детей (средний возраст – 4,3±0,6 лет) с рекуррентными инфекциями верхних дыхательных путей. Во всех случаях отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных и нежелательных явлений. Установлено, что у 77,8% детей был достигнут положительный лечебно-профилактический эффект. Показано, что применение препарата Исмиген сопровождалось снижением уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), уменьшением применения противовирусных препаратов в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) и антибиотиков – в 1,7 раза.

**Ключевые слова:** дети, иммуномодуляторы бактериального происхождения, острые респираторные инфекции, поливалентный механический бактериальный лизат Исмиген, рекуррентные инфекции органов дыхания, часто болеющие дети.

**Цит.:** А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, Н.С. Глухарева, И.В. Леписева, Н.А. Коровина, В.И. Свинцицкая. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. Педиатрия. 2016; 95 (6): 96–101.

A.L. Zaplatnikov<sup>1</sup>, A.A. Girina<sup>2</sup>, N.S. Gluhareva<sup>1</sup>, I.V. Lepiseva<sup>3</sup>,  
N.A. Korovina<sup>1</sup>, V.I. Svintsitskaya<sup>1</sup>

## POLYVALENT MECHANICAL BACTERIAL LYSATE IN CHILDREN WITH RECURRENT INFECTIONS OF THE RESPIRATORY SYSTEM: USING EXPERIENCE, EFFICACY AND SAFETY

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; <sup>2</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy,  
Khanty-Mansiysk; <sup>3</sup>Republican Children's Hospital of the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia

The article discusses reasons for insufficient efficiency of treatment of sickly children and ways to improve their recovery effectiveness; presents modern views on bacterial immunomodulators action mechanisms. Authors made an analysis of literature on safety, tolerability, and clinical and immunological effectiveness of polyvalent mechanical bacterial lysate Ismigen in children. Results

### Контактная информация:

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., проф.  
каф. педиатрии РМАПО, декан педиатрического  
факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская  
академия последипломного образования» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 125373, г. Москва,  
ул. Героев Панфиловцев, 28  
Тел.: (495) 496-52-38, E-mail: zaplatnikov@mail.ru  
Статья поступила 7.10.16,  
принята к печати 21.11.16.

### Contact Information:

Zaplatnikov Andrey Leonidovich – MD., prof.  
of Pediatrics Department, Russian Medical Academy  
of Postgraduate Education  
Address: Russia, 125373, Moscow,  
Geroev Panfilovtsev str., 28  
Tel.: (495) 496-52-38, E-mail: zaplatnikov@mail.ru  
Received on Oct. 7, 2016,  
submitted for publication on Nov. 21, 2016.

of Ismigen use in 27 children (mean age – 4,3±0,6 years) with recurrent upper respiratory tract infections are presented. In all cases the drug was well tolerated, had no side effects and adverse events. The study showed that in 77,8% of children was positive therapeutic effect. It proved that Ismigen use was accompanied by a decrease in acute respiratory infections incidences on 2,8 ( $p<0,05$ ), a decrease of antiviral drugs use on 2,7 ( $p<0,05$ ) and antibiotics – on 1,7.

**Keywords:** children, bacterial origin immunomodulators, acute respiratory infections, polyvalent mechanical bacterial lysate Ismigen, recurrent respiratory infections, sickly children.

**Quote:** A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina, N.S. Gluhareva, I.V. Lepiseva, N.A. Korovina, V.I. Svintsitskaya. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 96–101.

Одной из наиболее актуальных проблем педиатрии по-прежнему остаются рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) [1–6]. Получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что РРИ оказывают неблагоприятное влияние на состояние здоровья детского организма, нередко становятся причиной полипрагмазии, способствуют нарушению социализации детей, приводят к ухудшению качества жизни, а также сопровождаются значительными экономическими потерями [4–9]. При этом особо следует отметить, что нередко проводимая терапия оказывается малоэффективной. Анализ причин недостаточной эффективности лечения детей с РРИ показал, что наиболее часто имеют место шаблонный подход к выбору тактики лечения и профилактики, недооценка индивидуальных особенностей ребенка и формальный поиск провоцирующих факторов [2, 4–6]. Важность указанных вопросов подтверждается и тем интересом, который был вызван дискуссией, инициированной профессором Г.А. Самсыгиной на страницах журнала «Педиатрия» [4]. При этом авторы убедительно показывают – гетерогенность этиологических и провоцирующих факторов РРИ определяет необходимость детального изучения клинико-anamnestических данных у каждого часто болеющего ребенка, что позволит индивидуализировать выбор лечебно-профилактических мероприятий и существенно повысит их эффективность [4–6].

В основе снижения заболеваемости острыми и рекуррентными респираторными инфекциями у детей должны лежать следующие принципы: индивидуальный подход, устранение провоцирующих факторов, адекватное лечение сопутствующих заболеваний, обязательное соблюдение «здорового образа жизни» (рациональный режим дня и отдыха; достаточное пребывание на свежем воздухе; занятия физкультурой; закаливание; полноценная возрастная диета и др.), вакцинация в соответствии с Национальным календарем прививок, а также рациональное использование лекарственных средств с неспецифической иммунопрофилактической активностью, среди которых особое место занимают бактериальные иммуномодуляторы (БИ) [4, 5, 8, 9].

Терапевтическая эффективность и безопасность БИ подкреплены результатами большого количества рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований. При этом особо следует отметить, что БИ имеют наиболее высокий уровень дока-

зательности среди всех лекарственных средств, используемых для неспецифической иммунопрофилактики острых и рекуррентных инфекций органов дыхания [10–26]. Особый интерес при этом имеют данные, представленные в систематических обзорах и мета-анализах, свидетельствующих о достоверном уменьшении частоты эпизодов инфекций органов дыхания на фоне использования БИ [10–14].

Механизм действия БИ основан на активации механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [15, 16]. Входящие в состав препаратов фрагменты клеточной мембраны содержат липополисахариды, протеогликаны и другие «универсальные молекулы патогенности» (РАМП – Pathogen-Associated Molecular Patterns). Клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) распознают РАМП с помощью особых рецепторов PRR (Pattern Recognition Receptors), к которым относятся и рецепторы семейства TLR (Toll-Like Receptors, толл-подобные рецепторы). Установлено, что клетки врожденного иммунитета распознают протеогликаны бактериальной стенки за счет их специфического взаимодействия с TLR-2, а липополисахариды – благодаря взаимодействию с TLR-4. Распознавание TLR молекул универсальной патогенности приводит к стимуляции клеток врожденного иммунитета, что сопровождается усилением функциональной активности фагоцитов и созреванием дендритных клеток. Усиление фагоцитоза в исполнении нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов, а также активация дендритных клеток сопровождаются синтезом, продукцией и секрецией таких цитокинов, как интерлейкин 2 (ИЛ2), интерлейкин 10 (ИЛ10), интерлейкин 12 (ИЛ12) и интерферон (ИФН)  $\gamma$ . Одновременно возрастает экспрессия костимулирующих молекул на мембране дендритных клеток и чувствительность рецептора к ИЛ2 на лимфоцитах. В результате инициируется презентация антигенов, входящих в состав БИ. Антигенная презентация сопровождается созреванием и дифференцировкой Т- и В-лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к активации процессов приобретенного иммунитета [15, 16]. Таким образом, БИ за счет содержащихся в их составе антигенов лизированных бактерий и молекул универсальной патогенности активируют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, что сопровождается повышением противоинойфекционной резистентности организма. При этом отмечено, что повышение синтеза

и продукции антител в ответ на прием БИ осуществляется преимущественно в системе местного иммунитета. В результате этого в слюне, назальной и трахеобронхиальной слизи создаются высокие концентрации специфических иммуноглобулинов против тех бактериальных возбудителей, антигены которых представлены в препаратах. Установлено, что благодаря комбинированному механизму действия БИ (активация врожденного и адаптивного иммунитета) их применение сопровождается существенным снижением частоты острых и рекуррентных респираторных инфекций, как у детей, так и у взрослых [11–16].

Среди БИ, зарегистрированных в Российской Федерации и разрешенных к использованию у детей, особое место занимают высокоочищенные бактериальные лизаты (БЛ) (Исмиген, Бронховаксом, Бронхомунал, ИРС-19, Имудон) и рибосомально-протеогликановые комплексы (Рибомунил) [27]. Это связано с тем, что в состав указанных лекарственных средств входят компоненты клеточной стенки с молекулами универсальной патогенности, а также антигены лизированных пневмотропных возбудителей. Благодаря этому БЛ и рибосомально-протеогликановые комплексы активируют не только врожденный, но и адаптивный иммунитет. При этом иммуногенность препаратов зависит от концентрации содержащихся в них бактериальных антигенов и от сохранности антигенных детерминант. Так, установлено, что среди всех БЛ наибольшая иммуногенность отмечается у препарата Исмиген («НИЖФАРМ», Россия; Bruschetti, S.r.L, Италия) [14, 18]. Последнее достигается за счет особенностей технологии производства препарата – Исмиген получают за счет разрушения бактерий под действием высокого давления, а не путем химической инактивации, как другие БЛ. Считается, что благодаря этому в препарате Исмиген большая часть антигенов сохраняется неповрежденными, что и определяет высокую иммуногенность и клиническую эффективность [14, 18].

Препарат Исмиген содержит продукты механического лизиса возбудителей, которые наиболее часто вызывают бактериальные поражения органов дыхания: *Streptococcus pneumoniae* (6 серотипов), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. Препарат выпускается в таблетках для сублингвального применения и разрешен для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у взрослых и детей старше 3 лет [27]. Таблетки Исмиген принимаются сублингвально для улучшения контакта антигенов со слизистой оболочкой ротовой полости (часть слизистой оболочки всей дыхательной системы). При этом было высказано предположение, что сублингвальный прием препарата может дополнительно способствовать более высокой эффективности, так как устраняется воздействие на препарат ферментов

желудка и тонкой кишки, которое отмечается при приеме БЛ внутрь [15].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о безопасности, высокой терапевтической и иммунологической эффективности препарата [14, 16–26]. Так, исследование иммунологической активности Исмигена, проведенной *in vitro*, показали что созревание и активация дендритных клеток была более значима при использовании комбинированного поливалентного механического БЛ по сравнению с молекулярными дериватами бактериальной стенки [18]. Установлено, что Исмиген не только усиливает экспрессию CD80, CD83 и CD86, но и модулирует профиль секретируемых цитокинов, характерный для зрелых дендритных клеток. Принимая во внимание, что CD80 и CD86 относятся к молекулам ко-стимуляции Т-лимфоцитов, повышая их чувствительность к ИЛ2, а CD83 является маркером зрелости дендритных клеток, В. Morandi et al. делают вывод о высокой иммунологической активности Исмигена, направленной на созревание дендритных клеток. При этом авторы указывают, что обнаруженные эффекты открывают перспективы использования препарата Исмиген в качестве адъюванта в тех случаях, когда необходимо повысить эффективность препаратов, содержащих антигены с низким уровнем иммуногенности [18].

При исследовании влияния препарата Исмиген на состояние местного иммунитета у детей и взрослых с РПИ было отмечено исходно низкое содержание в слюне специфических sIgA против таких наиболее частых бактериальных возбудителей респираторного тракта, как *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. При этом у подавляющего большинства (93,7%) детей штаммоспецифические sIgA в слюне вообще не обнаруживали. Назначение поливалентного механического БЛ Исмиген приводило к существенному повышению концентрации в слюне специфических sIgA ко всем возбудителям, входящим в состав препарата. При этом авторы отмечают, что позитивный иммунологический эффект имел место у большинства пациентов, как у взрослых, так и у детей [19].

Высокая клинико-иммунологическая эффективность препарата Исмиген у детей и взрослых с РПИ была установлена также в исследовании G. Lanzilli et al. [20]. Авторы отмечают, что при назначении препарата Исмиген в системе местного иммунитета отмечались адекватные изменения в виде повышения концентрации специфических антител к антигенам возбудителей, входящим в состав препарата. Кроме этого было отмечено, что применение препарата Исмиген способствовало увеличению CD24+/CD27+ клеток (В-лимфоциты памяти). Одновременно отмечали также и увеличение CD25+ клеток (активированные Т- и В-лимфоциты, дифференциру-



ющиеся Т-лимфоциты и гранулоциты, на которых экспрессированы  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ2). Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что препарат Исмиген активизирует врожденный и приобретенный иммунитет, при этом адаптивный ответ формируется в основном в системе местного иммунитета. При этом особо было отмечено, что позитивные иммунологические эффекты поливалентного механического БЛ Исмиген сопровождались выраженной клинической эффективностью – у пациентов, принимавших препарат, достоверно снизилась частота респираторных инфекций [20].

Аналогичные результаты были получены F. Braido et al. [21]. В целом положительный эффект имел место в 78,8% случаев. При этом была отмечена прямая корреляция между терапевтической эффективностью и содержанием в слюне штаммспецифических IgA и IgG. Кроме этого авторами было установлено, что на фоне терапии препаратом Исмиген повышалась опсонизирующая активности слюны против возбудителей, антигены которых содержатся в препарате, что в подавляющем большинстве случаев также сопровождалось позитивной клинической динамикой [21].

G. Lanzilli et al. в исследованиях, проведенных как *in vitro*, так и *in vivo* показали высокую клинко-иммунологическую эффективность поливалентного БЛ Исмиген [22, 23]. Установлено, что на фоне лечения препаратом Исмиген в периферической крови значительно увеличивалось количество Т-лимфоцитов (преимущественно CD3+4+ клеток) и натуральных киллеров. Количество В-клеток памяти, а также CD3+CD8+ при этом оставалось неизменным, в то время как число ранних и переходных форм В-клеток памяти увеличилось. Одновременно было отмечено, что терапия Исмигеном сопровождалась усилением синтеза ИЛ2, ИЛ10, ИЛ12 и ИФН $\gamma$  [23].

Исследования, посвященные изучению безопасности и эффективности препарата Исмиген у детей, вызывают особый интерес [24–26]. Так, анализ результатов контролируемого, рандомизированного клинического исследования, проведенного F. Rosaschino и L. Cattaneo у 89 детей с РРИ, показал, что применение поливалентного механического БЛ Исмиген способствовало значительному сокращению РРИ. При этом было отмечено, что благодаря использованию препарата частота инфекций органов дыхания у детей снижалась на 40% [24].

Результаты сравнительного исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Исмиген и классического БЛ, изготовленного химическим способом, у 120 детей в возрасте 4–9 лет с РРИ позволили сделать вывод об эффективности, высокой безопасности изучаемых лекарственных средств и хорошей их переносимости [25]. При этом было установлено, что максимальная клиническая эффективность достигалась при использовании препарата Исмиген. Так, при его применении отмечены

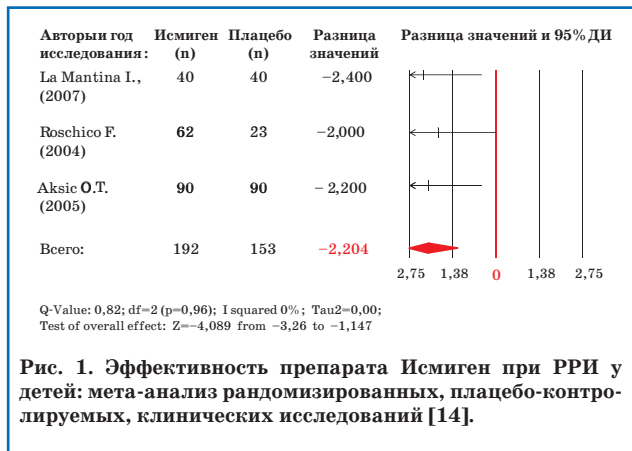
наиболее выраженное снижение заболеваемости респираторными инфекциями, уменьшение их продолжительности и сокращение применения антибиотиков, жаропонижающих и других лекарственных средств. Особо было отмечено, что в группе контроля значения анализируемых показателей оставались практически на исходном уровне [25].

Анализ результатов рандомизированного, плацебо контролируемого исследования эффективности препарата Исмиген у 180 организованных детей (возраст 5–10 лет) с РРИ, проведенного O. Aksic и соавт., также свидетельствует о высокой клинической эффективности и безопасности препарата [26]. Так, было установлено, что на фоне терапии БЛ Исмиген существенно – на 54% по сравнению с группой контроля – уменьшались заболеваемость респираторными инфекциями и число пропусков посещения детских коллективов ( $p < 0,01$ ) [26].

Особый интерес вызывают результаты мета-анализа рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению безопасности и эффективности поливалентного механического БЛ Исмиген у педиатрических пациентов с РРИ [14]. При этом были проанализированы результаты 3 рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследований, включающих наблюдение за 345 детьми с РРИ (192 ребенка получали Исмиген, 153 – плацебо) (рис. 1). Проведенный мета-анализ позволил сделать вывод о том, что препарат Исмиген безопасен и характеризуется высокой терапевтической эффективностью у детей с РРИ. Так, было установлено, что на фоне применения БЛ Исмиген у детей с РРИ достигалось достоверное снижение заболеваемости респираторными инфекциям. При этом отмечено, что использование препарата Исмиген в среднем у каждого пациента позволило предупредить 2,2 эпизода инфекций органов дыхания (2,0; 2,4, при доверительном интервале 95%) [14].

Нами в 2014–2015 гг. проведен анализ данных по применению поливалентного механического БЛ Исмиген у 30 детей с РРИ (возраст детей от 3 лет до 6 лет, средний возраст –  $4,3 \pm 0,6$  лет). Препарат назначали в строгом соответствии с официальными рекомендациями по режиму дозирования (сублингвально, по 1 таблетке в сутки, натошак, ежедневно в течение 10 дней, всего – три 10-дневных циклов с интервалом в 20 дней между ними). За детьми устанавливали 12-месячный мониторинг, оценивая состояние здоровья, частоту респираторных инфекций, их тяжесть, продолжительность, а также особенности проводимой при этом терапии. Особое место занимали вопросы оценки переносимости препарата. Окончательную статистическую обработку проводили на основании результатов 12-месячного мониторинга за 27 пациентами, которые оставались под наблюдением в течение всего указанного периода.

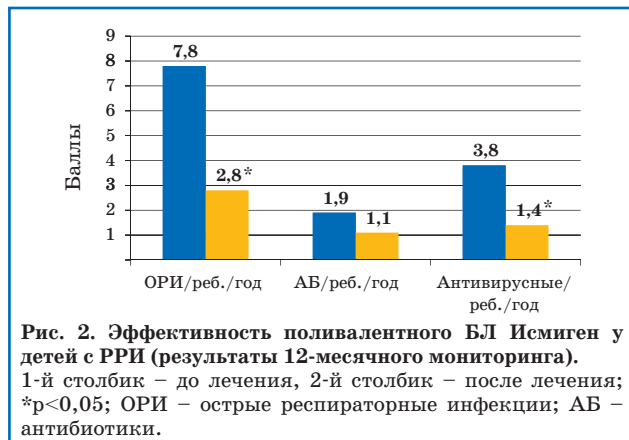
Анализ полученных данных показал, что, положительный терапевтический эффект был



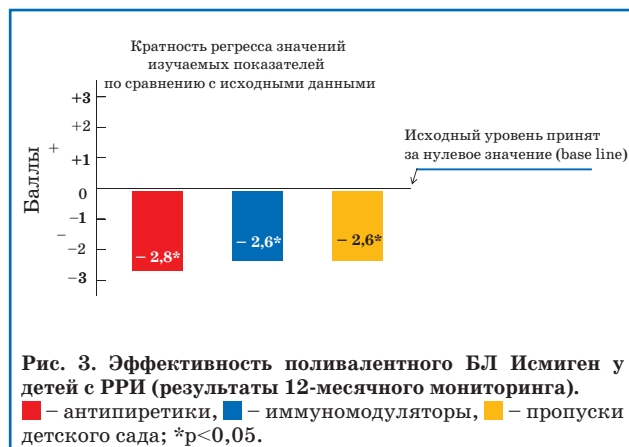
**Рис. 1. Эффективность препарата Исмиген при РРИ у детей: мета-анализ рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследований [14].**

достигнут у 77,8% детей. При этом в целом уровень заболеваемости респираторными инфекциями за год на фоне терапии снизился в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). В тех случаях, когда дети все же заболели, было отмечено более легкое течение. Так, продолжительность лихорадочного периода при эпизодах респираторной инфекции сократилась в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ). Особо следует отметить сокращение назначения лекарственных средств на фоне применения препарата Исмиген, а также в течение последующих 9 месяцев после его использования. Так, применение противовирусных лекарственных средств у детей уменьшилось в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), а антибиотиков – в 1,7 раза. Кроме этого было показано, что уменьшалось применение жаропонижающих препаратов (в 2,8 раза,  $p < 0,05$ ) и иммуномодуляторов (в 2,6 раза,  $p < 0,05$ ) (рис. 3). Благодаря снижению респираторной заболеваемости дети значительно реже стали пропускать занятия в детском саду. В целом пропуск детских коллективов из-за переносимых респираторных инфекций сократился в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Препарат Исмиген хорошо переносился, побочных эффектов при его использовании отмечено не было. Обсуждая безопасность поливалентного механического БЛ Исмиген, особо следует отметить отсутствие токсических эффектов и других неблагоприятных явлений у ребенка 3,5 лет, случайно использовавшего препарат в суточной дозе, в 8 раз (!) превышающей рекомендуемую. Состояние и самочувствие ребенка не ухудшались ни в день превышения дозы препарата, ни в последующий 4-недельный период наблюдения. При этом контроль за клиническим



**Рис. 2. Эффективность поливалентного БЛ Исмиген у детей с РРИ (результаты 12-месячного мониторинга). 1-й столбик – до лечения, 2-й столбик – после лечения; \* $p < 0,05$ ; ОРИ – острые респираторные инфекции; АБ – антибиотики.**



**Рис. 3. Эффективность поливалентного БЛ Исмиген у детей с РРИ (результаты 12-месячного мониторинга). ■ – антипиретики, ■ – иммуномодуляторы, ■ – пропуски детского сада; \* $p < 0,05$ .**

анализом крови, общим анализом мочи и биохимическим анализом крови в динамике не выявил отклонений от нормативных показателей. В связи с нарушением режима дозирования препарата результаты клинической эффективности лечения указанного пациента не были включены в статистическую обработку.

Таким образом, проведенный нами анализ практического применения поливалентного механического БЛ Исмиген у детей с РРИ свидетельствует о его высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости. Полученные данные полностью соответствуют результатам исследований других авторов [24–26], что определяет возможность использования препарата Исмиген для снижения заболеваемости респираторными инфекциями у детей с РРИ.

**Конфликт интересов:** авторы сообщили об отсутствии конфликтов интересов.

### Литература

1. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах. *Детские инфекции*. 2007; 2: 49–52.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Первичная профилактика рекуррентных респираторных инфекций у детей, посещающих дошкольные учреждения. *Современная педиатрия*. 2008; 3: 45–48.
3. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Частые острые респираторные заболевания у детей: современные представления. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 3: 7–13.
4. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*. 2015; 94 (1): 167–169.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия*. 2015; 94 (4): 215–221.
6. Иванов В.А., Шаронов Н.В., Заплатников А.Л. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *Русский медицинский журнал*. 2007; 21 (302): 1559–1564.
7. Jiang X, Sun L, Wang B, et al. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory infections. *2013; 39 (6): 801–809.*
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркина А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей. М.: Контимед, 2001: 68 с.
9. Острые респираторные заболевания у детей: лечение