

Т.Б. Сенцова, И.В. Ворожко  
НИИ питания РАМН

# Иммуномодуляторы в терапии часто болеющих детей

*Иммунодефициты – это снижение функциональной активности основных компонентов системы иммунитета, ведущее к нарушению защиты организма от инфекционных возбудителей и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости. Основной точкой приложения иммуномодуляторов являются иммунодефицитные состояния.*

**В** клинической практике принято различать первичные и вторичные иммунодефициты (см. рисунок) (1). Первичные иммунодефициты (ПИД) – врожденные нарушения

системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов, а именно клеточного, гуморального, фагоцитоза, комплемента и т. д. В настоящее время идентифицированы многие десятки врожденных дефектов системы иммунитета. Очевидно, что действительное число ПИД значительно больше. ПИД являются довольно редкими заболеваниями, частота их встречаемости соответствует 1 случаю на 23 000-100 000 человек. Исключением является селективный иммунодефицит IgA, встречающийся с частотой 1 на 500-700. Как правило, пациенты с подозрением на ПИД обследуются и лечатся в специализированных

лечебных учреждениях. Лечение осуществляется за счет пожизненного применения иммунозаместительной терапии в комбинации с антибиотиками или без них.

Вторичные иммунодефициты (ВИД) – нарушения системы иммунитета, которые развиваются в позднем постнатальном периоде и не являются результатом какого-либо генетического дефекта. Принято выделять три формы ВИД: приобретенную, индуцированную и спонтанную. Наиболее ярким примером приобретенной формы является синдром приобретенного ИД (СПИД). Индуцированные ВИД – это состояния, вызванные конкретной причиной: рентгеновским облучением, действием кортикостероидов, цитостатиков, травмой, хирургическим вмешательством, а также нарушения иммунитета, которые развиваются вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания печени и почек, злокачественные новообразования и пр.). Индуцированные формы ВИД, как правило, являются транзиторными, и при устранении вызвавшей их причины во многих случаях происходит полное восстановление функции системного иммунитета. В отличие от индуцированной, спонтанная форма ВИД характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушения иммунологической реактивности. Клинически эта форма проявляется в виде хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата, урогенитальной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз,

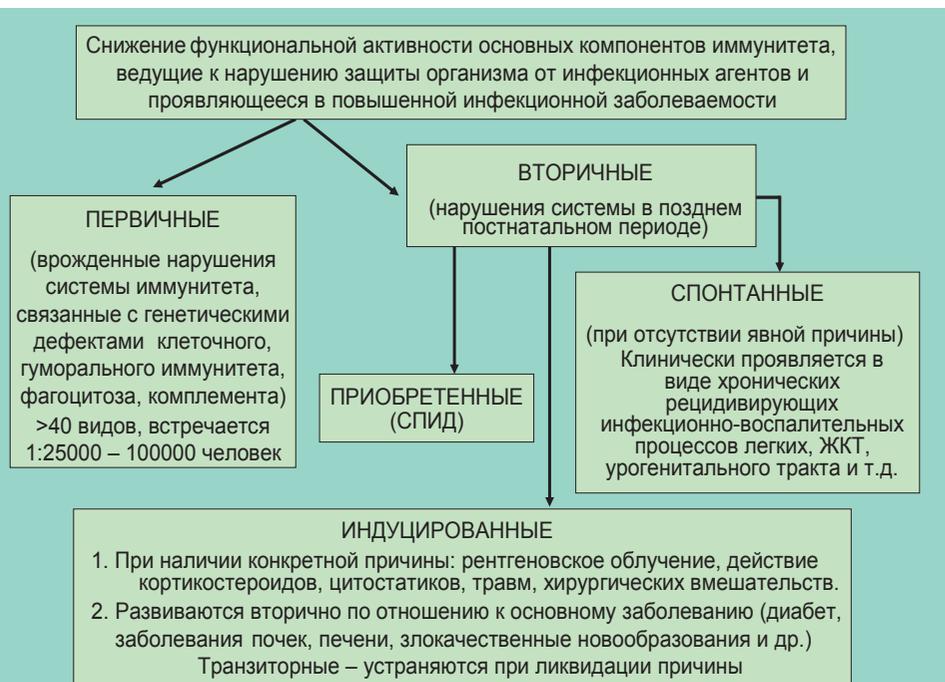


Рисунок. Иммунодефицитные состояния

**Таблица 1. Классификация иммуномодулирующих препаратов**

Препараты микробного происхождения	Препараты растительного происхождения	Пептидные препараты	Цитокины и препараты на их основе	Синтетические препараты	Препараты на основе природных средств	Другие
Бифиформ Бифидумбактерин Пробифор Линекс Аципол Кипацид Энтерол Бактисубтил Бификол Гастрофарм Ацилакт Бронхомунал БЦЖ Имудон ИРС-19 Нуклеинат натрия Продигозан Рибомунил Рузам	Имунал Иммунорм Иммунап Иммуновит Эхинабе Эхинацеи ликвидум	Бестим Имунофан Миелопид Гроприносин Тимоптин Тактивин Тимактид Тималин Тимоген Тимостимулин	Препараты на основе интерферонов: Бетаферон (интерферон-1β) Интрон Ф (интерферон-α-2b) Ребиф (интерферон) Роферон Авонекс Интерферон лейкоцит. (человеч. сухой) Интерферон для инъекций Лейкинферон Реаферон Гриппферон Виферон свечи 1, 11, 111 Кипферон свечи Индукторы интерферонов: Арбидол Амиксин Циклоферон Неовир Препараты на основе интерлейкинов: Беталейкин Аффинолейкин Ронколейкин Препараты на основе фактора некроза опухоли (ФНО): Хебертранс Ридостин	Гепон Галавит Глутоксим Декарис Изопринозин Капаксон – тева Ликопид	Препараты иммуноглобулинов человека нормальные IgG: Иммуноглобулин Иммуноглобулин Биавен Гаимун Интраглобин Октагам Сандоглобин Эндобулин Вигам-ликвид Иммуноглобулин, обогащенные антителами класса IgM: Пентаглобин Специфические (гипериммунные) иммуноглобулины: Цитотект Гепатект Иммуноглобулины стафилококковые человека для внутривенного введения	Альфетин Вобензин Изофон Реколин Эстифан

кожи, мягких тканей, вызванных условно-патогенными микроорганизмами и различными вирусами. По распространенности спонтанная форма является доминирующей среди других форм ВтиД (2).

Оценка системы иммунитета при таких процессах нередко бывает затруднительной. Это связано, во-первых, с трудностью выяснения, что является причиной, а что – следствием (нарушения системы иммунитета обусловили возникновение заболевания или возникшее заболевание привело к изменениям иммунологических показателей); во-вторых, с получением адекватного данному состоянию материала для исследования (1, 3). Несмотря на очевидные достижения иммунологии, методические возможности иногда остаются весьма ограниченными. Поэтому набор стереотипных методов исследования, используемых в клинической иммунологии, далеко не всегда может удовлетворить потребности клинической медицины. Видимо, с этим связано то, что клинически отчетливые признаки нарушения системы иммунитета в ряде случаев не подтверждаются результатами иммунологического обследования. Вышеизложенное служит дополнительным обоснова-

нием того положения, что ВтиД является, прежде всего, клиническим понятием и проявляется хроническими рецидивирующими, вялотекущими и трудно поддающимися обычному лечению инфекционно-воспалительными процессами, порой выявляемыми вне зависимости от изменений иммунологических показателей.

В педиатрической практике следует различать наличие вторичного ИД и изменения в системе иммунитета, классифицируемые как «поздно стартующий ребенок» (4). Исследования показали, что иммунная система у детей подвержена онтогенетической последовательности «созревания» различных иммунных факторов. В основном восстановление системы иммунитета завершается к 12-14 годам, и к этому возрасту количественные и функциональные характеристики иммунитета соответствуют показателям взрослых лиц. Поэтому детей со сниженными уровнями показателей иммунитета без клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности следует наблюдать и проводить динамическое мониторирование иммунного статуса.

Современная стратегия использо-

вания иммуномодулирующих препаратов у детей без оценки иммунного статуса предусматривает их применение исключительно в профилактических целях:

- при эпидемиологически неблагоприятной ситуации по какому-либо инфекционному заболеванию;
- перед проведением хирургического вмешательства;
- у больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных;
- при тяжелых онкологических заболеваниях (19).

Обязательное назначение иммуномодулирующей терапии следует проводить при длительно протекающих и часто рецидивирующих инфекционных процессах с выявленными иммунными нарушениями. У часто болеющих детей (ЧБД) необходимо исключать такие заболевания как первичная иммунологическая недостаточность, цилиарная недостаточность, пороки развития легких и бронхов, рецидивирующий бронхит, бронхоэктатическая болезнь, гельминтозы, сахарный диабет, муковисцидоз, респираторная аллергия, ЛОР-патология, пороки сердца.

Постановка достоверного клинического диагноза является основным принципом для проведения

**Таблица 2. Клеточный иммунитет у детей с аллергическими заболеваниями на фоне приема Иммунала**

Показатели	Норма, %	До начала терапии	На 21 день терапии Иммуналом	Через 2 недели после завершения терапии Иммуналом
CD3+	60-80	67,9 ± 2,4	70,68 ± 1,9	73,2 ± 1,96
CD4+	40-63	47,4 ± 2,45	46,5 ± 2,06	44,2 ± 1,87
CD8+	16-27	23,2 ± 2,2	22,9 ± 2,11	22,9 ± 1,55
CD16+	9-27	13,29 ± 2,18	17,27 ± 2,21	16,17 ± 2,27
CD4+/CD8+	1,9-2,1	2,4 ± 0,31	2,35 ± 0,41	1,96 ± 0,13

Примечание: данные до начала терапии и после (14-е и 21-е сутки) статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

рациональной иммуномодулирующей терапии. Поэтому необходимо различать как эндогенные и экзогенные факторы, приводящие к частой заболеваемости, так и выявленную нозологическую форму болезни. Кроме того, использование иммуномодулирующей терапии у ЧБД в большинстве случаев должно проводиться в комплексе с антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами.

Особенностью проведения иммуномодулирующей терапии следует считать цикличность (многоступенчатость) проведения ее курсов, а также сочетание с немедикаментозными методами иммунореабилитации (курортными и физиотерапевтическими). Количество циклов определяется выраженностью клинических проявлений и степенью иммунных нарушений и может колебаться от 2-3 до 5-6 и более, длительность сочетанной амбулаторно-санаторной помощи составляет не менее трех лет.

Проведение иммуномодулирующей терапии у детей основано на осуществлении принципов этапности, непрерывности и преемственности ведения больного. Предусматривается последовательное и непрерывное введение иммуно-

тропного средства на всех этапах комплексного лечения больного ребенка: стационар – амбулаторная помощь – санаторий до полного восстановления показателей и функций всех звеньев иммунитета.

Иммуномодулирующая терапия должна основываться на индивидуальном подборе и последовательности ее использования. Оптимальным считается применение методов и препаратов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия.

Иммуномодуляторы принято различать по их происхождению (таблица 1) (5). Наибольшее распространение в педиатрии нашли иммуномодуляторы микробного и растительного происхождения, интерфероны и их индукторы, а также иммуноглобулины для внутривенного введения (3, 4, 5).

Исследования последних лет показали, что в ротоглоточном сегменте у детей из группы ЧДБ являются возбудители: *Str. pneumoniae* (25-30%), *H. influenzae* (15-20%), *M. catarrhalis* (15-20%), *Str. pyogenes* (2-5%), представители грамотрицательной микрофлоры, персистенция различных вирусов (7, 8, 9). Все это послужило основанием для использования бактериальных ли-

затов с целью увеличения продукции специфических антител, а также стимуляции неспецифических факторов защиты (секреторных IgA, цитокинов, NK-клеток, клеток макрофагально-фагоцитарной системы и др.) (12). Пирогенал и Продигиозан сменили такие препараты, как Бронхо-Мунал, рибомунил, ИРС-19 и имудон, различающиеся по составу и механизмам действия. Принято различать бактериальные лизаты системного (Бронхо-Мунал, рибомунил) и местного (ИРС-19, имудон) действия (15).

Многочисленными исследованиями установлено, что применение ИРС-19 и имудона у детей с рецидивирующими риносинуситами, трахеобронхитами, аденоидитами позволяет нормализовать систему мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей, носа, околоносовых пазух и глотки и повысить устойчивость к вирусным и другим инфекциям, снижая вероятность развития бактериальных осложнений (17). Среди отоларингологов сформировалось мнение, что данные местные иммуномодуляторы являются эффективными препаратами в профилактике частых ОРВИ (18). Вместе с тем данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что в ряде случаев недостаточное воздействие местных иммуномодуляторов может быть связано со следующими причинами: время контакта препаратов со слизистыми коротко, слизистые оболочки захватывают незначительную часть антигенных субстанций, так как время воздействия недостаточное, ротоглоточный сегмент является частью пищеварительного тракта, поэтому здесь не функционирует реснитчатый эпителий, слюна постоянно омывает эту область, мешая постоянному контакту препарата с клетками; отсутствуют данные о времени воздействия местных бактериальных лизатов (19). Такие же результаты были получены в отношении местной терапии антибиотиками, которые подтверждают эффективность использования антибиотиков для местной терапии только для лечения отитов.

**Интерфероны и индукторы интерферона представлены широким классом лекарственных средств, активно используемых в профилактике и терапии респираторных инфекций. К ним относятся лейкоцитарный интерферон, выделенный из донорской крови человека, Виферон, Гриппферон, Арбидол, Амиксин, Циклоферон. Эффективными индукторами интерферона являются нуклеиновые кислоты и их различные производные. Среди препаратов с противовирусным действием выделяют также Анаферон и Афлубин.**

Поэтому наибольшее распространение в педиатрической практике получили бактериальные лизаты системного действия (13, 14). Хороший эффект получен при применении Бронхо-Мунала. С учетом однонаправленности действия местных и системных бактериальных лизатов естественно ставить вопрос о возможности их совместного применения. Такой опыт есть (14, 15), однако, в связи с неоднозначностью полученных результатов, исследования в этом направлении следует расширить.

В настоящее время сложилась ситуация, свидетельствующая о неоправданно широком использовании антибиотиков у часто болеющих детей, что приводит к дисбиотическим реакциям ротоглоточного сегмента, а в некоторых случаях и полному отсутствию облигатной микрофлоры. В свете этих данных уместно высказать гипотезу о том, что бактериальные лизаты возмещают недостаток стимуляции, связанной с бактериальной инфекцией, и оказывают положительное

адаптогенное воздействие на иммунную систему (16, 17).

С возрастом у детей появляются антитела все к большему числу вирусов, что приводит к снижению инфекционной заболеваемости (18). Не уменьшая значимости вакцинации, для профилактики ОРЗ используются растительные адаптогены (Иммунал, Иммунап, Иммуноорм), а также препараты интерферона (Виферон, Гриппферон) и его индукторы (Арбидол, Амиксин). Клинические исследования показали, что использование этих иммуномодуляторов эффективно также в остром периоде ОРВИ, но не позже чем в первые 24 часа заболевания (до момента попадания вируса в клетку), при этом уменьшается выраженность клинических проявлений и более быстрое обратное развитие заболевания (4). У пациентов с аллергией имело место переключение иммунного ответа на Th1-ответ (3, 6, 10). Очевидно, этот результат основан на более выраженной модуляции различных иммунологических механизмов,

что более физиологично и лишено излишней агрессии.

Максимально оправданным у часто болеющих острыми респираторно-вирусными инфекциями следует считать использование иммуномодуляторов растительного происхождения, основой которых является сок травы *Echinacea*. Широкое применение иммунала как препарата *Echinacea* в педиатрии базируется на данных экспериментальных работ, в которых была доказана возможность препарата стимулировать процессы фагоцитоза, антигензависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, увеличивать синтез TNF- $\alpha$ , пропердина, интерферона- $\alpha$ , - $\beta$  и т.д. (11). Доказано противомикробное действие иммунала в отношении ряда возбудителей (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) и различных вирусов (герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра и др.) (1). С учетом адаптогенной направленности действия препаратов на основе *Echinacea* в отношении фак-



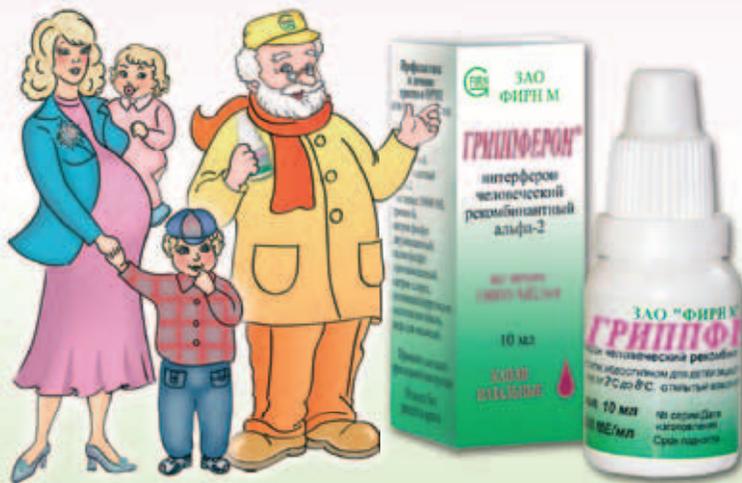
# ГРИППФЕРОН®

капли в нос

СОДЕРЖИТ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ И ГРИППА

У ДЕТЕЙ ОТ РОЖДЕНИЯ И ВЗРОСЛЫХ, ВКЛЮЧАЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН



- В 3-3,5 раза снижает риск заболевания гриппом и ОРВИ
- На 50-70% сокращает продолжительность заболевания гриппом и ОРВИ
- Многократно снижает вероятность осложнений (бронхиты, синуситы, пневмонии и т.д.)
- Защищает от заражения при контакте с больными, в том числе в местах массового скопления людей

**Таблица 3. Фагоцитарная активность нейтрофилов у детей с аллергической патологией**

Группы	Периоды наблюдения	НСТ-тест спонтанный (%)	НСТ-тест стимулированный (%)
1. Основная группа, n = 25	а) до использования Иммунала	5,24 ± 0,3*	19,4 ± 10,8*
	б) после использования Иммунала	9,2 ± 0,9*	44,3 ± 0,4
2. Группа сравнения, n = 20	Традиционная терапия	6,2 ± 0,6	20,5 ± 0,2*
3. Здоровые пациенты, n = 15		7,1 ± 0,7	42,3 ± 0,4

Примечание: \*p &lt; 0,05 достоверность различия данных по сравнению с нормой

торов иммунной системы, то есть сбалансированного, приближенного к физиологическому, комплексного (таблица 2), затрагивающего практически все эффекторные иммунологические механизмы и лишённого побочных эффектов, Иммунал используется в большей степени как профилактическое средство. Доказанной эффективностью Иммунала является сокращение сроков течения респираторно-вирусных заболеваний, уменьшение интоксикации и лихорадки (11). Кроме того, иммуномодулирующая терапия с использованием препаратов *Echinacea* позволяет снизить частоту бактериальных осложнений ОРВИ (14). Снижение частоты ОРВИ было зафиксировано при применении Иммунала у больных с заболеваниями кожи (экзема, псориаз), инфекций мочевыводящей системы, аутоиммунных и других заболеваний (15). Очевидно, этот результат основан на способности растительных иммуномодуляторов вызывать неспецифический ответ по отношению к различным респираторным вирусам (6, 10). Скорее всего, имеет значение увеличение синтеза интерферонов, как факторов противовирусного иммунитета, и интенсификация фагоцитарных реакций.

#### Результаты применения Иммунала у пациентов с аллергическими заболеваниями:

- профилактическое использование иммунала у больных с аллергическими заболеваниями позволило снизить заболеваемость ОРВИ в 1,4 раза;
- при применении Иммунала уменьшилась длительность ОРВИ на 2 дня;
- на фоне применения Иммунала уменьшилась выраженность симптомов интоксикации;
- иммуномодулирующий эффект

иммунала проявлялся в увеличении фагоцитарной активности нейтрофилов и цитокинов (таблица 3);

- применение иммунала позволило снизить развитие бактериальных осложнений в 1,2 раза, а также использование антибактериальных препаратов.

В настоящее время общепризнано, что ведущая роль в противовирусной защите организма принадлежит системе интерферона, которая способна подавлять множество РНК- и ДНК-содержащих вирусов вследствие ингибирования процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц. Интерфероны оказывают действие на все клетки иммунной системы, формируют защитный барьер, стимулируют клеточную резистентность. На первых этапах иммунного ответа интерферон-α и ФНО активируют NK-клетки, которые стимулируют продукцию интерферона-γ задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами.

Интерфероны и индукторы интерферона представлены широким классом лекарственных средств, активно используемых в профилактике и терапии респираторных инфекций. К ним относятся лейкоцитарный интерферон, выделенный из донорской крови человека, Виферон, Гриппферон, Арбидол, Амиксин, Циклоферон. Эффективными индукторами интерферона являются нуклеиновые кислоты и их различные производные. Среди препаратов с противовирусным действием выделяют также Анаферон и Афлубин (8).

Гриппферон (рекомбинантный интерферон-α-2) выпускается в виде капель в нос – эффективный и безопасный препарат для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРЗ, ОРВИ) и гриппа. Он разрешен к применению даже детям до года, вклю-

чая новорожденных. Наиболее эффективно назначение препарата в первые 3 дня заболевания гриппом и другими острыми респираторными инфекциями. При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ Гриппферон закапывают в нос в течение 5 дней: в возрасте от 0 до 1 года – по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день, в возрасте от 1 до 3 лет – по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, в возрасте от 3 до 14 лет – по 2 капли в каждый носовой ход 4 раза в день.

Для профилактики препарат закапывают в возрастной дозировке 1-2 раза в день на протяжении контакта с больным. При необходимости профилактические курсы повторяют. Использование Гриппферона сопровождалось у большинства детей увеличением содержания секреторного IgA в носовых секретах и повышением уровня индуцированных интерферонов-α и -γ в сыворотке крови. Отмечена более быстрая элиминация возбудителя из носовых ходов обследованных пациентов и достоверное снижение частоты возникновения внутрибольничных инфекций, однако была установлена меньшая эффективность препарата в случаях аденовирусной инфекции.

Арбидол – этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметилиаминометил-2-фенилметиллинодол-3-карбоновой кислоты гидрохлорида моногидрат. Арбидол терапевтически эффективен у болеющих гриппом и другими острыми вирусными респираторными заболеваниями. Это позволяет использовать данный препарат в амбулаторных условиях без лабораторной верификации диагноза. Препарат применяется на ранних сроках заболевания – не позже чем в первые 3 дня от начала болезни. Причем эффективность терапии во

многим определяет возможность приема препарата в первые 6 часов заболевания. Арбидол назначают пациентам старше 6 лет по 50 мг (1 таблетка) 3 раза в день, в течение 3-4 дней.

Амиксин – 2,7-бис(этиламино)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид. Изучение профилактической эффективности амиксина в отношении острой респираторной вирусной инфекции в период сезонного подъема заболеваемости показало снижение заболеваемости среди медицинских работников в 1,5 раза. Получены данные по благоприятному влиянию амиксина на течение ОРВИ у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, в частности бронхиальной астмой.

Циклоферон (активное вещество – акридонуксусная кислота в виде метилглюкаминового соли) обладает противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным действием. Выпускается в таблетках и растворе для парентерального применения. Используется в первые дни заболевания гриппом и ОРВИ.

Анаферон принадлежит к новому классу лекарственных препаратов, созданных на основе сверхмалых доз антител. Действующим веществом Анаферона являются антитела к интерферону- $\gamma$  человека в сверхмалых дозах. Препарат используют с 6-месячного возраста для профилак-

тики и лечения гриппа, а также других ОРВИ по 1 таблетке 1 раз в день в течение 30-90 дней. Результаты проведенных исследований показали профилактическую эффективность препарата в период эпидемического подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, а также восстановление нарушенного микробиоценоза ротоглотки, благоприятное влияние на показатели гуморального и клеточного иммунитета.

Виферон – человеческий рекомбинантный интерферон- $\alpha$ -2b. Выпускается в дозах 150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ в виде мази для наружного применения и суппозиторииев для ректального использования. Препарат показан для профилактики и лечения острых респираторных инфекций. Доза подбирается по возрасту.

Афлубин – комплексный гомеопатический препарат, оказывающее противовоспалительное, иммуномодулирующее, жаропонижающее действие. Афлубин показал высокую эффективность при плановой профилактике по защите учащихся общеобразовательных школ от гриппа и ОРВИ. Показана его выраженная противовирусная активность в исследованиях *in vitro*. Антивирусная активность афлубина была сопоставима с известными противовирусными препаратами и индукторами интерферона хи-

мического происхождения. Клинические исследования показали, что использование этих иммуномодуляторов эффективно также в остром периоде ОРВИ, но не позже чем в первые 24 часа заболевания (до момента попадания вируса в клетку). При этом уменьшается выраженность клинических проявлений и более быстрое обратное развитие заболевания.

Таким образом, проблема эффективного использования иммуномодулирующей терапии остается крайне актуальной. Совместные усилия клинических иммунологов и педиатров должны быть направлены на снижение неоправданных назначений иммуностропных средств, так как последствия этих назначений по тяжести осложнений и побочных эффектов могут превосходить тяжесть самого заболевания. Заслуживает внимания накопленный опыт использования бактериальных лизатов, восполняющих недостаток физиологической иммуностимуляции. Перспективно применение растительных адаптогенов, а также препаратов интерферона и его индукторов как с профилактической, так и с лечебной целью. Думается, что у иммуномодулирующей терапии большое будущее, в основном за счет повышения специфичности и точной адресной направленности ее воздействия. 

## Литература

1. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д., Иммунология // М.: Медицина. С. 592.
2. Schaad V. et al. International Symposium on Respiratory Infections in Pediatric Recent Finding and Prospects, Geneva. 2006.
3. Voquete M., Carballada F., Exoto N., et. al. Preventive immunotherapy // J. Allergologia et immunopathologia. 2007; v. 28 (3), 89-93.
4. Чешик С.Г., Вартанян Р.В., Оценка терапевтической эффективности у детей младшего возраста с ОРВИ, протекающим с обструктивным ларингитом и обструктивным бронхитом // Детские инфекции. 2005; № 2, с. 34-38.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы // Иммунология. 2000; № 5, с. 4-7.
6. Булгакова В.А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение atopических болезней у детей. Автореф. диссертации канд. мед. наук. М., 2002, с. 25.
7. Гарашенко Т.И., Ильенко Л.И., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Роль топических бактериальных иммунокорректоров в контроле за патогенами верхних дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей. Вopr. Совр. Педиатрии. 2003; № 5: 34.
8. Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. и соавт. Клинико-лабораторная эффективность препарата «Анаферон детский» в комплексном лечении часто болеющих детей // Детские инфекции. 2005; № 3: 54-57.
9. Arunachalam K., Gills H.S., Chandra R.K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019) // Eur. J. Clin. Nutr. 2007; V. 54: 496-498.
10. Bene M.C., Kahn L., Perruchet A.M. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study // Scand.J.Immunol. 1996; V. 38: 496-498.
11. Lindenmuth G.F., Lindenmuth L.B. Efficacy of Echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized double-blind placebo-controlled study J. of Alternative and Complementary Medicine. 2006; V. 6 (4): 327-334.
12. Brook J., Gooch W.M., Jenkins S.G. et al. Pharyngitis: a surgery of the microbiologic aetiology // Ann. Otol. Rinol. Laringol. 2007; V. 109: 1-20.
13. Jara-Peres I.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infection in children using a bacterial immunostimulant: a double masked placebo-controlled clinical trial // Clinical Therapeutics. 2006, V. 22: 748-756.
14. Ridophi H. La revue du Praticien Medecine Generale // Farmacist. 3006, Tome 18, № 644; 329-321.
15. Gutierrez-Narargo M.D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of Broncho-Vaxon in the prevention of respiratory tract infection in children during 12 months // Chest. 2001; V. 119: 1742-1748.
16. Белоусов Ю.Б. Клинико-экономическая оценка средств, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ // Качественная клиническая практика. Спец. Выпуск. 2002; с. 15.
17. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика под редакцией И.И. Балаболкина. М. 2004, с. 46.
18. Martcardi P.V., Bjorksten B., Bonini S. et al. Microbial products in allergy prevention and therapy // Allergy. 2003; V. 58: 461-471.
19. Sepp E., Julge K. et al. Sinus and allergy health partnership, antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2006; V. 123: 1-32.