

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Профилактика аллергии у детей

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** (499) 134-03-92, **e-mail:** vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 14.04.2014 г., **принята к печати:** 14.05.2014 г.

Статья посвящена вопросу профилактики аллергии у детей. Рост распространенности аллергических болезней среди детей и подростков остается одной из важнейших медико-социальных проблем и обуславливает серьезное бремя для бюджета здравоохранения многих стран мира. Современным руководством для врача клинической практики повсеместно должны стать Федеральные клинические рекомендации — современные регулирующие документы, протоколы оказания медицинской помощи детям с различными проявлениями аллергии. Авторами дано обоснование комплексного подхода к терапии аллергических заболеваний и определена роль профилактических мероприятий и исключения воздействия триггеров. Традиционно выделены мероприятия первичной, вторичной и третичной профилактики, представлена их направленность. Подробно рассмотрен вопрос профилактики респираторных инфекций, которые нередко становятся фактором обострения хронического течения аллергического процесса и являются одной из частых причин, инициирующих возникновение аллергического воспаления. Оптимальный профилактический эффект и максимальное снижение заболеваемости респираторными инфекциями могут быть достигнуты при сочетании вакцинации и иммунофармакотерапии.

Ключевые слова: профилактика, аллергия, триггер, респираторные инфекции, аллергические болезни, иммунофармакотерапия, иммуномодулятор, рибосомально-протеогликановый комплекс.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 61–65)

61

Термин «аллергия» впервые появился 24 июля 1906 г. в Мюнхенском медицинском еженедельнике в эссе Клеменса фон Пирке, педиатра из Вены, который определил таким образом специфически измененную реактивность организма [1]. Сегодня под термином «аллергия» мы подразумеваем нежелательный специфический иммунный ответ, «иммунологическую гиперчувствительность», реализация многоликих патогенетических механизмов которой может привести к различным аллергическим болезням.

Врожденная иммунная система играет фундаментальную роль в формировании реакции сенсибилизации на потенциально аллергенные белки. Взаимодействуя

с Toll-подобными, С-лектиновыми, NOD-подобными и протеазоактивированными рецепторами (присутствующими на эпителиальных и дендритных клетках) или с сурфактантными протеинами (присутствующими в растворенной форме), белок превращается в аллерген для организма. Кроме того, модулировать иммунный ответ в аллергический, особенно у предрасположенных лиц, могут липиды, непосредственно связанные с аллергенными белками или присутствующие в источнике аллергена; также механизм может быть запущен вследствие микробной контаминации [2, 3].

Несмотря на участие различных патогенетических механизмов в реализации аллергического воспаления,

E.A. Vishnyova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Prevention of Allergies in Children

The article is dedicated to the issue of preventing allergies in children. Increase in the spread of allergic diseases among children and adolescents remains one of the most significant medical and social issues and constitutes a heavy burden for healthcare budgets of many countries around the world. The Federal clinical recommendations must become modern guidelines for practicing clinicians everywhere; these are modern regulatory documents — protocols of medical care rendering to children with various allergic manifestations. The authors substantiate complex approach to the therapy of allergic diseases and determine the role of preventive measures and elimination of trigger effects. The authors traditionally distinguish between primary, secondary and tertiary measures and demonstrate their orientation. They consider the issue of preventing respiratory infections, which often constitute a factor of exacerbation of chronic allergic processes and are one of the frequent causative agents of allergic inflammation. The optimal preventive effect and maximum reduction in the incidence rate of respiratory infections may be achieved by combining vaccination and immune pharmacotherapy.

Key words: prevention, allergy, trigger, respiratory infections, allergic diseases, immune pharmacotherapy, immunomodulator, ribosomal-proteoglycan complex.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 61–65)

терапевтические подходы преследуют единую цель — достижение контроля над болезнью [2–6]. Выбор медикаментозной терапии может фокусироваться как на блокаде определенных ключевых медиаторов воспаления, так и быть обусловленным широким спектром противовоспалительного действия, блокируя цепь активации ключевых цитокинов, усиливающих и поддерживающих аллергическое воспаление. Особое место в лечении аллергии занимает аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ): индуцируя иммунологическую толерантность к причинно-значимому аллергену, уменьшает проявления болезни, повышает качество жизни и улучшает контроль над аллергическим заболеванием [7]. Звенья сложной цепи комплексного подхода к терапии аллергических заболеваний, кроме адекватной базисной терапии и достижения иммунологической толерантности, составляют профилактические мероприятия и исключение воздействия триггеров.

Аллергия уже длительное время остается одной из важнейших медико-социальных проблем, обуславливая серьезное бремя для бюджета здравоохранения многих стран мира [2, 3]. Аллергические болезни широко распространены среди детей и подростков, отрицательно влияя на физическое и психологическое состояние, социальную жизнь, школьную успеваемость и снижают качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей [2–6, 8, 9].

Однако, несмотря на высокий уровень заболеваемости, проблеме аллергии зачастую уделяется слишком мало внимания: большинство пациентов детского возраста либо вовсе не получают необходимой терапии, либо лечатся время от времени, принимая симптоматические препараты; кроме того, широко распространено самолечение [2–6].

Одна из причин сложившейся ситуации, характерной не только для нашей страны, — отсутствие и/или недоступность (для врачей практического звена) современных доказательно обоснованных рекомендаций, посвященных аллергии у детей.

Профессиональная ассоциация детских врачей страны Союз педиатров России в сотрудничестве с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов ведут разработку Федеральных клинических рекомендаций — современных регулирующих документов, протоколов оказания медицинской помощи детям с различными аллергическими болезнями.

Особое внимание придается доказанным мероприятиям превентивного характера. Именно своевременные мероприятия профилактической направленности способны предотвратить как само развитие аллергического процесса, так и обострение болезни у пациентов с атопией, продлить ремиссию, а также уменьшить неблагоприятные последствия заболевания [2–6].

Традиционно выделяют мероприятия первичной, вторичной и третичной профилактики, имеющие различную направленность, но преследующие одну цель [3].

Первичная профилактика направлена на лиц группы риска и предусматривает предотвращение у них аллергической сенсибилизации (образование IgE-антител). Известно, что сенсибилизация может развиваться уже внутриутробно, во II триместре беременности. Поэтому профилактикой аллергии будущего ребенка **в антенатальном периоде** является предупреждение патологического течения беременности. Нарушение барьерных функций

плаценты ведет к поступлению в амниотическую жидкость аллергенов, даже небольших концентраций которых достаточно для развития у плода реактивного иммунного ответа. Существенно увеличивают риск формирования атопии высокие антигенные нагрузки: курение матери, токсикозы беременных, нерациональная медикаментозная терапия беременной, воздействие профессиональных аллергенов, одностороннее углеводное питание, злоупотребление продуктами с облигатными пищевыми аллергенами и др. Исключение этих моментов является важным фактором профилактики. Беременные женщины с отягощенной наследственностью по аллергии, и особенно при ее наличии, должны максимально исключить контакты с любыми (пищевыми, бытовыми, профессиональными) аллергенами.

В постнатальном периоде необходимо ограничить новорожденных от излишней медикаментозной терапии, раннего искусственного вскармливания, которые ведут к стимуляции синтеза IgE. Индивидуальная диета касается не только ребенка, но и кормящей грудью матери. У новорожденного с факторами риска по развитию аллергии необходимы правильный уход за кожей, нормализация функции желудочно-кишечного тракта, организация рационального питания с разъяснением необходимости грудного вскармливания, рационального введения прикорма, а также соблюдение рекомендаций по гипоаллергенному режиму. Фактически единственным мероприятием, направленным на развитие толерантности в постнатальном периоде, является сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 мес жизни. Однако, следует обратить внимание, что эффект грудного вскармливания носит транзитный и кратковременный характер. Среди мероприятий первичной профилактики обоснованно исключение влияния табачного дыма, воздействие которого как в пренатальном, так и в постнатальном периодах имеет неблагоприятное влияние на развитие и течение заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией.

Таким образом, немаловажное значение в профилактике аллергии имеет соблюдение следующих факторов:

- исключение курения во время беременности, а также в доме, где находится ребенок;
- исключение контакта беременной женщины и ребенка раннего возраста с домашними животными;
- уменьшение контакта детей с химическими средствами в быту;
- *предупреждение острых респираторных вирусных и других инфекционных заболеваний.*

Вторичная профилактика направлена на предотвращение манифестации аллергической болезни или ее тяжелого течения у сенсибилизированных детей и включает следующие мероприятия:

- контроль за состоянием окружающей среды, прежде всего за рациональным вскармливанием ребенка (особенно при переводе с грудного вскармливания на искусственное);
- АСИТ;
- *профилактику респираторных инфекций как триггеров аллергии;*
- образовательные программы.

Доказано, что соблюдение матерью гипоаллергенной диеты во время кормления грудью ребенка, страдающего атопическим дерматитом, может уменьшить тяжесть тече-

ния заболевания [10]. При невозможности исключительно грудного вскармливания в первые месяцы жизни у предрасположенных детей рекомендуют использование гипоаллергенных смесей (аминокислотных, затем гидролизатов, прежде всего полных, в последующем — частичных) [11].

Цель **третичной профилактики** — улучшение контроля над аллергическим заболеванием и уменьшение потребности в медикаментозной терапии путем устранения факторов риска неблагоприятного течения болезни.

Большое значение имеет здоровый образ жизни, профилактика респираторных инфекций, санация ЛОР-органов; рациональная организация быта с исключением активного и пассивного табакокурения, контактов с пылью, животными, птицами; устранение плесени, сырости, тараканов в жилом помещении. Необходима известная осторожность в применении лекарственных препаратов, особенно антибиотиков пенициллиновой группы, аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов у детей с атопией. Существенное влияние на контроль аллергического заболевания может оказывать лечение сопутствующих коморбидных состояний: аллергического бронхолегочного аспергиллеза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ожирения, ринита/синусита.

Важным разделом третичной профилактики является адекватная состоянию регулярная базисная противовоспалительная терапия.

Элиминация триггеров (бытовых, эпидермальных и других аллергенов) является необходимым компонентом в достижении контроля над аллергическим воспалением и уменьшении частоты обострений [12]. Согласно современным представлениям, элиминационные мероприятия должны быть индивидуальными для каждого больного и содержать рекомендации по уменьшению воздействия клещей домашней пыли, аллергенов животных, тараканов, грибов и других неспецифических факторов. В ряде исследований показано, что несоблюдение элиминационного режима даже на фоне адекватной базисной терапии не позволяет достичь контроля над болезнью, становится причиной ухудшения состояния и обуславливает увеличение медикаментозной нагрузки.

Отдельного внимания заслуживает **профилактика острых респираторных инфекций (ОРИ)**, которые, в том числе грипп, нередко вызывают обострение многих хронических болезней и являются одной из частых причин, инициирующих возникновение аллергического воспаления [2, 3, 13, 14]. Частота ОРИ у детей первых 3 лет жизни во всех странах, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет 5–8 случаев в год; основная причина частых респираторных инфекций — обилие контактов, особенно в детских дошкольных учреждениях, где ребенок в первые 2–3 года может перенести до 15–20 эпизодов ОРИ [13]. В дальнейшем их частота снижается. Удельный вес ОРИ в структуре первичной заболеваемости детского населения достигает до 60%, однако частота госпитализаций с данной патологией составляет примерно 35%. В структуре детской смертности на долю инфекционных заболеваний приходится до 40% общего числа умерших детей в возрасте до 1 года [15].

ОРИ могут стать триггером обострения бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита. Вместе с тем среди детей с респираторными и кожными проявлениями аллергии значительную группу составляют

пациенты, склонные к возникновению частых респираторных инфекций [3, 13, 14]. Результаты иммунологического обследования таких детей свидетельствуют о наличии функциональных особенностей иммунной системы [13, 14]. У пациентов с иммунным ответом преимущественно Th2-типа имеются тенденции к снижению уровня иммуноглобулинов классов А и G в сыворотке крови, интерферона γ , секреторных иммуноглобулинов, нарушения дифференцировки иммунокомпетентных клеток, что в свою очередь, по-видимому, способствует сохранению восприимчивости к вирусам.

Кроме того, в недавних исследованиях по изучению микробиоты дыхательных путей было показано, что у практически здорового человека бронхиальное дерево характеризуется низкой бактериальной обсемененностью (наиболее типичными являются представители родов *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veilonella*, значительно реже представлены потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria*) [16]. При этом у больных бронхиальной астмой микробиота нижних дыхательных путей подвергается качественной трансформации: по сравнению со здоровыми индивидуумами количество *Proteobacteria* увеличивается, а *Bacteroidetes* — уменьшается. Тяжелая бронхиальная астма у детей ассоциирована со значимой обсемененностью дыхательных путей *Staphylococcus spp.* Также обнаружена ассоциация более высокого риска развития астмы у детей раннего возраста и такими микроорганизмами, как *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* Не остается сомнений в важности роли респираторного микробиома в развитии заболеваний бронхолегочной системы, влиянии на особенности течения болезни и формировании резистентности к терапии.

Таким образом, профилактика острых респираторных инфекций в детской аллергологии продолжает оставаться актуальным вопросом. Оптимальным методом считается активная специфическая иммунизация [3]. Однако, возможности вакцинопрофилактики респираторных инфекций не безграничны. Эффективные и безопасные вакцины на сегодняшний день существуют лишь против нескольких респираторных патогенов, таких как вирус гриппа, пневмококк и *H. influenzae* (тип b), в то время как этиологический спектр респираторных инфекций достаточно широк. Но профилактический потенциал имеющихся вакцин необходимо использовать максимально.

При проведении вакцинации у детей с аллергопатологией и из групп риска необходимо учитывать следующие моменты [3]:

- вакцинация исключается в период обострения заболевания независимо от степени тяжести;
- иммунизация проводится детям только в стабильном состоянии (желательно в состоянии контроля или ремиссии заболевания) и всегда на фоне базисной терапии;
- у детей, получающих АСИТ, вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы, не проводится в один день с инъекцией АСИТ (не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена, следующая инъекция аллергена — не ранее чем через 3 нед после вакцинации); при сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии временно прерывают прием аллергена (за 3 дня до вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после).

Максимальное снижение заболеваемости ОРВИ может быть достигнуто при сочетании вакцинации и иммунофармакотерапии [3, 4].

В современных условиях использование иммуномодуляторов рассматривают как один из перспективных способов профилактики респираторных инфекций [3, 13–15, 17–20]. Основными требованиями к препаратам данной фармакотерапевтической группы являются наличие у них иммуномодулирующих свойства, клинически доказанная высокая эффективность, безопасность; отсутствие привыкания, нежелательных эффектов. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также нежелательного аддитивного действия при совместном применении с другими фармацевтическими средствами. Необходимыми качествами препарата являются предсказуемость схемы метаболизма и путей выведения из организма, возможность сочетания с другими лекарственными средствами, применяемыми при инфекционных и воспалительных заболеваниях. Предпочтительными свойствами являются легкость применения и возможность использования непарентеральным путем [14, 17].

Иммуномодуляторы бактериального происхождения способны активировать гуморальный иммунный ответ на бактериальные антигены, оказывают косвенное влияние на системный иммунный ответ. Являясь бактериальными вакцинами, препараты данной фармакотерапевтической группы стимулируют моноцитарно-макрофагальную систему и фагоцитоз, активируют гуморальный и клеточный иммунитет. При создании иммуномодуляторов бактериального происхождения используют бактериальные лизаты, фракции клеточных оболочек микробов, бактериальные рибосомы. Широкое распространение получили поливалентные препараты с иммуномодулирующим действием, активирующие неспецифическую резистентность.

Для профилактики рецидивирующей респираторной инфекции и предотвращения обострений аллергической патологии единственным препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью у детей, по данным зарубежных клинических исследований [21, 22], является рибосомальный иммуномодулятор Рибомунил (Пьер Фабр, Франция). Это рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящий из рибосом четырех наиболее актуальных возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*) и протеогликанов клеточной

стенки *K. pneumoniae* в качестве адъюванта. Рибосомы, входящие в его состав, содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий. В организме человека они способны вызывать образование специфических антител к указанным возбудителям. Имеющиеся в препарате мембранные протеогликановые комплексы *K. pneumoniae* усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также стимулируют неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности. При пероральном лечении Рибомунилом детей, страдающих бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными заболеваниями [2], у 93,3% больных было выявлено снижение частоты острых респираторных заболеваний и связанных с ними обострений бронхиальной астмы, сопровождавшееся повышением уровней интерлейкина 2, γ -интерферона; увеличением количества CD8+-клеток и CD3+-лимфоцитов; сокращением количества CD4+-клеток, фактора некроза опухоли альфа; редукцией показателей клеточной активации (уменьшение количества CD25+- и CD23+-лимфоцитов, повышение уровней IgA, IgG3, IgG4 и снижение уровней IgM, IgG, IgG1, IgG2). Механизм терапевтического действия иммуномодулятора связан с активацией естественных киллеров, В лимфоцитов, продукции γ -интерферона, sIgA и образования специфических антител к антигенам вакцины. Высокая иммуногенность рибосомальных антигенов обуславливает вакцинальный эффект препарата против возбудителей, рибосомы которых входят в его состав.

Рибомунил имеет хороший профиль безопасности (практически не имеет противопоказаний), у препарата нет выявленных взаимодействий с другими лекарственными средствами, он разрешен к применению у детей с 2-летнего возраста. Иммунологической и терапевтической эффективности иммуномодулятора у детей, подверженных частым респираторным инфекциям, посвящено достаточное количество исследований как в России, так и за рубежом [18, 21–25].

Иммунопрофилактика, несомненно, является одним из важнейших звеньев комплексной терапии пациентов с аллергическими болезнями. Однако, существенного успеха можно добиться, лишь составив все звенья этой важной цепи: провести в полной мере и своевременно профилактические мероприятия и элиминацию триггерных факторов, АСИТ и адекватную базисную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ring J. Allergy in practice. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 2005–01–19.
2. Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
3. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В., Антонова Е.В., Аршба Э.А., Ахмедуллина Д.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Ботвиньева В.В., Важнова И.М., Вишнёва Е.А., Вознесенская Н.И., Волков К.С., Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г., Геворкян А.К., Горячкина Л.А., Деев И.А., Дворяковский И.В., Дмитриенко Е.Г. и др. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике». Москва. 2011.
4. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.-H., Custovic A., Gern J. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976–997.
5. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Мурадова О.И., Селимзянова Л.Р., Промышлова Е.А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (1): 6–14.
6. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промышлова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 60–72.

7. Burks A.W., Calderon M.A., Casale T., Cox L., Demoly P., Jutel M. et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology. PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1288–1296.
8. Haahntela T., Holgate S., Pawankar R., Akdis C., Benjaponpitak S., Caraballo L. et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease. WAO position paper. *WAO Journal.* 2013; 6: 3.
9. Ring J., Akdis C., Behrendt H., Lauener R.P., Schaeppi G., Akdis M. And participants of the Global Allergy Forum, Davos 2011. Davos Declaration: Allergy as a global problem. *Allergy.* 2012; 67: 141–143.
10. Roduit C., Frei R., Depner M., Schaub B., Loss G., Genuneit J. et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1056–1064.
11. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Торшкова Р.М., Алексеева А.А., Левина Ю.Г. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (3): 65–69.
12. Platts-Mills T.A. Allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 388–391.
13. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции: расширение возможностей противовирусной терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (5): 74–79.
14. Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Вишнёва Е.А. Респираторные патогены и противоинфекционный иммунитет: особенности взаимодействия и возможности терапии топическим бактериальным лизатом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 103–107.
15. Черников В.В. Использование топического иммуномодулятора для профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (4): 176–181.
16. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Карнаушкина М.А., Куликов Е.С., Деев И.А., Кириллова Н.А. Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой. *Вестник РАМН.* 2014; 3–4: 71–76.
17. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. Современный взгляд на иммуномодулирующую терапию. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (1): 143–146.
18. Бочарова К.А. Клинико-иммунологическая роль рибосомального комплекса в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (3): 126–130.
19. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив.* 2013; 85 (11): 100–108.
20. Караулов А.В. Какие иммуномодуляторы необходимы часто болеющим детям? От понимания механизмов действия препарата к клинической эффективности. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (1): 119–123.
21. Bellami J.A., Olivieri D., Seranno E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults. *BioDrugs.* 2003; 17: 355–67.
22. Bousquet J., Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr Drugs.* 2006; 8 (4): 235–43.
23. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 40 с.
24. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
25. Опыт применения Рибомунила в Российской педиатрической практике. Сборник научных трудов. Под ред. Н.А. Коровиной. М., 2002.