

А.Ю. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

## Профилактика острых респираторных инфекций у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями

### Контактная информация:

Симонова Александра Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог консультативного отделения консультативно-диагностического центра НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 967-14-20, e-mail: simonova\_a@nczd.ru

Статья поступила: 25.07.2013 г., принята к печати: 26.08.2013 г.

Анализируется одна из актуальных проблем отечественной педиатрии — высокая заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями, дана характеристика группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети». Пациенты этой группы наиболее подвержены рецидивирующим бронхолегочным заболеваниям, что обусловлено особенностями их иммунологического статуса. Представлен краткий обзор литературы, посвященный исследованиям препарата пидотимод, в которых была доказана его клиническая эффективность и безопасность при острых и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях, а также при бронхиальной астме. В группе пациентов, получавших пидотимод, достоверно снизилась частота рецидивов острых респираторных инфекций, значительно сократились сроки выздоровления, снизилась потребность в антибактериальных и жаропонижающих препаратах, не отягощалось течение аллергических заболеваний. У детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями и бронхиальной астмой на фоне приема пидотимода уменьшилась частота обострений, была зафиксирована коррекция иммунологических показателей. Важно отсутствие влияния пидотимода на показатели пикфлоуметрии и улучшение результатов «Астма Контроль Теста». Применение пидотимода при вакцинации обеспечивает более гладкое течение поствакцинального периода и стимуляцию иммунного ответа. Многолетнее изучение клинической эффективности и безопасности пидотимода позволяет рекомендовать его использование с профилактической целью или в качестве лечебного средства в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, рецидивирующие бронхолегочные заболевания, иммуномодуляторы, пидотимод.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 148–153)

Высокая заболеваемость детей острыми респираторными инфекциями (ОРИ) — одна из актуальных проблем отечественной педиатрии [1]. На долю ОРИ приходится до 70% всей инфекционной заболеваемости у детей.

Под понятием «острые респираторные инфекции» объединяют все острые неспецифические инфекционные заболевания респираторного тракта, этиология которых может быть различной — вирусной, вирусно-бактериальной, бактериальной. Из этой группы болез-

A.Yu. Simonova

Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

## Prophylaxis of Acute Respiratory Tract Infections in Children with Recurrent Bronchopulmonary Disorders

One of the most urgent problems of Russian pediatrics — high prevalence of acute respiratory infections — is analyzed in this article. The author characterizes a special group of «frequently ill children». Patients of this group are the most prone to recurrent bronchopulmonary diseases, due to special features of their immunological statuses. The article also contains a short literature review on pidotimod trials, which have proved this drug to be effective and safe in acute and recurrent bronchopulmonary diseases as well as in bronchial asthma. In the patients who were administered pidotimod the frequency of relapses of acute respiratory tract infections decreased, the duration of the disease course shortened significantly, as well as these patients required antibacterial and antifebrile agents more rarely and did not have complications of allergic diseases. Children with recurrent bronchopulmonary diseases and bronchial asthma receiving pidotimod were shown to have lower rate of relapses and normalization of immunological characteristics. It is important to mention that pidotimod do not affect results of peak flowmetry and improve results of «Asthma Control Test». Pidotimod usage during vaccination guaranteed uneventful course of post-vaccination period and stimulation of immune response. Long-term study of clinical efficacy and safety of pidotimod allowed to recommend this drug as preventive and medicinal measure in pediatric practice.

**Key words:** frequently ill children, acute respiratory tract infections, recurrent bronchopulmonary diseases, immunomodulators, pidotimod.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 148–153)

ней особое внимание педиатры и пульмонологи уделяют рецидивирующим ларинготрахеитам, бронхитам и внебольничным пневмониям. ОРВИ вызывают обострения аллергических заболеваний. Частые ОРВИ не только приводят к обострению бронхиальной астмы, но и способствуют утяжелению заболевания. ОРВИ у пациентов, страдающих аллергическим ринитом, могут провоцировать возникновение гиперреактивности бронхов на фоне инфекции и благоприятствовать дебюту астматических проявлений. Установлено, что наиболее подвержены респираторным инфекциям нижних дыхательных путей т. н. часто болеющие дети (ЧБД). На их долю приходится до 67,7–75% всех случаев ОРВИ [1, 2].

ЧБД — это условное обозначение группы детей, выделяемой при диспансерном наблюдении, которая характеризуется более высоким, чем у их сверстников, уровнем заболеваемости респираторными инфекциями, не связанными со стойкими врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями [3]. ЧБД также называют детьми с рецидивирующими респираторными инфекциями.

Клинические проявления могут быть разнообразными: ринит, назофарингит, синусит, тонзиллит, отит, ларинготрахеит, пневмония и др. [4].

Основным критерием включения ребенка в данную диспансерную группу наблюдения является число перенесенных эпизодов ОРВИ в год. Ведущими специалистами в области педиатрии — акад. А. А. Барановым и проф. В. Ю. Альбицким — были предложены следующие критерии [3] отнесения детей к ЧБД:

- в возрасте до 1 года — 4 и более эпизодов ОРВИ в год;
- от 1 года до 3 лет — 6 эпизодов и более;
- в возрасте 4–5 лет — 5 эпизодов и более;
- старше 5 лет — 4 эпизода и более.

Повторные ОРВИ неблагоприятно влияют на состояние здоровья ребенка, приводят к нарушению развития и функционирования различных органов и систем (в особенности органов дыхания, пищеварения, центральной и вегетативной нервной системы); способствуют снижению иммунорезистентности организма и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, формированию хронических очагов инфекции; препятствуют проведению профилактических прививок; задерживают физическое и психомоторное развитие. У ЧБД широко и часто неоправданно используют большое число различных медикаментов, в т. ч. антибиотики, которые обладают иммуносупрессивным действием, вызывают нарушение биоценоза дыхательных путей, появление антибиотикорезистентных штаммов, развитие аллергических реакций [3, 5–7].

Частые ОРВИ у детей имеют серьезные социальные и экономические последствия. У таких детей возникает социальная дезадаптация из-за ограничения возможностей общения со сверстниками, появляются проблемы с обучением (низкая успеваемость, отставание от учебной программы и т. д.). Расходы на лечение и уход за детьми с ОРВИ наносят существенный экономический ущерб не только семье ребенка, но и бюджету страны в целом [3].

Причины частой заболеваемости детей респираторными инфекциями перечислены в научно-практической программе Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей» [8]. К первой группе причин относятся факторы, связанные с изменением иммунного реагирования организма:

- неблагоприятные ante- и перинатальные факторы;
- курение родителей, особенно матерей;
- предрасположенность к Тх<sub>2</sub> типу (аллергическому) иммунного ответа.

Вторая группа — факторы, связанные с большим числом контактов с потенциальными возбудителями (посещение детских дошкольных учреждений, обширные контакты внутри семьи и с окружающими, низкая санитарная культура и дефекты в уходе за детьми, неблагоприятные социально-бытовые и экологические условия) [5, 8].

По результатам исследований, проведенных в группе ЧБД, установлено, что крайне редко (менее чем в 2% случаев) у этих детей диагностируют первичные иммунодефицитные состояния, однако обнаруживают особенности функционирования иммунной системы, которые в значительной степени связаны с процессами ее развития и созревания [9, 10]. У ряда детей могут встречаться отклонения в системе иммунологического надзора: гипогаммаглобулинемия А и/или G; недостаток секреторного иммуноглобулина (Ig) А; дисглобулинемия; снижение абсолютного числа В лимфоцитов; незначительное (менее чем на 20%) снижение содержания субклассов лимфоцитов (CD3, CD4, CD16); сниженная интенсивность фагоцитоза; нарушение процессов интерферонообразования; пониженный синтез лизоцима; снижение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов; преобладание Тх<sub>2</sub> лимфоцитов. Важно отметить, что очень часто указанные изменения незначительны и носят транзиторный характер [9, 10].

В последние годы в многочисленных исследованиях доказано, что респираторные инфекции вирусной и/или бактериальной этиологии, а также инфекции, вызванные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ, увеличивая продукцию IgE, интерлейкина (ИЛ) 4, 5, фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , и в то же время уменьшая способность к продукции ИФН  $\gamma$  и функциональную активность фагоцитов. Отмечается увеличение числа больных с вялотекущими, затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов (бронхитов, пневмоний). Инфекция приводит к выбросу избытка медиаторов воспаления, вызывая развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование. У больных с атопическими заболеваниями появляется предрасположенность к рецидивированию респираторных инфекций, у них снижена противовирусная и антимикробная резистентность [11]. В связи с этим при проведении профилактических мероприятий группе ЧБД необходимо уделять особое внимание.

Наилучшей мерой профилактики частых ОРВИ у ЧБД, безусловно, является формирование индивидуально адекватного иммунного ответа. Этому способствует здоровый образ жизни, рациональный режим дня,

полноценное питание, закаливание, общеукрепляющая и лечебная физкультура. Учитывая транзиторный характер дисфункции иммунитета в развитии повышенной восприимчивости детей к респираторным инфекциям, кроме комплекса общеукрепляющих мероприятий целесообразно применять иммуномодулирующую терапию [12].

Все больше внимания в настоящее время уделяют разработке новых синтетических иммуномодулирующих средств. В течение последних 10 лет удалось не только разработать новые иммуномодуляторы с разным химическим строением и механизмом действия, но и установить их клиническую эффективность в многочисленных клинических исследованиях. Однако необходимо отметить, что, несмотря на активное применение иммуномодулирующих средств с доказанной эффективностью и безопасностью в педиатрической практике в России, в современной классификации экспертов Всемирной организации здравоохранения для профилактики и лечения респираторных инфекций указан лишь один препарат — пидотимод (Имунорикс), много лет эффективно используемый за рубежом, а с 2008 г. — и в Российской Федерации [12, 13].

Пидотимод (3-*L*-пироглутамат-*L*-тиазолидин-4-карбоксильная кислота) — синтетический иммуномодулятор пептидной структуры с высокой биодоступностью при приеме внутрь. После перорального приема пидотимод быстро всасывается: пик концентрации в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема. Биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы, период полураспада — 4 ч, выведение с мочой — 95%. После повторного применения препарата эффекта кумуляции и самоиндукции не обнаружено.

Пидотимод детально изучен в доклинических исследованиях на моделях различных вирусных и бактериальных инфекций у животных. В ряде научных публикаций было неоднократно показано, что фармакологическая активность пидотимода при различных формах инфекционной патологии обусловлена его модулирующим действием на механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В основе этих эффектов лежит действие препарата на моноцитарно-макрофагальное звено системы иммунитета и активация основных антигенпрезентирующих клеток [14, 15]. Воздействуя на адаптивный иммунитет, препарат усиливает антигенпрезентирующую способность макрофагов, дендритных клеток и В лимфоцитов на стадии представления антигена совместно с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса Т лимфоцитам, что обеспечивает реализацию эффективного иммунного ответа [16].

Исследование С. Giagulli и соавт. продемонстрировало способность пидотимода индуцировать созревание незрелых дендритных клеток, полученных из моноцитов человека, воздействовать на продукцию цитокинов и стимулировать пролиферацию и дифференцировку CD4+ Т лимфоцитов в клетки Т<sub>H1</sub> фенотипа [17].

В той же работе изучалась адъювантная способность пидотимода, который вводили вместе с антигеном ОВА (овальбумин в фосфатно-солевом растворе). Мыши

линии С57BL/6 (Н-2b), имеющие генетически детерминированный дефицит ИФН  $\gamma$ , были интраназально иммунизированы ОВА отдельно и в сочетании с пидотимодом на 0, 14 и 21-е сут. В группе мышей, получавших пидотимод в сочетании с ОВА, наблюдали значительное повышение титра ОВА-специфических антител уже после однократного введения. Способность пидотимода усиливать антигенспецифический иммунный ответ делает возможным его применение в качестве молекулы-адъюванта при разработке методов повышения эффективности вакцинации [17, 18].

С. С. Григорян и соавт. изучали действие пидотимода в условиях *ex vivo* на продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов лейкоцитами цельной крови ЧБД. Исследование проводилось в лаборатории индукторов интерферона НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (Москва) с использованием образцов цельной крови ЧБД в возрасте 4 лет, поступавших из различных медицинских центров Москвы. Всего в исследовании проанализировано 15 образцов крови ЧБД [19].

Установлено, что особенностью интерферонового статуса ЧБД является низкий уровень продукции ИФН  $\gamma$ , ключевого цитокина, характеризующего напряженность Т<sub>H1</sub>-клеточного противовирусного иммунитета. В условиях *ex vivo* пидотимод восстанавливал исходно низкую продукцию ИФН  $\gamma$ , не затрагивая процесса синтеза ИФН  $\alpha$ , что свидетельствует о модулирующем действии препарата на клетки, синтезирующие ИФН. Повышение под его действием уровня продукции другого провоспалительного цитокина — ИЛ 18 — также свидетельствует об активации под действием пидотимода Т<sub>H1</sub>-связанного противовирусного иммунного ответа. Наряду со стимуляцией продукции Т<sub>H1</sub> цитокинов (ИФН  $\gamma$  и ИЛ 18) пидотимод в условиях *ex vivo* подавлял продукцию ключевого противовоспалительного цитокина ИЛ 4, источником которого являются преимущественно Т<sub>H2</sub> лимфоциты. В результате достигается суммарный эффект пидотимода в стимуляции Т<sub>H1</sub> (противовирусного) и подавлении Т<sub>H2</sub> (аллергического) иммунного ответа. В ходе исследования зафиксировано увеличение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ 10, который служит ключевым регуляторным цитокином Т<sub>H1</sub>- и Т<sub>H2</sub>-эффекторных звеньев иммунного ответа. Стимуляция ИЛ 10 ограничивает и предупреждает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов ИФН  $\gamma$  и ИЛ 18, оказывая, с одной стороны, противовоспалительное действие, а с другой — опосредуя толерантность к аллергенам [19, 20].

Имуномодулирующее действие пидотимода подтверждено более чем в 60 международных контролируемых клинических исследованиях с использованием как клинических, так и лабораторных критериев эффективности [21–24]. Исследования эффектов пидотимода проведены в различных регионах России на базе ведущих профильных медицинских университетов и центров здоровья с участием детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [6, 25–27].

В многоцентровом исследовании, проведенном в Москве, Санкт-Петербурге, Туле, Красноярске, Екате-

ринбурге, оценивали эффективность и безопасность Имунорикса у ЧБД. В исследование было включено 157 детей в возрасте от 3 до 6 лет, в т.ч. ЧБД с отягощенным аллергологическим анамнезом, с установленным диагнозом бронхиальной астмы, получавшие базисную терапию. Лечение начинали вне ОРИ. Всем детям основной группы был назначен пидотимод в дозе 400 мг (1 флакон) в сут ежедневно. Продолжительность приема препарата составила 30 сут. Наблюдение продолжали в течение 6 мес. За указанный период в группе детей, получавших пидотимод, была отмечена более низкая, чем в группе контроля, частота ОРИ, меньшее число осложнений (бронхит, отит и др.). Антибактериальная терапия в связи с осложнениями ОРИ потребовалась 53% детей группы контроля и лишь 19% пациентов основной группы. Частота рецидивов респираторных инфекций в течение первых 3 мес наблюдения в основной группе была в 2 раза ниже, чем в контрольной. Течение заболевания у детей, получавших пидотимод, в 80% случаев было более легким, характеризовалось более быстрым выздоровлением. Назначение пидотимода способствовало снижению концентрации IgE у 54% пациентов, что свидетельствует о том, что препарат не вызывал аллергизации. К 30-м сут наблюдения зарегистрировано снижение содержания ИЛ 8 более чем в 1,5 раза по сравнению с исходными значениями, что подтверждает иммуностропные свойства препарата [6].

И. Н. Лупан и соавт. изучали эффективность пидотимода в профилактике рецидивов ОРИ у ЧБД. В исследование было включено 300 детей в возрасте 3–15 лет. Все они в течение года перенесли ОРИ не менее 6 раз; из них у 49% был диагностирован аллергический ринит, у 40% — бронхиальная астма. Иммунотерапию проводили в течение 2 мес с последующим диспансерным наблюдением в течение 3 мес. В группе пациентов, получавших пидотимод (по 400 мг/сут), достоверно снизилась частота рецидивов ОРИ, значительно сократились сроки выздоровления, снизилась потребность в антибактериальных и жаропонижающих препаратах, не возникало осложнений на фоне аллергических заболеваний [26].

Использование пидотимода в комплексной терапии острых (или рецидивирующих) стенозирующих ларинготрахеитов у 60 детей в возрасте от 3 до 14 лет также оказалось высокоэффективным: 15-дневный курс приема препарата (по 400 мг 2 раза/сут) ускорил процесс выздоровления и обеспечил более гладкое течение ОРИ [26]. А назначение препарата с профилактической целью курсом на 60–90 сут увеличило продолжительность ремиссии до 9–12 мес [27].

О. В. Кравченко и соавт. исследовали клинико-иммунологическую эффективность лечения пидотимодом у детей в комплексной терапии ОРИ, сопровождающихся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом: 30 детей в возрасте от 3 до 10 лет получали пидотимод в дозе 400 мг 2 раза/сут в течение 14 сут. Детям группы контроля проводили стандартную терапию. Пидотимод оказал профилактический эффект у ЧБД с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. Отмечено достоверное снижение (в течение 1 года) частоты ОРИ

у детей, получавших пидотимод, и, как следствие, у всех пациентов уменьшилось число или полностью отсутствовали эпизоды бронхообструкции [28]. На фоне приема пидотимода отмечены изменения иммунологических показателей: повышение концентрации сывороточных IgA, M, G; повышение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, восстановление соотношения CD4+/CD8+ [29].

В. Р. Чернышов и соавт. наблюдали 55 детей в возрасте от 5 до 10 лет с atopической бронхиальной астмой легкой персистирующей степени тяжести, относящихся к группе ЧБД. Все дети получали базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикоидами (флутиказон, будесонид), суточные дозы соответствовали степени тяжести заболевания. Детям основной группы в дополнение к препаратам базисной противовоспалительной терапии был назначен пидотимод в дозе 400 мг 1 раз/сут, ежедневно, утром, в течение 30 сут с последующей оценкой эффективности в течение 6 мес. Пациенты контрольной группы получали только базисную терапию. Результаты исследования продемонстрировали снижение заболеваемости в течение 6 мес наблюдения по сравнению с группой контроля. На этом фоне реже возникали обострения бронхиальной астмы, требовавшие применения короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов. Важно отметить, что пидотимод не оказывает влияния на показатели пикфлоуметрии и улучшение результатов «Астма Контроль Теста». При применении препарата отмечены положительные изменения антиоксидантной системы крови [30].

Применение пидотимода не только для профилактики ОРИ у ЧБД, но и при вакцинации показано в исследовании А. А. Рулевой и соавт. Способность пидотимода усиливать антигенспецифический иммунный ответ, обусловленный его адьювантной способностью, может быть использована для профилактики осложненного течения поствакцинального периода и обеспечения наибольшей эффективности иммунизации, в т.ч. у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями [18, 31].

В настоящее время рецидивирующие бронхолегочные заболевания занимают центральное место среди клинических «масок» иммунодефицитных состояний, поэтому крайне важно своевременно проводить диагностику, лечение и реабилитацию таких больных. В большинстве случаев причиной рецидивирования бронхолегочной патологии являются иммунные нарушения, приводящие к снижению сопротивляемости организма инфекционным агентам. При этом своевременная коррекция имеющихся иммунных нарушений позволяет существенно сократить число обострений заболевания и предотвратить развитие осложнений [4, 32].

Эффективность препарата пидотимод при лечении острых и рецидивирующих респираторных инфекций, как уже было отмечено выше, подтверждена в ряде клинических исследований. Препарат способен сокращать продолжительность острого периода и частоту обострений бронхолегочных заболеваний у ЧБД, а также снижать потребность в антибактериальных и жаропонижающих средствах, корректировать иммунологические показатели [6, 26, 27]. Показано, что пидотимод

не влияет на реактивность бронхов у детей с atopической бронхиальной астмой, также отмечена хорошая переносимость препарата [30] и целесообразность его применения на фоне вакцинации [31].

Таким образом, анализируя результаты многолетнего применения Имунорикса в комплексном лечении острых

и рецидивирующих респираторных заболеваний у ЧБД, можно говорить о хорошей клинико-иммунологической эффективности и безопасности препарата и рекомендовать его использование с профилактической целью или в качестве лечебного средства в педиатрической практике.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционная заболеваемость в РФ за 2006 год. *Детские инфекции*. 2007; 6 (1): 3–17.
2. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 192 с.
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов. 1986. 45 с.
4. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочн.). М. 2000. 89 с.
5. Намазова Л.С., Волков К.С., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей. *Педиатрич. фармакология*. 2008; 5 (2): 12–20.
6. Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 9 (2): 40–44.
7. Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Маргиева Т.В., Вознесенская Н.И. Иммуномодулирующая терапия у детей с частыми респираторными инфекциями. *Педиатрич. фармакология*. 2011; 8 (6): 108–112.
8. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Науч.-практ. прогр. М. 2002. 73 с.
9. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. Сб. тематич. статей по проблеме «Часто болеющие дети». М.: Фармарус Принт. 2006. С. 3–31.
10. Селимзянова Л.Р., Проmysлова Е.А., Вишнева Е.А. Респираторные патогены и противоинфекционный иммунитет: особенности взаимодействия и возможности терапии топическим бактериальным лизатом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (1): 103–107.
11. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей с аллергией: проблемы выбора антибактериального препарата. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (1): 131–135.
12. Зайцева О.В. Профилактика и лечение рецидивирующих респираторных инфекций у детей. *Consilium medicum (Педиатрия)*. 2009; 1: 16–20.
13. Харит С.М., Начарова Е.П., Фридман И.В., Намазова Л.С. Опыт применения Имунорикса у часто болеющих детей. *Практика педиатра*. 2009; 12: 46–50.
14. Benetti G.P., Fugazza L., Stamba B.M. et al. Ex vivo evaluation of pidotimod activity on cell-mediated immunity. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.* 2004; 44: 1476–1479.
15. Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence emerging challenge for an aging population. *Immunology*. 2007; 120: 435–446.
16. Illeni M.T., Bombelli G., Poli A., Pattarino P.L. NK cell cytotoxic activity induced by a synthetic immunostimulant (pidotimod): an in vitro study. *J. Chemother.* 1991; 3 (3): 157–159.
17. Giagulli C., Noerber M., Avolio M. et al. Pidotimod promotes functional maturation of dendritic cells and displays adjuvant properties at the nasal mucosa level. *Int. Immunopharm.* 2009; 9: 1366–1373.
18. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. Современный взгляд на иммуномодулирующую терапию. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (1): 143–146.
19. Григорян С.С., Иванова А.М. Действие пидотимода на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов ex vivo. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (4): 129–132.
20. Meiler F., Zumkehr J., Klunger S. et al. In vivo switch to IL 10 secreting T-regulatory cells in high dose allergen. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 2887–2898.
21. Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44: 1480–1484.
22. Mackin M.L. Respiratory infections in children. *Postgrad. Med.* 1992; 2: 235–250.
23. Pugliese A. Evaluation of the effect of pidotimod on the immune system. *Int. J. Immunother.* 1992; 8: 212–219.
24. Careddu P., Mei V., Venturoli V. et al. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. *Arzneimittelforschung*. 1994; 44: 1485–1489.
25. Лупан И.Н., Самарин О.И., Татуревич А.Ю. и др. Инновационный подход к иммунотерапии часто болеющих детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (3): 28–31.
26. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (2): 21–27.
27. Сорока Н.Д. Повторные респираторные заболевания в детском возрасте: иммунотерапия с помощью препарата пидотимод (Имунорикс). *Consilium medicum (Педиатрия)*. 2010; 3: 88–92.
28. Кравченко О.В., Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Клинико-иммунологическая эффективность пидотимода у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций, сопровождающихся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. *Consilium medicum (Педиатрия)*. 2010; 4: 288–292.
29. Мигачева Н.Б., Каганова Т.И. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: дифференцированный подход к тактике ведения. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 99–105.
30. Чернышов В.Н., Сависько А.А., Лебедев А.А. Новые возможности профилактики обострений бронхиальной астмы у детей при развитии острой респираторной инфекции. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 10 (2): 54–57.
31. Рулева А.А., Харит С.М., Начарова Е.П., Фридман И.В. Эффективность и безопасность применения пидотимода у детей групп риска на фоне вакцинации. *Педиатрич. фармакология*. 2013; 10 (1): 70–73.
32. Середя Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики. *Фарматека*. 2002; 11: 38–44.