

30-летний опыт применения рибосомальной вакцины в педиатрической практике

О. В. ШАМШЕВА, С. А. СОКОЛОВ, И. В. ПОЛЕСКО

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва

Опыт применения Рибомунила в отечественной педиатрической практике показал его высокую профилактическую эффективность при респираторных инфекциях, особенно у часто болеющих детей с различной соматической патологией, в том числе и в поствакцинальном периоде. Пероральное введение Рибомунила, его низкая токсичность, способность создать перекрестный иммунитет к различным серотипам возбудителя, делает его незаменимым в педиатрической практике.

Ключевые слова: часто болеющие дети, Рибомунил, рибосомальная вакцина, иммунитет

Thirty Years of Experience of Ribosomal Vaccine Application in Pediatrics

O. V. Shamsheva, S. A. Sokolov, I. V. Polesko

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The experience of Ribomunyl application in domestic pediatrics has shown its high preventive efficacy at respiratory infections, especially in sickly children with various somatic pathologies even in postvaccinal period. Peroral administration of Ribomunyl, its low toxicity, capability for creating cross-immunity to various serotypes of the pathogen, makes it indispensable in pediatric practice.

Keywords: sickly children, Ribomunyl, ribosomal vaccine, immunity

Контактная информация: Соколов Сергей Александрович — аспирант каф. инфекционных болезней №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 615.371:616.916.1

За последние годы в характеристике здоровья детского населения РФ появился ряд негативных тенденций, а именно сокращается число здоровых детей; растет первичная и общая заболеваемость, а также количество детей, формирующих хроническую патологию с раннего возраста. В структуре первичной заболеваемости инфекционные болезни занимают устойчивое второе место, при этом наблюдается тенденция роста заболеваемости пневмококковой инфекцией, ротавирусным гастроэнтеритом, остается стабильно высокой заболеваемость ветряной оспой, коклюшем у детей школьного возраста, сохраняется угроза заноса на территорию и распространения таких инфекций, как полиомиелит, корь, краснуха, эпидемический паротит, дифтерия. По-прежнему актуальны респираторные инфекции. Ежегодный ущерб от инфекционных заболеваний составляет более 4 млрд. руб. [1].

На современном этапе развития общества основой борьбы с инфекционными болезнями является иммунопрофилактика, которая продемонстрировала успехи в снижении заболеваемости, смертности детского населения от управляемых инфекций. Однако дальнейшее улучшение здоровья детского населения, требует совершенствования методов иммунопрофилактики, как то расширения числа инфекций, управляемых средствами специфической профилактики; внедрения комбинированных вакцин; изучения эффективности различных тактик и стратегий иммунопрофилактики, в том числе у лиц с нарушенным состоянием здоровья. Накопленный мировой опыт свидетельствует о хорошей переносимости и достаточно высокой эффективности иммунизации таких детей. Тем не менее, перед врачом практического звена здравоохранения всегда остро стоит вопрос о возможности введения им вакцинных препаратов. Речь идет в первую очередь, о детях, страдающих частыми респираторными заболеваниями, с аллергопатологией, заболеваниями со стороны бронхолегочного аппарата и других органов.

В лечении детей с хроническими соматическими заболеваниями метод иммунокоррекции занимает особое место, он выделен как самостоятельное направление этиотропной терапии, обеспечивающей наилучшие результаты лечения и профилактики инфекций у ослабленных часто болеющих детей (ЧБД).

Основная задача иммунокорректоров — восстановление функций иммунной системы. Разнообразные изменения иммунного статуса могут выявляться при частых респираторных инфекциях, которые являются основанием для назначения иммуномодуляторов. Таких детей принято называть «иммунокомпрометированными» или, что является синонимом, дети с вторичными иммунодефицитными состояниями. Иммунологами были выявлены следующие нарушения у таких детей, но без статистической достоверности:

- селективный дефицит IgA и IgG2;
- недостаток секреторного IgA;
- дисиммуноглобулинемия;
- снижение абсолютного количества В лимфоцитов;
- незначительное (менее чем на 20 %) снижение различных параметров иммунограммы—CD3, CD4, CD16;
- сниженный фагоцитоз;
- нарушение процессов интерферонообразования;
- снижение синтеза лизоцима;
- нарушение ферментных систем на уровне клетки (снижение активности миелопероксидазы и повышение активности щелочной фосфатазы);
- снижение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов;
- повышение уровня общего IgE.

Подобные нарушения получили название «минорных», они могут хорошо компенсироваться другими звеньями иммунитета.

М.Н. Ярцев и др. считают, что повышенная восприимчивость к инфекциям развивается лишь при действии дополнительных неиммунологических факторов, например,

социально-гигиенических, наличии хронических очагов инфекции, соматических заболеваний и тому подобное [2]. Конкретные причины повышенной заболеваемости, как правило, неосложненными респираторными инфекциями, в большинстве случаев остаются неясными, поэтому решение о назначении иммуномодулирующих препаратов должно основываться на клинических показаниях.

В настоящее время врачами-клиницистами проведено довольно внушительное число исследований, посвященное изучению иммунитета и способов его коррекции у часто болеющих детей. Показано, что частые и длительные ОРЗ наблюдаются у детей с наследственной, врожденной или приобретенной патологией. Важными факторами, влияющими на частоту респираторных заболеваний, являются возраст ребенка, проживание в экологически неблагоприятных районах, осложненное течение перинатального периода, возраст матери старше 35 лет, недоношенность.

Развитие иммунных нарушений или вторичных иммунодефицитов (ВИД) происходит как за счет самого патологического процесса, так и за счет терапии. Причиной иммуносупрессии могут быть и экзогенные факторы, к которым относятся микробные агенты, подавляющие функции иммунитета, различные техногенные воздействия, неадекватное питание, действие психоэмоциональных стрессов [3].

Большинством отечественных исследователей продемонстрирована относительная недостаточность специфического иммунного ответа на вакцины календаря профилактических прививок у детей из группы часто болеющих [4]. У них имеет место незрелость или транзиторная дисфункция местного иммунитета некоторых фрагментов клеточного иммунитета и фагоцитоза. В первую очередь для детей данной группы характерна недостаточность мукосоассоциированной иммунной системы, определяющей выработку секреторных иммуноглобулинов. Практически у всех ЧБД имеется низкая концентрация сывороточного IgA, по сравнению со здоровыми детьми. Н.А. Коровина и соавторы считают, что даже в клинически благополучном периоде у данной группы детей сохраняются признаки дисфункции клеточного иммунитета в виде снижения Т- и В- лимфоцитов, уменьшение продукции альфа и гамма интерферона и более чем у 80% детей отмечается снижение функциональной активности фагоцитов [5]. У ЧБД имеет место гиперпродукция IgE, а также чаще встречаются положительные кожные пробы к пищевым, реже к дыхательным аллергенам. Такая особенность иммунной системы приводит к преобладанию Th2- иммунного ответа и угнетению Th1, необходимого для выработки антител. К причинам, способствующим формированию группы часто болеющих детей относятся неблагоприятные факторы перинатального периода, такие как недоношенность, внутриутробные инфекции, гипотрофия, анемия, рахит, раннее искусственное вскармливание, перинатальная энцефалопатия. Различные формы диатезов (экссудативно-катаральный, лимфатический) также способствуют частым вирусным и бактериальным инфекциям

дыхательных путей. Аллергия, как извращенная реакция на определенные факторы внешней и внутренней среды организма сопровождается иммунными нарушениями. Поэтому дети с респираторными аллергиями и аллергодерматозами чаще подвержены рецидивирующим респираторным инфекциям. Дисбактериозы слизистых, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и иной локализации также способствуют изменению иммунологической реактивности организма, в то время как ранняя социализация детей, неблагоприятное эпидемиологическое окружение и плохая экология усугубляют патологический процесс, приводя к формированию повышенной чувствительности организма к вирусным и бактериальным инфекциям. Повторные инфекции способствуют возникновению хронической бронхолегочной патологии, являются причинами острых и хронических синуситов, тонзиллитов, отитов, формируют аллергическую патологию, приводят к вторичной иммуносупрессии и, как следствие, служат причиной медицинских отводов от профилактических прививок в декретированные сроки.

Несмотря на вышеперечисленные особенности иммунной системы у детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, страдающими частыми респираторными инфекциями, способность к антителообразованию на вакцинные антигены у них сохраняется. При этом имеются некоторые особенности в формировании поствакцинального иммунитета, как, например, более поздний старт в индукции защитных титров антител против кори и гепатита В у детей с аллергической патологией, что однако не требует предварительного исследования иммунного статуса.

С другой стороны, отклонение некоторых иммунологических параметров у ЧБД может снижать сопротивляемость ребенка к инфекциям и способствовать осложненному течению поствакцинального периода в связи с наложением острого заболевания или обострением хронического. Известно, что достоверно чаще интеркуррентные инфекции развиваются у часто болеющих детей (37,8%) и пациентов с аллергическими заболеваниями (20,9%), чем у здоровых детей (2,1%). Истинные поствакцинальные осложнения составляют всего 9% госпитализаций с диагнозом «поствакцинальная реакция», в большинстве же случаев имеют место интеркуррентные заболевания, не связанные с вакцинацией [6]. Однако осложненное течение поствакцинального процесса может вызвать негативное отношение родителей к продолжению вакцинации, что может впоследствии отразиться на здоровье часто болеющего ребенка.

На современном этапе актуальным является поиск схем и методов иммунизации детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, страдающими частыми респираторными инфекциями, в декретированные сроки с минимальным риском побочных реакций. Широко обсуждается вопрос о возможности и эффективности вакцинации на фоне иммуномодулирующих препаратов. Известно, например, что гриппозные вакцины, со-

державшие РНК вируса гриппа, сами по себе являются сильными интерференогенами. Повышение ИФН после введения вакцины может предотвратить заражение другими респираторными вирусами. Определенную роль играет поликлональная активация иммунной системы и стимуляция механизмов иммунологической памяти в отношении других возбудителей, с которыми ребенок встречался ранее. С другой стороны, наплыв иммуномодулирующих препаратов, предлагаемых отечественной и зарубежной фармакологической индустрией, требует проведения исследований по изучению их влияния на иммунную систему. В первую очередь это касается иммуномодуляторов, несущих в своем составе патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) микроорганизмов.

Анализ международных клинических исследований с использованием иммуностимуляторов у детей с позиций доказательной медицины, включавший в себя 34 исследования (в общей сложности 3 727 детей и 1 мета-анализ), показал, что применение бактериальных иммуностимуляторов, представляющих собой лизат бактерий или экстракт рибосом, позволяет снизить заболеваемость острыми респираторными инфекциями в 1,7 раз (95% доверительный интервал 1,54-1,86) при низкой частоте нежелательных явлений, не отличающейся от группы плацебо [7].

По данным мета-анализа, проведенного B. Del Rio Navarro et al. (2006), прием бактериальных иммуностимуляторов приводит к сокращению числа острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) у часто болеющих детей на 38,06% (95% доверительный интервал 29,99–46,14%) [8].

Несомненным преимуществом в линейке иммуномодуляторов, содержащих в своем составе микробные компоненты, распознаваемые паттерн-распознающими рецепторами (PRR) индукторов врожденного иммунитета, обладает известный иммунокорректор Рибомунил, представляющий собой экстракт рибосом *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae*, титрованных до 70% РНК и протеогликанов мембраны *Klebsiella pneumoniae*.

Рибосома — важнейший органоид живой клетки сферической или слегка эллипсоидной формы, диаметром 100–200 ангстрем, состоящий из большой и малой субъединиц. Рибосомы служат для биосинтеза белка из аминокислот по заданной матрице на основе генетической информации, предоставляемой матричной РНК, или мРНК.

Иммуногенные свойства рибосом являются объектом исследования более 40 лет. За это время изучение иммунопротективных свойств рибосом оформилось в самостоятельное направление современной вакцинологии. Впервые иммуногенные свойства рибосом были описаны у *Mycobacterium tuberculosis*. Далее в эксперименте на мышах было показано, что рибосомы *E.coli* MRE600 70S и 50S обладают иммуностимулирующим эффектом, тогда как малые субъединицы 30S оказывают иммуносупрессивный эффект в отношении абсолютного количества

лимфоцитов, лимфоцитов, экспрессирующих E-рецептор, и нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови, а также фагоцитарной активности [9].

В эксперименте было также показано, что C-70S рибосомы и их более мелкие фрагменты, независимо от способа введения в организм, избирательно накапливаются в органах иммунной системы, прежде всего, в костном мозге, тимусе, а затем в лимфоузлах и селезенке [10].

Было также высказано предположение, что сильный неспецифический иммунный ответ вызывается белком А протеогликана (KpOmpA), выделенного из мембраны *Klebsiella pneumoniae*, являясь по сути адьювантом. Интересно, что KpOmpA был ранее описан как активатор Toll рецептора-2 (TLR-2) на клеточной поверхности [11]. Кроме того, экстракт рибосом регулирует экспрессию поверхностных молекул дендритными клетками (CD83, CD86, HLA II), участвующих в презентации антигена. Доказано *in vivo* и *in vitro* способность рибосом усиливать продукцию дендритными клетками провоспалительного ИЛ-12 — ключевого цитокина для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противoinфекционной защиты против вирусов, бактерий, грибов и простейших. Один из важнейших эффектов ИЛ-12 — способность поворачивать дифференцировку Th0 в сторону Th1. Помимо усиления клеточного звена иммунитета рибосомальный экстракт вызывает специфический иммунный ответ, усиливая антителообразование, преимущественно класса IgA.

Таким образом, было продемонстрировано, что аналогично другим иммуномодуляторам бактериального происхождения, усиливающих неспецифический иммунный ответ, успех лечения экстрактом рибосом зависит от его способности активировать НК-клетки, лимфоциты, дендритные клетки, стимулировать фагоцитоз, а также вызывать поликлональную активацию лимфоцитов. Важным является то, что неспецифически активированные В и Т клетки в дальнейшем принимают участие в антителообразовании и презентации антигена.

По существу Рибомунил является рибосомальной вакциной, вызывающей специфический и неспецифический иммунный ответ. Он разрешен к применению во многих странах мира и используется для профилактики рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей и взрослых уже более 30 лет [12].

В организме человека рибосомальный иммунокорректор Рибомунил вызывает выработку специфических гуморальных и секреторных антител к четырем штаммам бактерий, входящих в состав препарата.

Анализ 19-ти двойных слепых, рандомизированных, плацебо контролируемых, международных исследований у 1215 детей и 902 взрослых, выполненных между 1983 и 1994 годами, выявил сокращение числа рецидивов инфекционных заболеваний ЛОР-органов и приема антибактериальных препаратов после 3-х и 6-ти месячных курсов приема Рибомунила. Терапевтический эффект проявлялся уже после 3-х месячного курса

лечения Рибомунилом, а после 6 месяцев приема он даже усиливался [13].

Рибосомальный иммунокорректор был также эффективен у детей с микст-инфекциями ЛОР-органов и бронхолегочной системы, уменьшая число рецидивов на 32—61% по сравнению с плацебо. У детей со средними отитами рибосомальный иммунокорректор уменьшал число рецидивов на 10—53% и также снижал продолжительность эпизодов инфекционного заболевания, антибактериальной терапии и число оперативных вмешательств.

Более чем 20-летний опыт применения Рибомунила в отечественной педиатрической практике касается, прежде всего, лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей (ЧБД). Свидетельством выраженного влияния Рибомунила на иммунную систему является повышение концентраций антител в сыворотке крови к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* уже к 24-му дню от начала терапии. Параллельно этому формируется и местный иммунитет, а именно увеличение в тонзиллярной ткани числа лимфоцитов, продуцирующих специфические антитела к этим возбудителям и значительное увеличение содержания секреторного IgA в бронхиальном секрете [14]. В монографии Ю. Л. Мизерницкого, И. М. Мельниковой «Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями» представлены результаты многочисленных исследований по клинической эффективности рибомунилотерапии в нашей стране. В целом они сводятся к тому, что применение Рибомунила в течение 3-х месяцев у детей с частыми заболеваниями органов дыхания в среднем приводит к снижению частоты и тяжести течения инфекций в 2 раза, при этом уменьшается продолжительность антибактериальной терапии и частота в её потребности [15]. У детей с хроническими заболеваниями в носоглотке рекомендуется проведение более длительного курса (до 6 мес.). Эффективна и комбинация Рибомунила с гриппозной вакциной. Так, проведенные нами ранее исследования показали, что прием препарата в течение 5 месяцев вакцинированными от гриппа детьми с различными соматическими заболеваниями приводит к сокращению заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в 2,5 раза при отсутствии случаев гриппа в эпидемический период [16].

Еще более впечатляющие результаты получены проф. А.Л. Заплатниковым, выявившем сокращение случаев ОРЗ в 6,7 раз у ЧБД на фоне приема Рибомунила, а также продолжительности респираторного заболевания в 3,9 раз и длительности курсов антибиотикотерапии в 4—5 раз [17].

В 3-х летнем отечественном исследовании заболеваемость ОРИ детей, принимавших Рибомунил в течение 3 мес., уже в первый год снизилась на 45%, продолжительность лихорадочного периода — на 63%, а средняя длительность ОРИ — на 38%, необходимость в назначении антибактериальной терапии сократилась на 43%. Индекс эпидемиологической эффективности Рибомунила в период сезонного повышения заболеваемости респираторными

инфекциями в первый год составил 1,8. Данные тенденции сохранялись и во второй год наблюдения — число ОРИ в основной группе составило 2,17 на 1 ребенка, тогда как в контрольной — 3,11. Лишь на 3-м году различия в значениях этих показателей становились менее значимыми. В целом у детей, использовавших в комплексной терапии Рибомунил, темпы оздоровления опережали аналогичные показатели группы сравнения на 1—1,5 года [14].

Интересны результаты по профилактическому использованию бактериального иммуномодулятора в сочетании со светодиодным излучением и рефлексотерапией у детей с частыми ОРЗ с бронхообструктивным синдромом. Эффективность проводимых профилактических мероприятий состояла в уменьшении в течение года в 4 раза числа рецидивов по сравнению с контрольной группой, а также сокращении на 14,95 дня амбулаторно-поликлинического этапа лечения [18].

Известно влияние Рибомунила на носительство гемофильной палочки в популяции часто болеющих детей при сочетанном использовании Рибомунила и вакцины «Акт-ХИБ». Иммунизация детей раннего возраста как вакциной «Акт-ХИБ», так и препаратом Рибомунил в закрытых коллективах является высокоэффективной в клинико-эпидемиологическом и иммунологическом аспектах, что отразилось в практически полной ликвидации бактерионосительства *Hib* в исследуемой популяции, повышении уровня антител различных классов у привитых и резком уменьшении среди них количества случаев *Hib*-заболеваний. Полученные данные позволяют считать не только «Акт-ХИБ», но и Рибомунил средством специфической профилактики *Hib*-инфекции [19]. С другой стороны, своевременное назначение Рибомунила, начатое за 2—3 месяца до проведения плановых прививок, позволило вакцинировать всех детей в декретированные сроки и сформировать мощный коллективный иммунитет. С.М. Харит показано, что использование Рибомунила в поствакцинальном по кори периоде у ЧБД предупреждало наслоение интеркуррентных заболеваний на протяжении месяца после прививки и обеспечивало гладкое течение поствакцинального периода, такого же, как у здоровых детей [20]. При этом титры специфических антител к вакцинному антигену у часто болеющих детей, привитых на фоне приема Рибомунила, были выше, чем у здоровых.

Способность Рибомунила перестраивать Th2 иммунный ответ на Th1, и, тем самым, снижать аллергическую настроенность организма и оптимизировать процесс выработки специфических антител была доказана многими исследователями [21—23]. Функциональная недостаточность иммунной системы у детей с аллергическими заболеваниями, проявляющаяся тенденцией к снижению уровня иммуноглобулинов классов А и G в сыворотке крови, секреторных иммуноглобулинов, нарушениями дифференцировки иммунокомпетентных клеток, требует также назначения иммунокорректоров с целью профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций, как

важнейших факторов в развитии аллергии. Отмечена высокая эффективность Рибомунила как в качестве противовоспалительного, так и противоаллергического метода лечения [24]. При этом препарат вызывал усиление функциональной активности противовоспалительных цитокинов, активизировал гуморальное и клеточное звено иммунитета, стимулировал продукцию интерферона и синтез секреторного иммуноглобулина А.

Показано, что у детей с atopическим дерматитом с фоновыми соматическими хроническими заболеваниями включение Рибомунила в комплексную терапию обеспечило более длительную ремиссию по сравнению с группой контроля (более 3-х месяцев) и восстановление основных иммунологических показателей [25].

Таким образом, в настоящее время собрана доказательная база, включающая в себя зарегистрированные и опубликованные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, что позволяет рекомендовать широкое применение Рибомунила у часто болеющих детей с различными соматическими заболеваниями. В первую очередь это касается профилактики респираторных инфекций, в том числе в поствакцинальном периоде, что предполагает применение бактериальных вакцин против нескольких респираторных возбудителей, созданных на основе рибосомальных фракций патогенных бактерий. Пероральное введение Рибомунила в сочетании с низкой токсичностью и способностью создать перекрестный иммунитет к различным серотипам в пределах вида, делает этот препарат незаменимым в педиатрической практике.

Литература:

1. М.Г. Галицкая. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями / М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова-Баранова // *Consilium medicum*. Педиатрия. — 2011. — № 1. — С. 22–24.
2. М.Н. Ярцев. Иммунная недостаточность у детей: первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, «иммунокомпрометированный ребенок», подходы к иммуномодулирующей терапии / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // *Цитокины и воспаление*. — 2005. — Т. 4, №3. — С. 49–57.
3. С.И. Малахова. Коррекция нарушений секреторного иммунитета топическим иммуномодулятором у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями / С.И. Малахова, Е.С. Кириллов // *Детские инфекции*. — №3, том 10. — 2011. — С. 51–55.
4. Использование Рибомунила для повышения эффективности вакцинации против кори у часто болеющих детей / С.М. Харит и др. // *Детские инфекции*. — 2004. — №2 (7). — С. 50–53.
5. Н.А. Коровина. Патогенетические основы применения и эффективность Рибомунила у детей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // *Вопросы современной педиатрии*. — №2, том 1. — 2002. — С.19–24.
6. А. М. Федоров. Поствакцинальные осложнения / Федоров А.М., Таточенко В.К. // *Детские инфекции*. — 2004. — № 2 (7). — С.17–20.
7. А.С. Колбин. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины / А.С. Колбин, А.В. Харчев // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4, №3 — С. 27–34.
8. DelRio Navarro B. Use of OM 85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels / DelRio Navarro B., Luis Sienna Monge J., Berber A. // *AllergologiaetImmunopathologia*. — 2003. — V. 31. — P. 7–13.
9. Иммунотропная активность 70S, 50S и 30S рибосом *Esherichia Coli* в эксперименте in vivo / В.П. Крылов, С.В. Кошелева, Н.Э. Скобликов, В.Г. Орлов // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2006. — № 3–4. — С. 67–71.
10. Распределение бактериальных рибосом, меченных радиоактивным углеродом в организме экспериментальных животных / В.П. Крылов, С.В. Кошелева, В.Г. Орлов, Н.Э. Скобликов // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2006. — № 10 — С. 43–50.
11. Adriana Roży. Bacterial immunostimulants — mechanism of action and clinical application in respiratory diseases / Adriana Roży, Joanna Chorostowska-Wynimko // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2008. — №76 — P. 353–359.
12. B. J. C. Perera. Bacterial immunostimulants in recurrent paediatric respiratory infections // *Sri Lanka Journal of Child Health*. — 2011. — №40. — P. 43–44.
13. Joseph A. Bellanti. Рибосомальная иммунокоррекция (Рибомунил). Обзор исследований, изучающих его клиническую значимость в профилактике инфекций верхних и нижних дыхательных путей / Joseph A. Bellanti, Dario Olivieri, Elie Serrano // *Современная педиатрия*. — 2009. — №4 (26) — С. 21–32.
14. Комплексный подход к сезонной профилактике респираторных заболеваний у детей / И.Л. Чащина, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, О.А. Рогова // *Медицинский совет*. — 2014. — №1. — С. 16–23.
15. Ю.Л. Мизерницкий. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями / Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова. — М.: издательство «ОВЕРЛЕЙ», 2009. — С.144.
16. Использование Рибомунила в комбинированной профилактике гриппа и острых респираторных заболеваний у детей / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева, И.Н. Новикова, Е.Ю. Арзамасцева // *Педиатрия*. — 2000. — № 6. — С. 50–52.
17. А.Л. Заплатников. Рибомунил: механизм действия и клинико-иммунологическая эффективность. Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике: Пособие для педиатра. — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — С. 21–34.
18. Е.В. Гамиева. Новый метод профилактики бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Гамиева, В.В. Лазарев // *Вестник медицинских технологий*. — 2009. — Т. XVI, №4. — С. 80.
19. С.Г. Горбунов. Респираторные формы инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа «В» у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Москва, 2006.
20. Использование Рибомунила для повышения эффективности вакцинации против кори у часто болеющих детей / С.М. Харит и др. // *Детские инфекции*. — 2004. — №2 (7). — С. 50–53.
21. Bowman L.M. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunological immature rats with an orally administered bacterial extract / Bowman L.M., Holt P.G. // *Infect. Immun.* — 2001. — V. 69. — P. 3719–3727.
22. Л.Р. Селимзянова. Место топических бактериальных лизатов в педиатрической практике // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т. 6, № 2. — С. 26–30.
23. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей: учебное пособие / Коровина Н.А. и др. — М., 1996. — С. 7.
24. Клевцова М.Н. Рибомунил в клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. — 2008. — № 2. — С. 60–64.
25. О.Н. Мацук. Иммунотерапевтические подходы при лечении детей с разными вариантами atopического дерматита / О.Н. Мацук, Н.Д. Титова, В.И. Новикова // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. — 2007. — № 2. — С. 49–55.