

Клинико-иммунологическая эффективность пидотимода у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций, сопровождающихся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом

О.В.Кравченко, Э.Э.Локшина, О.В.Зайцева
Кафедра педиатрии МГМСУ

В структуре детской инфекционной заболеваемости на долю болезней органов дыхания приходится от 60 до 90% [1–4]. При этом частота развития бронхиальной обструкции на фоне инфекционных заболеваний дыхательных путей у детей раннего возраста составляет, по данным разных авторов, от 10 до 30% [5–8]. Согласно национальной программе по бронхиальной астме, каждый четвертый ребенок переносит бронхообструктивный синдром (БОС) до 6-летнего возраста. При этом рецидивирующий характер БОС выявляется у значительного количества детей (от 25 до почти 60%), прежде всего у детей, часто болеющих респираторными инфекциями [5, 9].

Наиболее важную роль в развитии рецидивирующего бронхита у детей играет острая респираторная вирусная или вирусно-бактериальная инфекция и персистенция оппортунистической микрофлоры. В то же время рецидивирующему течению бронхита способствуют иммунодефицитные состояния.

К предрасполагающим факторам развития БОС у детей раннего возраста, помимо других, относят особенности врожденного и адаптивного иммунитета. Это обусловлено Th2-направленностью иммунного ответа, несостоятельностью макрофагально-фагоцитарного звена, возрастными особенностями функционирования системы интерферонов, снижением концентрации компонентов комплемента при альтернативном пути воспаления и продукции IgG и IgA, незрелостью T- и B-лимфоцитов [10, 11].

Причины развития бронхиальной обструкции у детей весьма разнообразны и многочисленны. В то же время дебют БОС у детей, как правило, происходит на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) и у подавляющего большинства пациентов является одним из клинических проявлений обструктивного бронхита или бронхита. В то же время необходимо учитывать, что развитие бронхообструкции на фоне ОРИ может маскировать проявление основного заболевания. Так, в 1/3 случаев вариантом течения БОС является бронхиальная астма [4].

Дети с рецидивирующим течением БОС нуждаются в проведении комплексного обследования, своевременной постановке диагноза и назначении адекватной терапии. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии рецидивирующего БОС на фоне ОРИ у детей является одним из перспективных методов профилактики инфекций респираторного тракта, обострений основного заболевания, в том числе и бронхиальной астмы. При этом при выборе иммуностроительной терапии на первый план выходит безопасность используемых препаратов.

В последнее время все большее внимание уделяется разработке новых синтетических иммуностроительных средств. За последние 10 лет удалось не только разработать новые иммуномодуляторы с разным химическим строением и механизмом действия, но и установить их клиническую эффективность в многочислен-

ных клинических исследованиях. Однако необходимо отметить, что, несмотря на широкое применение в нашей стране в педиатрической практике иммуностроительных средств с доказанной эффективностью и безопасностью, в современной классификации ВОЗ для профилактики и лечения респираторных инфекций указан лишь один препарат – пидотимод (Имунорикс). Собственные данные по использованию данного инновационного иммуномодулятора мультнаправленного действия представлены в настоящей работе.

Пидотимод – синтетический иммуностроительный препарат, относящийся к группе регуляторных олигопептидов. Он обладает высокой биодоступностью при пероральном использовании. Экспериментальные данные подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода, т.е. эффективное стимулирующее действие в условиях ослабленного иммунитета.

Согласно данным ряда международных клинических исследований препарата, пидотимод оказывает как неспецифическое (активация хемотаксиса и полиморфно-ядерного фагоцитоза, активация естественных клеток-киллеров, стимуляция выработки γ -интерферона – ИФН- γ), так и специфическое иммуномодулирующее действие: стимуляция выработки T- и B-лимфоцитов, нормализация отношения T-хелперов/T-супрессоров, стимуляция продукции лимфокинов (интерлейкина-2 – ИЛ-2) и экспрессия специфических рецепторов лимфоцитами, стимуляция образования антител (IgA). Протективный эффект пидотимода проявляется уже на 5-е сутки после начала введения. Также следует отметить наличие синергизма с антибактериальными препаратами из группы β -лактамов [12].

С целью оценки эффективности, безопасности и переносимости пидотимода у часто болеющих детей в терапии и профилактике ОРИ, сопровождающихся рецидивирующим БОС, на кафедре педиатрии (зав. – д-р мед. наук, проф. О.В.Зайцева) ГОУ ВПО МГМСУ было проведено пострегистрационное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы

Нами наблюдались 60 детей с ОРИ в возрасте от 3 до 10 лет, находившихся на лечении в отделении острых респираторных заболеваний детской городской клинической больницы Св. Владимира в течение 2008–2009 гг. Все госпитализированные дети имели рецидивирующий характер БОС на фоне ОРИ (начиная с 3-го эпизода обструкции), в том числе часто болеющие дети с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Критериями исключения из работы были, в том числе установленный ранее диагноз бронхиальной астмы, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, применение других иммунокорректирующих препаратов за 4 нед до начала исследования и в период исследования.

Таблица 1. Общая характеристика наблюдаемых детей

Признак	Группа А (пидотимод)		Группа Б (контроль)	
	абс.	%	абс.	%
Количество детей	30		30	
мальчики	20	66,7	19	63,3
девочки	10	33,3	11	36,7
Средний возраст (M±δ), мес	5,4±2,0		5,5±2,2	

Таблица 2. Частота ОРИ до лечения

Число ОРИ в год	Группа А		Группа Б	
	абс.	%	абс.	%
1–2	2	6,7	3	10
3–5	10	33,3	13	43,3
6 и более	18	60	14	46,7

Таблица 3. Частота БОС в течение жизни

Кратность БОС	Группа А		Группа Б	
	абс.	%	абс.	%
3–4 раза	10	33,3	8	26,7
5 раз и более	20	66,7	22	73,3

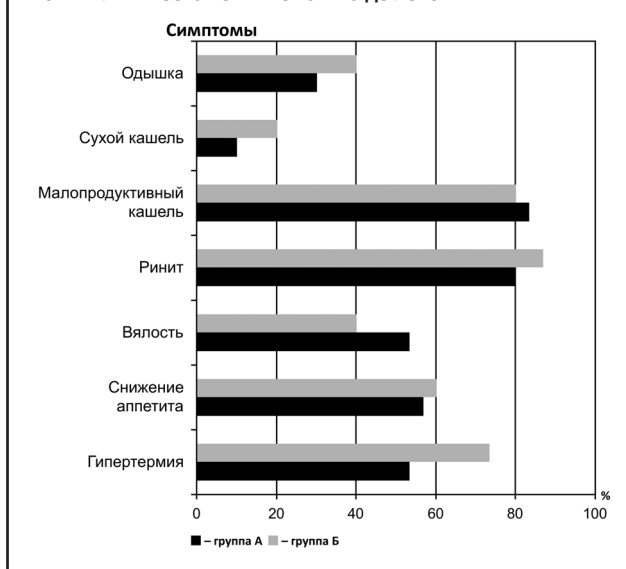
Все обследуемые дети были разделены на две группы методом случайной выборки. Группа наблюдения (группа А) – 30 больных, которые получали пидотимод (Имунорикс) по схеме: 1 флакон (400 мг) 2 раза в день вне приема пищи. Длительность терапии составила 14 дней. Группу контроля (группа Б) составили 30 больных, сопоставимых с группой наблюдения по возрасту, полу, клиническим проявлениям, получающих стандартную терапию без использования иммуномодулирующих препаратов.

Всем пациентам проводилось дифференцированное назначение антигистаминных, жаропонижающих, муколитических препаратов, бронходилататоров, по показаниям проводилась антибактериальная терапия в дозировках в соответствии с утвержденными инструкциями к препаратам, физиотерапевтическое лечение и инфузионная терапия.

Во время исследования у всех пациентов ежедневно оценивали клиническую симптоматику (температурную реакцию, наличие симптомов интоксикации, катаральных явлений в носоглотке, а также симптомов БОС). Катамнестическое наблюдение за обследованными детьми проводили в течение 1 года (на 15-е сутки, 8-й неделе, через 6 и 12 мес терапии). Кроме того, двукратно (до и после терапии) всем пациентам проводили лабораторное обследование, в том числе клинический анализ крови, клинический анализ мочи, иммунологическое исследование (динамика показателей интерферонов статуса – ИФН-α и ИФН-γ, профиля цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 – в сыворотке крови и смывах со слизистой оболочки носоглотки, оценка уровней IgA, IgM, IgG, общего IgE в сыворотке крови, уровень секреторного IgA в смывах со слизистой оболочки носоглотки на фоне терапии).

Лечебную эффективность и безопасность пидотимода оценивали на основании данных клинико-лабораторного обследования при динамическом наблюдении за пациентами. Критериями эффективности терапии являлось достоверное уменьшение отдельных симптомов, в том числе нормализация температуры, уменьшение катаральных явлений, сокращение сроков продолжительности заболевания и/или нормализация лабораторных показателей. Также проводилось сопоставление по группам средней продолжительности течения заболевания, наличия зарегистрированных осложнений в период наблюдения, частоты рецидивов

Рис. 1. Клиническая симптоматика до лечения.



ОРИ и БОС. Мониторинг нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, проводили в течение всего периода наблюдения.

Результаты и обсуждение

Все пациенты имели сходную клиническую картину ОРИ, протекавшей с проявлениями БОС, одинаковую степень тяжести заболевания. Таким образом, группа наблюдения и контрольная группа были сопоставимы (табл. 1).

Частота респираторных инфекций в течение жизни в двух группах была сопоставима, причем как в группе наблюдения, так и в группе сравнения преобладали дети с частотой ОРИ более 6 раз в год (табл. 2).

Также у всех наблюдаемых нами детей отмечалась высокая кратность эпизодов БОС в течение жизни (табл. 3).

В анамнезе у большинства обследованных нами детей начало БОС и дальнейшее его рецидивирование были всегда сопряжены с проявлениями респираторной инфекции. И лишь у 2 детей из группы наблюдения и у одного ребенка из группы контроля эпизоды БОС отмечались вне связи с ОРИ.

Аллергологический анамнез выявлен у достаточно большого количества детей и в наблюдаемых группах достоверно не отличался.

Дети, госпитализированные в стационар и включенные в исследование, имели преимущественно срок давности острого респираторного заболевания более 2 сут. Причем наибольшее количество детей в обеих группах поступало на 3–7-е сутки от начала ОРИ. Причина госпитализации практически в 99% случаев была обусловлена развитием БОС.

У всех детей заболевание (респираторная инфекция) носило острое начало, имело при поступлении среднетяжелое течение. БОС у обследованных детей был диагностирован на основании данных анамнеза и клинических симптомов (свистящее дыхание, приступы удушья, сухой или малопродуктивный кашель, сухие свистящие хрипы в легких, выявляемые при физикальном обследовании).

На 1-е сутки наблюдения в клинической картине преобладали симптомы интоксикации, отмечены яркие катаральные проявления (рис. 1).

Оценка лечебной и профилактической эффективности пидотимода

Оценку эффективности терапии проведена при заключительном осмотре на 15-е сутки наблюдения. Нами учитывались сроки заболевания, продолжительность симптомов интоксикации, катаральных проявлений, симптомов бронхиальной обструкции, а также наличие осложнений и нежелательных явлений.

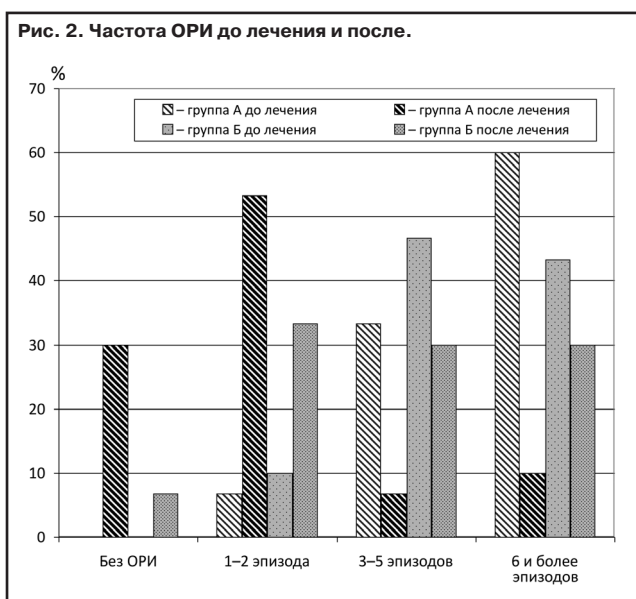


Таблица 4. Динамика частоты БОС в течение 1 года после терапии

Число БОС	Группа А		Группа Б	
	абс.	%	абс.	%
0	24	80	10	33,3
1-2	6	20	17	56,7
3-5	0	0	3	10

В результате проведенной терапии на 15-е сут наблюдения в обеих группах были купированы симптомы интоксикации (улучшился аппетит, отсутствовала вялость, бледность кожных покровов), нормализовалась температура тела, уменьшились катаральные проявления у большинства наблюдаемых детей. Средняя продолжительность лихорадки у детей, получавших пидотимод, составила $2,6 \pm 1,2$ дня, что не имело достоверных отличий от аналогичного показателя у детей из группы контроля ($2,4 \pm 1,0$ день). Продолжительность симптомов интоксикации, по данным нашего исследования, также не имела достоверной разницы ($p > 0,05$) в группах. Полная нормализация температуры, улучшение аппетита, общего самочувствия у всех детей произошли к 7-м суткам заболевания. Явления ринита в группе А разрешились уже на 4-е сутки, в то время как в группе Б заложенность и отделяемое из носа сохранялись до 6-х суток наблюдения. Продуктивный кашель на 15-е сутки наблюдения купирован у всех детей в обеих группах, но в группе Б практически у половины детей он сохранялся более длительно (более 10 сут). У пациентов обеих групп кашель после 7-х суток носил эпизодический характер, не нарушающий качество их жизни.

С учетом клинических проявлений заболевания и результатов лабораторного исследования детям назначали антибактериальную терапию: в группе А в 80% (24 пациента) случаев, а в группе Б – в 70% (21 ребенок). Длительность проводимой антибактериальной терапии оказалась несколько ниже в основной группе и составила в среднем $5,8 \pm 0,9$ дня в группе А и $6,2 \pm 0,8$ дня в группе Б ($p > 0,05$).

Во время проведения исследования нежелательные явления выявлены у 2 детей из основной группы. У одного пациента нежелательные явления отмечены на 2-е сутки терапии после утреннего приема препарата пидотимод в виде гастроинтестинальных проявлений (диареи). Во втором случае также на 2-е сутки терапии у пациента отмечались высыпания на теле по типу крапивницы, зуд, усиление проявлений уже имевшегося сопутствующего атопического дерматита. В дальнейшем препарат обоим пациентам был отменен, нежела-

тельные явления купировались в течение 1 сут после назначения соответствующего симптоматического лечения и повторных эпизодов за время нахождения в стационаре не наблюдалось. За детьми было продолжено динамическое наблюдение.

В то же время нежелательные явления в виде аллергических реакций на фоне проводимого нами комплексного лечения ОРИ с БОС отмечались и в группе контроля, т.е. у детей, не получавших пидотимод. У 3 детей на фоне проводимой комплексной терапии, в том числе и антибактериальной, отмечена аллергическая реакция по типу крапивницы. Данная реакция выявлена на 1–2-е сутки лечения. После отмены антибактериального препарата и назначения антигистаминных средств нежелательные явления были купированы.

Оценка продолженных эффектов терапии

Мы изучили состояние здоровья обследуемых детей через 8 нед терапии. Среди получавших пидотимод лишь у одного ребенка отмечался эпизод ОРИ. При этом респираторная инфекция у него не сопровождалась БОС и протекала в виде ринофарингита умеренной степени выраженности в течение 3 дней. В то же время в группе контроля у 5 (16,7%) детей отмечены проявления ОРИ через 5–7 сут после выписки из стационара. У 2 из них на фоне респираторной инфекции развился БОС, который потребовал дополнительного назначения базисной противовоспалительной терапии. Лечение детей проводилось амбулаторно.

Через 6 мес терапии в обеих группах зарегистрировано примерно одинаковое число эпизодов острых респираторных заболеваний. Так, у 5 (16,7%) детей в группе А и 6 (20%) детей в группе Б отмечено по 1–2 эпизода ОРИ за истекший период. В то же время выраженность проявлений респираторного заболевания была достоверно меньше в группе А. Важно отметить, что у детей, получавших препарат пидотимод, к 6 мес после начала терапии проявлений БОС не зарегистрировано, а в группе Б таких детей было 3 (10%). Длительность заболеваний составила в среднем $3,6 \pm 0,8$ дня в группе А, что было достоверно меньше, чем длительность респираторной инфекции в группе Б ($5,8 \pm 1,7$ дня).

В результате анализа анкетных данных через 1 год после начала терапии можно отметить достоверно более выраженное снижение частоты ОРИ у детей группы А (рис. 2).

Длительность ОРИ до 3–5 дней и сопутствующий короткий (до 1–2 дней) период лихорадки (в основном повышение температуры до субфебрильных значений) отмечены практически в 100% случаев в группе А, в то время как в группе Б лишь у 50% детей наблюдались аналогичные проявления.

За период катамнестического наблюдения в группе А только один ребенок получал антибактериальную терапию ОРИ (курс макролида в связи с выявленной микоплазменной инфекцией). В группе сравнения частота назначения антибактериальной терапии на фоне ОРИ в течение 1 года наблюдения достоверно отличалась, и составила 43,3%.

В результате снижения частоты заболеваемости ОРИ у детей из группы А кратность эпизодов бронхиальной обструкции сократилась, чего не отмечалось в группе сравнения (табл. 4).

Необходимо отметить также, что положительную субъективную оценку эффективности препарата пидотимод (Имунорикс) дали родители всех обследованных нами детей. Они отмечали хороший (в 2/3 случаев) или отличный (у 1/3 детей) результат после приема препарата, уменьшение частоты или даже полное отсутствие ОРИ за период катамнестического наблюдения, меньшую выраженность и длительность проявлений.

Результаты иммунологического обследования

Нами проведен анализ данных иммунологического обследования изучаемых детей до и после лечения.

У детей обеих групп до лечения отмечалось повышение уровня ИЛ-2 в сыворотке крови и в смывах со слизистой оболочки носоглотки (но в меньшей степени), что обусловлено наличием воспалительной реакции у детей с острым респираторным заболеванием. В динамике ни в одной группе этот показатель не достиг средних нормативных значений (в группе детей, получавших пидотимод, ИЛ-2 сохраняется на прежнем уровне), что может быть свидетельством наличия минимального персистирующего воспаления у часто болеющих детей. Однако в группе детей, не получавших дополнительной иммуностропной терапии, уровень ИЛ-2 увеличился практически в 2 раза (с $24,7 \pm 8,8$ до $47,8 \pm 8,6$ пг/мл), и эти различия в двух группах имели достоверный характер ($p > 0,05$). Данные изменения могли быть связаны с рецидивирующим течением ОРИ в группе детей, не получавших дополнительной иммуностропной терапии.

Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови не имел достоверных изменений в обеих группах. Однако в смывах со слизистой оболочки носоглотки можно отметить значительное увеличение этого цитокина в период заболевания. После лечения в группе А показатели ИЛ-8 (так же как и ИЛ-2 в сыворотке крови) сохраняются на прежнем уровне, в то время как в группе Б отмечается его увеличение практически в 4 раза (с $173,6 \pm 66,3$ до $733,2 \pm 196,8$ пг/мл; $p > 0,05$). Это также может служить маркером персистирующего воспалительного процесса у детей с повторной ОРИ, протекавшей с БОС.

Между изменениями показателей ИЛ-2 и ИЛ-8 выявлена положительная корреляция с коэффициентом 0,73. Однонаправленные изменения двух иммунологических показателей с большей степенью вероятности являются следствием частых ОРИ в группе детей, не получавших пидотимод.

Динамика уровня ИЛ-4 в группе А отличалась от таковой в группе Б и была достоверно выше в смывах со слизистой оболочки (увеличение ИЛ-4 в группе А с $3,9 \pm 1,1$ до $8,17 \pm 2,6$ пг/мл). При этом в сыворотке крови можно отметить обратную тенденцию (увеличение уровня ИЛ-4 с $10,8 \pm 5,6$ до $13,6 \pm 2,9$ пг/мл в группе Б). В целом средние значения этого маркера аллергического воспаления в смывах достоверно не превышали средних нормативных значений для данной возрастной группы детей. Однако при определении доли детей с повышенными значениями ИЛ-4 в сыворотке крови в каждой из групп нами отмечено, что до лечения в группе А такие дети составили 16,7% (5 человек), в группе Б – 13,3% (2 человека), а после терапии доля детей с высоким уровнем ИЛ-4 уменьшилась в обеих группах: до 3,3% (1 ребенок) и 6,7% (2 пациента) соответственно. Это может свидетельствовать об уменьшении воспаления у часто и длительно болеющих детей на фоне комплексной терапии.

Изменения уровня общего IgE также коррелировали с изменениями ИЛ-4. Однако достоверного роста в динамике не отмечалось ни в одной группе (что имеет особое значение для детей с рецидивирующим БОС, получавших пидотимод). В обеих группах уровень IgE имел тенденцию к снижению на фоне проводимой нами комплексной терапии ОРИ у детей с рецидивирующим БОС.

При анализе средних значений уровней IgA, IgM и IgG в сыворотке крови достоверных изменений в двух группах не выявлено. Однако у небольшой части детей (18,2% в группе А и 9,1% в группе Б) до лечения мы выявили низкие значения IgA и IgG (менее 40 и 470 пг/мл соответственно). Таким образом, у 1/5 детей в группе А и 1/10 детей в группе Б отмечено снижение показателей системного иммунного ответа. На фоне иммуномодулирующей терапии у детей в группе А мы отметили увеличение показателей этих Ig, что может свидетельствовать о восстановлении функциональной активности иммунной системы. В группе Б такой динамики не отмечено.

При оценке динамики ИФН- γ в двух группах отмечено его снижение уровня после терапии, что, с одной

стороны, может быть обусловлено восстановлением иммунной системы в период выздоровления, а с другой – реализацией у обследуемых детей с возрастом предрасположенности к атопии. При этом изменения ИФН- γ в сыворотке крови достоверных различий в обеих группах не имели, а в смывах со слизистой оболочки выявлено достоверное увеличение уровня ИФН- γ у детей из группы Б (с $2,6 \pm 0,9$ до $7,4 \pm 2,4$ пг/мл).

Также при оценке состояния местного иммунитета в смывах со слизистой оболочки носоглотки в группе А выявлено увеличение уровня секреторного IgA после терапии (с $1,5 \pm 0,4$ до $14,7 \pm 5,9$ пг/мл), что было достоверно выше значений в группе контроля ($1,7 \pm 0,9$ и $1,1 \pm 0,4$ пг/мл соответственно).

При дальнейшем анализе изменений иммунологических показателей у пациентов группы А (получавших Имунорикс) важно отметить, что у детей младшего возраста (до 5 лет) чаще выявлялось повышение ИЛ-2, ИЛ-8, ИФН- γ , а у детей старше 6 лет была выявлена тенденция к увеличению ИЛ-4, общего IgE, т.е. у них наблюдалось формирование атопического фенотипа.

Выводы

Одной из основных целей нашего исследования послужило изучение клинических особенностей ОРИ, протекавших с БОС. Известно, что высокая частота ОРИ у детей имеет мультифакторное происхождение и может быть обусловлена дисфункцией со стороны клеточного, гуморального звеньев иммунитета, неспецифических факторов защиты, а также генетически детерминирована, реализуясь под влиянием неблагоприятных факторов среды, прежде всего экологических. При этом необходимо учитывать, что роль респираторной инфекции в патогенезе рецидивирующего БОС как фактора, определяющего течение и прогноз заболевания, многогранна. С другой стороны, развитие бронхообструкции на фоне ОРИ может маскировать проявления основного заболевания – бронхиальной астмы. В любом случае как у детей с бронхиальной астмой, так и у детей с обструктивным бронхитом повторные респираторные инфекции усугубляют течение основного заболевания. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику схем иммуноотропной терапии являются актуальной проблемой.

По данным нашего исследования, препарат пидотимод показал хороший профилактический эффект у детей с частыми ОРИ, протекавшими с рецидивирующим течением БОС. Так, 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 бронхиальной обструкции в течение 1 года наблюдения. Это является, безусловно, важным эффектом терапии, оказывает влияние на прогноз основного заболевания и улучшает качество жизни наших детей.

В то же время наш клинический опыт показал, что наилучший профилактический эффект отмечался при более продолжительном приеме препарата. Так, одновременно с проводимым исследованием у нас сформировалась дополнительная группа из 9 детей, которые принимали препарат в течение 1,5–2 мес (в профилактической дозировке по 1 флакону 1 раз в день). У всех этих детей мы отмечали значительное уменьшение частоты заболеваемости и выраженности симптомов ОРИ и БОС, вплоть до полного их отсутствия в течение 1 года наблюдения.

Также необходимо отметить положительную субъективную оценку эффективности препарата пидотимод (Имунорикс), данную родителями всех обследованных нами детей.

Практически у 1/3 детей с рецидивирующим БОС была выявлена сопутствующая аллергическая патология или наследственная предрасположенность к атопии. При этом переносимость препарата пидотимод (Имунорикс), который представляет собой жидкость красно-фиолетового цвета с запахом лесных ягод, практически во всех случаях была хорошей. И лишь у одного ребенка из основной группы отмечалось появление высыпаний на теле по типу крапивницы и усиление проявлений сопутствующего атопического дерматита. В то же время нежелательные явления в виде аллергических реакций на фоне проводимой нами комплексной терапии БОС отмечались и в группе контроля, т.е. у детей, не получавших пидотимод. Поэтому мы можем сделать вывод о достаточной высокой его безопасности для применения в том числе и у детей-атопиков. Однако нельзя забывать, что дети с проявлениями аллергии составляют особую группу пациентов и назначение им любых новых препаратов должно быть под контролем.

В иммунологическом статусе обследованных нами детей на фоне терапии препаратом пидотимод выявлено достоверное снижение уровней цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИФН- γ) и повышение уровня секреторного IgA в смывах со слизистой оболочки носоглотки, что свидетельствует о восстановлении состояния местного и системного иммунитета у детей с частыми ОРИ в анамнезе, сопровождавшимися БОС.

Таким образом, анализируя данные, полученные в ходе клинико-лабораторного наблюдения, можно говорить о хорошей клинико-иммунологической эффективности и безопасности препарата Имунорикс в составе комплексной терапии рецидивирующего БОС на фоне ОРИ у детей старше 3 лет.

Литература

1. Bartlett JG. Management of respiratory tract infection; 3rd Ed. Philadelphia; 2001; p. 178–82.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2001 года. Эпидемиол. инфекц. бол. 2002; 3: 64.
3. Население России 2005. Тринадцатый ежегодный демографический доклад. Под ред. А.Г.Вишневского. М., 2007.
4. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Под ред. Г.А.Самсыгиной. М., 2006.
5. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Бальдина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Рус. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 45 (6): 25–30.
6. Середа Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики. Фарматека. 2002; 11: 38–43.
7. Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей. Леч. врач. 2003; 8: 4–7.
8. Martinez FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332 (3): 133.
9. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения: пособие для врачей. М., 2005.
10. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Руководство для врачей. М., 1987.
11. Макарова С.А. Клинико-функциональные особенности бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и способы его коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2004.
12. Харит С.М., Начарова Е.П., Намазова Л.С., Фридман И.В. Опыт применения Имунорикса у часто болеющих детей (Предварительные результаты). Педиатрия. 2009; 4: 37.