

DOI: 10.15690/pf.v13i6.1666

Е.Г. Бокучава¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Алексеева^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2},
Е.А. Вишнёва¹, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Н.И. Вознесенская¹, Е.А. Добрынина¹, В.Г. Калугина¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Применение иммуномодуляторов для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями

Контактная информация:

Бокучава Екатерина Григорьевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения по клиническим исследованиям в педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: ekaboka@mail.ru

Статья поступила: 30.06.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Дети, страдающие аллергическими заболеваниями, особенно бронхиальной астмой, нуждаются в защите от гриппа и других острых респираторных инфекций, поскольку противоэпидемические мероприятия не могут предотвратить повсеместного распространения гриппа, и лучшим из профилактических средств по-прежнему остается вакцинация. Другим не менее перспективным направлением профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) является применение иммуномодуляторов бактериального происхождения. **Цель исследования:** изучить применение иммуномодуляторов, в том числе в комбинации с вакцинацией, для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями. **Методы.** Проведен сравнительный анализ профилактической эффективности специфической и неспецифической иммунопрофилактики ОРИ у детей с аллергическими болезнями в течение трех эпидемических сезонов (2011–2014 гг.). **Результаты.** Для иммунизации 107 здоровых детей в возрасте 3–17 лет и 228 их сверстников с различными аллергическими болезнями использованы субъединичные вакцины (отечественного и зарубежного производства) как в комбинации с иммуномодуляторами, так и без них. На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРИ за весь период наблюдения резко снизилось: 21 (6,3%) ребенок не заболел ОРИ ни разу, 62 (18,5%) перенесли ОРИ по 1 разу, 252 (75,2%) — от 2 до 4 раз за год. Также во всех исследуемых группах отмечено достоверное снижение частоты обострений основного заболевания. У пациентов, которые получали только иммуномодулятор, отмечалось достоверное снижение как ОРИ, так и обострений основного заболевания ($p < 0,05$). **Заключение.** Применение противогриппозных вакцин в комбинации с иммуномодулятором, либо без него, полностью защищает детей от гриппа и значительно (в 1,5 раза) снижает заболеваемость ОРИ.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, атопический дерматит, гриппозные вакцины, рибосомально-протеогликановый комплекс, острые респираторные инфекции.

(Для цитирования: Бокучава Е.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Вишнёва Е.А., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Добрынина Е.А., Калугина В.Г. Применение иммуномодуляторов для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 544–548. doi: 10.15690/pf.v13i6.1666)

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы наметилась тенденция к увеличению числа необоснованных отводов от вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей, страдающих хроническими аллергическими болезнями или имеющих в анамнезе острые аллергические реакции [1]. Это привело к увеличению риска возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, опасность которых несоизмерима с частотой и тяжестью побочных реакций на прививки, а также к повышению вероятности развития обострений аллергической патологии на фоне интеркуррентной инфекции [2]. Известно, что одним из триггеров обострений бронхиальной астмы, атопического дерматита (АтД), аллергического ринита являются именно инфекционные заболевания (грипп, коклюш, корь и др.) [3].

Острые респираторные инфекции (ОРИ) вызывают около 300 различных возбудителей, вирусов или бакте-

рий [4]. В их числе наиболее опасной считается гриппозная инфекция [5]. Специфическая иммунопрофилактика гриппа остается одним из самых эффективных способов предупреждения эпидемического распространения болезни [6]. Более того, отмечено, что после противогриппозной вакцинации снижается заболеваемость и другими респираторными инфекциями [7].

Известно, что до 80% инфекционных болезней дыхательных путей вызвано вирусами, и не более 20% — бактериальными и другими возбудителями [1, 8]. Однако, часто течение вирусной инфекции осложняется развитием бактериальной супер- или микст-инфекции [9]. Это послужило основанием для разработки иммуномодуляторов бактериального происхождения (бактериальных лизатов), применение которых приводит к увеличению продукции специфических антител, а также к стимуляции неспецифических факторов защиты [10].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность специфической и неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 до 17 лет с бронхиальной астмой и/или АТД;
- подписанное информированное согласие одного из родителей (мать или отец) и/или участника исследования в возрасте старше 14 лет.

Помимо пациентов с аллергическими заболеваниями в исследование включали практически здоровых детей, у которых отсутствовали хронические заболевания.

Критерии невключения:

- отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией, по применению вакцины (отсутствие тяжелых системных реакций на белок куриного яйца);
- инфекционное, соматическое заболевание или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе двух отделений (отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделения восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания) Научного центра здоровья детей (Москва). Исследование охватило 3 эпидемических сезона — с сентября 2011 по декабрь 2014 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании были использованы гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол Плюс (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) и субъединичная вакцина Инфлювак (Abbot Biologicals B.V., Нидерланды).

Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) гриппозной вакцины российского производства содержит 5 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа — А (H1N1, H3N2) и В, а также 500 мкг азоксиме-ра бромида (Полиоксидоний); вакцины зарубежного производства — 15 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех указанных выше вирусов гриппа [11, 12]. Вакцинация против гриппа проводилась однократно — при включении пациента в исследование.

В качестве иммуномодулятора в исследовании был использован препарат Рибомунил (Пьер Фабр, Франция) — комплекс рибосомальных фракций возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и протеогликанов клеточной стенки (*Klebsiella pneumoniae*) в качестве адъюванта. Препарат назначался по 1 дозе (0,75 мг) в первый месяц исследования ежедневно первые 4 сут каждой недели в течение 3 нед, далее в последующие 5 мес — первые 4 сут каждого месяца [13].

У детей с аллергическими заболеваниями иммунизация проводилась на фоне базисного лечения основного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с аллергическими болезнями [14].

Рандомизация

В исследовании были включены 3 когорты детей — с аллергическими болезнями (группы А и В) и без проявлений аллергии (группа С):

- группа А — дети с бронхиальной астмой;
- группа В — дети с атопическим дерматитом;
- группа С — практически здоровые дети.

Ekaterina G. Bokuchava¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anna A. Alekseeva^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Elena A. Vishneva¹, Yuliya G. Levina^{1, 2}, Natal'ya I. Voznesensky¹, Elena A. Dobrinina¹, Vera G. Kalugina¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The Use of Immunomodulators to Prevent Respiratory Infections in Children With Allergic Diseases

Background: Children with allergic diseases, especially bronchial asthma, are in need of protection from acute respiratory infections, as anti-epidemic measures cannot prevent the spread of influenza; vaccination remains the best means of prevention. Another promising direction in the prevention of acute respiratory infections (ARI) can be immunomodulators of bacterial origin. **Objective:** Our aim was to study the use of immunomodulators for prevention of respiratory infections with children having allergic diseases. **Methods.** A comparative analysis of prophylactic efficiency of specific and nonspecific immunoprophylaxis of ARI with children having allergic diseases has been done during three epidemic seasons (2011–2014). **Results.** For immunization of 335 children aged 3–17 years having a variety of allergic diseases, vaccine (domestic and foreign) in combination with an immunomodulator, and without it have been used. With the help of vaccination, the number of cases of ARI during the whole observation period decreased significantly: 21 (6.3%) children did not have ARI, 62 (18.5%) children had ARI once, 252 (75.2%) children — from 1–4 times in a year. Also, significant reduction of frequency of aggravation of the basic disease was observed in all treatment groups. Patients who received only immunomodulator, had significant reduction of both ARI and the basic disease ($p < 0,05$). **Conclusion.** The use of vaccines in combination with an immunomodulator or without it fully protects children from flu and significantly (1.5 times) reduces prevalence of ARI.

Key words: children, bronchial asthma, atopic dermatitis, flu vaccines, ribosome-proteoglycan complex, acute respiratory infections.

(For citation: Bokuchava Ekaterina G., Namazova-Baranova Leyla S., Alekseeva Anna A., Efendieva Kamilla E., Vishneva Elena A., Levina Yuliya G., Voznesensky Natal'ya I., Dobrinina Elena A., Kalugina Vera G. The Use of Immunomodulators to Prevent Respiratory Infections with Children Having Allergic Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 544–548. doi: 10.15690/pf.v13i6.1666)

В зависимости от выбранного препарата для иммунопрофилактики ОРИ дети каждой группы были рандомизированы на 4 подгруппы:

- I — с использованием полимер-субъединичной вакцины российского производства со сниженным количеством антигена и иммуномодулятором (иммуноадьювантом);
- II — субъединичной вакцины зарубежного производства без иммуномодулятора;
- III — субъединичной вакцины зарубежного производства в комбинации с иммуномодулятором в виде рибосомально-протеогликанового комплекса;
- IV — рибосомально-протеогликанового комплекса.

При формировании групп использовался метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

Исходы исследования

Основной исход исследования: профилактическая эффективность вакцин и бактериального иммуномодулятора у детей с аллергической патологией в течение 1 года.

Дополнительные исходы исследования: число обострений основного (аллергического) заболевания.

Методы оценки исходов

Оценку частоты ОРИ и основного заболевания осуществляли путем анализа вопросников, которые заполняли родители после вакцинации и/или начала приема рибосомально-протеогликанового комплекса, также каждые 3 мес в течение 1 года пациентов осматривал врач. Кроме того, родители ребенка, а также курирующий врач вели дневник наблюдения, в котором регистрировали самочувствие ребенка в течение 5 сут после проведенной вакцинации, течение основного заболевания, частоту ОРИ в течение 1 года.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей (протокол заседания № 1 от 16.09.2011).

Статистический анализ

Размер выборок предварительно не рассчитывался. Данные, полученные в исследовании, проанализированы с помощью пакета статистических программ SPSS 14.0 (SPSS Inc., США) и представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Изменения частоты ОРИ и обострений основного (аллергического) заболевания после иммунизации анализировали с использованием критерия МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включено 335 пациентов, из них практических здоровых 107, с бронхиальной астмой — 111, с АтД — 117 (табл. 1). У детей с бронхиальной астмой средняя длительность заболевания составила $3,5 \pm 1,279$ года, с АтД — $3,7 \pm 0,754$ года. Частота обострений основного заболевания в группе детей с бронхиальной астмой составляла от 3 до 6 случаев за год, у пациентов с АтД — 3–4 раза в год. Обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, были связаны с развитием ОРИ. У всех пациентов с проявлениями аллергии течение заболевания было полностью контролируемым в течение 1 мес и более.

Основные результаты исследования

Заболееваемость

За период наблюдения во всех исследуемых группах количество заболевших ОРИ значительно снизилось и распределилось следующим образом: у 21 (6,3%) из 335 детей ОРИ не отмечалось, 62 (18,5%) перенесли ОРИ 1 раз, 252 (74,9%) — от 2 до 4 раз за год (при этом тяжелых эпизодов не отмечено, $p < 0,05$) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, частота ОРИ достоверно снизилась не только среди детей, у которых для иммунопрофилактики применили вакцины изолированно или в сочетании с иммуномодулятором, но в подгруппе IV, в которой применили только иммуномодулятор (рибосомально-протеогликановый комплекс).

Лабораторно подтвержденных случаев гриппа за прошедший после вакцинации год не зарегистрировано ни у одного ребенка.

Таблица 1. Распределение пациентов, рандомизированных в группы иммунопрофилактики

Подгруппа	Дети с аллергическими болезнями		Здоровые дети Группа С
	Группа А (БА)	Группа В (АтД)	
I, n = 84 (%)	27 (32)	30 (36)	27 (32)
II, n = 83 (%)	29 (35)	29 (35)	25 (30)
III, n = 84 (%)	27 (32)	29 (35)	28 (33)
IV, n = 84 (%)	28 (33)	29 (35)	27 (32)
Всего, n = 335 (%)	111 (33)	117 (35)	107 (32)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — atopический дерматит.

Таблица 2. Заболеваемость детей (n = 335) на фоне иммунопрофилактики (специфической, неспецифической, комбинированной)

Показатель	Группа	До иммунопрофилактики	После иммунопрофилактики	p
ОРИ (более 2 эпизодов за год), абс. (%)	Группа А, n = 111	111 (100)	89 (80)	0,028
	Группа В, n = 117	117 (100)	90 (76)	0,037
	Группа С, n = 107	107 (100)	72 (67)	0,023
Обострение основного заболевания абс. (%)	Группа А, n = 111	111 (100)	92 (82)	0,041
	Группа В, n = 117	97 (82)	91 (78)	0,049
	Группа С, n = 107	-	-	-

После проведения иммунопрофилактики частота ОРИ в группах в целом также значительно снизилась (рис.).

Течение основного заболевания

У всех пациентов с аллергическими болезнями (группы А и В) через 12 месяцев после иммунизации вдвое увеличился период ремиссии бронхиальной астмы и atopического дерматита, частота обострений, соответственно, снизилась более чем в 2 раза.

Анализ числа случаев обострений бронхиальной астмы показал, что наилучшие результаты отмечались в группе детей, которым проводилась специфическая иммунопрофилактика в комбинации с бактериальным иммуномодулятором. Так, в данной группе частота обострений снизилась более чем на 50% (табл. 3).

Сходная картина наблюдалась и у пациентов с atopическим дерматитом, где число случаев обострения болезни снизилось на 52% у детей III подгруппы, получивших вакцинацию против гриппа в сочетании с рибосомально-протеогликановым комплексом (табл. 4).

В группе пациентов, которые получали только рибосомально-протеогликановый комплекс, у детей с бронхиальной астмой и с atopическим дерматитом отмечено снижение частоты обострений основного заболевания на 35 и 43% соответственно. При сравнении со здоровыми детьми достоверных различий по группам с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом не получено.

Важно отметить, что в ходе проведенного исследования нежелательных явлений, в том числе серьезных, не зарегистрировано.

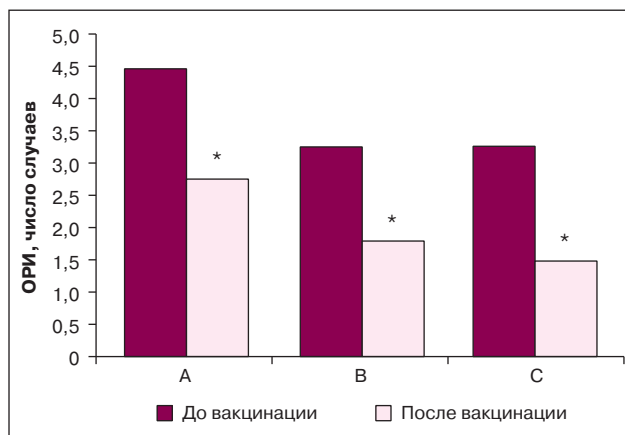
ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что иммунизация детей с аллергическими болезнями с применением иммуномодулятора в комбинации с вакциной или без него приводит к достоверному снижению заболеваемости.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время возрастает интерес к новым, действительно воздействующим на иммунитет препаратам, приводящим к снижению заболеваемости ОРИ. Они представляют собой средства индивидуального использования, но в то же время могут применяться и для массовой профилактики [15]. Более того, эти средства рассматриваются не только как профилактические, но и как лечебные, уменьшающие тяжесть заболевания и предупреждающие осложнения. На сегодняшний день иммунопрофилактика — это наиболее экономичное и доступ-

Рис. Частота острых респираторных инфекций (ОРИ) до и после вакцинации в группах



Примечание. * — $p = 0,039$.

ное средство профилактики респираторных инфекций. Это крайне важно, так как именно они представляют собой один из основных триггеров аллергии. Данная проблема является основной задачей современной детской аллергологии [16]. Цель иммунопрофилактики ОРИ/гриппа направлена на уменьшение частоты случаев обострения аллергических болезней, соответственно, на снижение числа госпитализаций детей с хроническими заболеваниями, что и приводит к улучшению качества жизни больных. Полученные данные в целом согласуются с результатами мировых и отечественных исследований, в которых указывается ведущая роль специфической и неспецифической иммунопрофилактики ОРИ у детей с аллергическими заболеваниями, особенно страдающих бронхиальной астмой, для снижения частоты не только гриппа и ОРИ, но и тяжести обострений основного заболевания и объема проводимой базисной и симптоматической терапии, потребности в назначении антибактериальных препаратов [17]. В данном исследовании показана эффективность вакцин, что подтверждает обоснованность и целесообразность массовой вакцинопрофилактики детей против гриппа, в том числе с аллергопатологией. Бактериальные лизаты, в свою очередь, стимулируют как специфический, так и неспецифический иммунный ответ прививаемого, в том числе повышают общую резистентность организма к другим респираторным инфекциям. В проведенном исследовании отмечалось снижение уровня заболеваемости ОРИ у пациен-

Таблица 3. Частота и длительность обострений бронхиальной астмы (БА)

Подгруппа	До вакцинации	Через 12 мес	p	
Частота обострений БА	I	4,38 ± 0,5	2,31 ± 0,4	0,049
	II	3,97 ± 0,6	1,97 ± 0,5	0,041
	III	4,51 ± 0,4	2,28 ± 0,3	0,048
	IV	4,68 ± 0,3	3,04 ± 0,2	0,049

Таблица 4. Частота и длительность обострений atopического дерматита (АтД)

Подгруппа	До вакцинации	Через 12 мес	p	
Частота обострений АтД	I	1,15 ± 0,05	0,55 ± 0,04	0,047
	II	1,27 ± 0,06	0,57 ± 0,05	0,049
	III	1,41 ± 0,04	0,69 ± 0,03	0,044
	IV	1,68 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,046

тов всех исследуемых групп. Однако, следует отметить, что более высокая эффективность наблюдалась на фоне проведения противогриппозной вакцинации в сочетании с бактериальным иммуномодулятором. Длительность эпизодов ОРИ достоверно не изменилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детям с аллергией следует ежегодно рекомендовать проведение вакцинации против гриппа, а также применение бактериальных лизатов, в частности рибосомально-протеогликанового комплекса, для профилактики ОРИ, контроля обострений бронхиальной астмы и атопического дерматита. Эффективность данного метода показана во многих предыдущих исследованиях и подтверждается результатами нашей работы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании Pierre Fabre.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5. — № 1 — С. 21–25. [Korovina NA, Zaplatnikov AL, Lepiseva IV, et al. Modern capabilities of immunoprophylaxis of acute respiratory infections in frequently ailing children. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(1):21–25. (In Russ).]
2. Намазова-Баранова Л.С. *Аллергия у детей: от теории — к практике*. Серия: *Современная педиатрия: от теории — к практике*. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — С. 166–175. [Namazova-Baranova LS. *Allergiya u detei: ot teorii — k praktike*. Series: *Sovremennaya pediatriya: ot teorii — k praktike*. Moscow: PediatrЪ; 2011. p. 166–175. (In Russ).]
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. *Часто болеющие дети*. — Н. Новгород: НГМА; 2003. — 180 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA, Kamaev IA, Ogneva ML. *Chasto boleuyshchie deti*. Nizhnii novgorod: NGMA; 2003. 180 p. (In Russ).]
4. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. *Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний*. — М.: Медицина для всех; 2002. — 152 с. [Kostinov MP, Gurvich EB. *Vaktsiny novogo pokoleniya v profilaktike infektsionnykh zabolevanii*. Moscow: Meditsina dlya vsehkh; 2002. 152 p. (In Russ).]
5. Борисова В.Н., Булгакова В.А., Ванеева Н.П. и др. *Иммуномодуляторы и вакцинация* / Под ред. Костинова М.П., Соловьевой И.Л. — М.: М-пресс; 2013. — 272 с. [Borisova VN, Bulgakova VA, Vaneeva NP, et al. *Immunomodulatory i vaktsinatsiya*. Ed by Kostinov M.P., Solov'eva I.L. Moscow: M-press; 2013. 272 p. (In Russ).]
6. Онищенко Г.Г. *Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития*. — М.: Российские медицинские вести МЗ РФ; 2008. С. 4. [Onishchenko GG. *Sostoyanie vaktsinoprofilaktiki v Rossii i perspektivy ee razvitiya*. Moscow: Rossiiskie meditsinskie vesti MZ RF; 2008. p. 4. (In Russ).]
7. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;75:281–288.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е. Г. Бокучава <http://orcid.org/0000-0001-7351-2056>

К. Е. Эфендиева <http://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Е. А. Добрынина <http://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

Е. А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Ю. Г. Левина <http://orcid.org/0000-0002-1589-5623>

8. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. *Инфекционные болезни у детей*. — М.; 2015. — С. 71–112. [Uchaikin VF, Shamsheva OV. *Infektsionnye bolezni u detei*. Moscow; 2015. p. 71–112. (In Russ).]
9. Харит С.М. Вакцинация: современные возможности снижения заболеваемости // *Фарматека*. — 2014. — № 3 — С. 8–13. [Kharit SM. *Vaktsinatsiya: sovremennye vozmozhnosti snizheniya zaboлеваemosti*. *Farmateka*. 2014;(3):8–13. (In Russ).]
10. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240–245. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x.
11. Маянский А.Н. Вирус гриппа А: строение, экология, патология // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2009. — Т. 1. — № 6 — С. 8–17. [Mayanskiy AN. *Influenza virus A: structure, ecology, pathology*. *Pediatric diagnostics*. 2009;1(6):8–17. (In Russ).]
12. eswi.org [Internet]. European Scientific Working group on Influenzae [cited 2016 Dec 9]. Available from: <http://eswi.org/knowledge-center/>.
13. Караулов А.В. *Полиоксидоний в клинической практике*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 136 с. [Karaulov AV. *Polioksidonii v klinicheskoi praktike*. Moscow: GEOTAR-Media. 2008. p. 136. (In Russ).]
14. Баранов А.А., Хаитов Р.М. *Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров*. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 33 с. [Baranov AA, Khaitov RM. *Allergologiya i immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii. 2011. p. 33. (In Russ).]
15. Зверев В.В., Хаитов Р.М. *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство*. — М.; 2014. — 110 с. [Zverev VV, Khaitov RM. *Vaktsiny i vaktsinatsiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow; 2014. p. 110. (In Russ).]
16. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(9):1139–1141. doi: 10.1001/jama.1990.03450090075029.
17. Glezen WP. Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Inf Dis*. 1980;2(3):408–420.