

Клинические особенности и перспективы терапии респираторных инфекций у детей

В.А.Исаков^{✉1}, О.И.Афанасьева², Д.В.Исаков³, Т.В.Беляева¹

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17;

³ФГБНУ Институт экспериментальной медицины. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Вирусные инфекции вызывают дисбаланс системы интерферонов, угнетение клеточных и фагоцитарных реакций организма. Длительно персистирующие вирусные и бактериальные патогены влияют на развитие атопии и могут быть причиной обострений хронических заболеваний дыхательных путей. Показана высокая эффективность Изопринозина (инозин пранобекс) в качестве вспомогательного средства лечения респираторных вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: клиника гриппа, иммунитет, инозин пранобекс.

[✉]issakov45@mail.ru

Для цитирования: Исаков В.А., Афанасьева О.И., Исаков Д.В., Беляева Т.В. Клинические особенности и перспективы терапии респираторных инфекций у детей. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 2: 46–51.

Clinical features and prospects of therapy of respiratory infections at children

V.A.Isakov^{✉1}, O.I.Afanasyeva², D.V.Isakov³, T.V.Belyaeva¹

¹I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 15/17;

³Research Institute of Experimental Medicine. 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Pavlova, d. 12

Viral infections cause imbalance in interferon system as well as suppress cellular and phagocytic immune functions. Long-term persistent viral and bacterial infections influence development of atopy, and may result in exacerbations of chronic respiratory tract diseases. Here, there was demonstrated a high efficacy of Isoprinosin (inosine pranobex) as an auxiliary therapy in treatment of respiratory viral infections in children.

Key words: clinical picture of influenza, immunity, inosine pranobex.

[✉]issakov45@mail.ru

For citation: Isakov V.A., Afanasyeva O.I., Isakov D.V., Belyaeva T.V. Clinical features and prospects of therapy of respiratory infections at children. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 1: 46–51.

Клиника и иммунология гриппа

Высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) по-прежнему остается важной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. На эпидемии гриппа приходится 10–50% временной нетрудоспособности населения. В остальные годы грипп и острые респираторные заболевания (ОРЗ) составляют до 40% всех заболеваний взрослых, зарегистрированных в поликлиниках, и более 60% заболеваний среди детей [1, 2]. Ежегодно в Российской Федерации болеют гриппом и ОРВИ около 40 млн человек, а экономические потери составляют 50–100 млрд руб. в год, от герпеса – 40 млрд руб. в год.

Современный этап эпидемического процесса при гриппе характеризуется одновременной циркуляцией двух подтипов вируса гриппа А (H1N1 и H3N2), имеющих сходное антигенное строение с возбудителями предыдущих эпидемий, и вируса гриппа типа В, который в последние годы несколько чаще подключался к эпидемическим событиям. В структуре вирусов негриппозной этиологии преобладают вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы и аденовирусы.

Несмотря на то, что пандемический вирус гриппа А(H1N1)pdm расценивается как умеренно патогенный, анализ клинической картины и осложнений гриппа свидетельствует о том, что данный штамм обладает способностью к индукции «цитокинового шторма», который является опасным фоном для развития тяжелых и осложненных форм заболевания [1, 4]. Как известно, ответ системы цитокинов при гриппе имеет решающее значение для своевременной элиминации вируса из организма, во многом определяет тяжесть течения и исход заболевания [5–7]. Увеличение синтеза про- и противовоспалительных цитокинов

интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α , интерферона (ИФН)- α и ИФН- γ , контролирующих интенсивность и направленность иммунологических реакций, наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции этих молекул с клиническими характеристиками заболевания нашло подтверждение в наших исследованиях, а также работах других авторов [7, 8].

Грипп у детей, сохраняя основные проявления, в каждую из эпидемий имеет ряд существенных особенностей, заключающихся в неодинаковой тяжести и продолжительности клинических синдромов [8]. Как показывают наблюдения в разные эпидемические сезоны (в нашей стране и за рубежом), возраст госпитализированных заметно варьирует, а число детей с хронической патологией и другими отклонениями в состоянии здоровья неуклонно растет [9]. По нашим данным, наибольшей интенсивностью выделялись эпидемические годы смешанных эпидемий с участием вируса гриппа типа В, когда число больных с тяжелыми формами заболевания заметно увеличивалось.

Поражения центральной нервной (ЦНС), бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, хроническая патология ЛОР-органов, рахит, обменные нарушения и прочее на фоне незрелости иммунной системы могут изменять «классическую» картину гриппа, являясь предикторами тяжелого и продолжительного течения заболевания [10, 11]. К группе риска относятся также дети раннего возраста и контингент пациентов, часто и длительно болеющих, у которых клинические проявления гриппа не всегда соответствуют классическим синдромам, а генетически детерминированный «поздний иммунологический старт» и возрастные ограничения в применении современных противовирусных средств обуславливают развитие тяжелых и осложненных форм заболевания [12, 13].

Варианты течения гриппа в исследуемых группах пациентов [8]							
Течение гриппа	Число детей	С фоновыми заболеваниями		Без фоновых заболеваний		Частые заболевания в анамнезе	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тяжелое	197	28	14,2	121**	61,4	48***	24,4
Среднетяжелое с осложнениями	430	216*	50,2	104	24,3	110	25,6
Среднетяжелое без осложнений	509	190	37,3	251	49,3	68***	13,4
Всего	1136	434	38,2	476	41,9	226	19,8

*Различия сравниваемых показателей числа среднетяжелых форм с осложнениями статистически значимы по отношению к группам без фоновой патологии и ЧБД ($p < 0,05$); **различия сравниваемых показателей тяжелых форм гриппа статистически значимы по отношению к пациентам с фоновой патологией и ЧБД ($p < 0,05$); ***различия сравниваемых показателей числа тяжелых форм гриппа статистически значимы по отношению к группам детей с наличием и отсутствием фоновой патологии ($p < 0,05$).

В результате проведенного анализа клинической картины гриппа у детей отмечено, что на современном этапе тяжелые формы заболевания регистрируются примерно в 17% случаев. Грипп у детей в основном протекает в среднетяжелой форме (44,8% случаев), с характерным острым началом без продромальных явлений. Тяжесть гриппа прежде всего обусловлена интоксикационным синдромом (79,7%); гипертермией ($\geq 39^\circ\text{C}$), судорогами или явлениями менингизма, рвотой или обильными срыгиваниями (у детей раннего возраста); геморрагическим синдромом в виде носовых кровотечений или геморрагической сыпи, а также признаками централизации периферического кровообращения (холодные конечности, цианоз, мраморность кожных покровов на фоне общей бледности) [8].

Установлено, что основными патогенетическими факторами риска развития тяжелых и осложненных форм заболевания являются **патогенные свойства возбудителя в совокупности с дисбалансом иммунной защиты**, возникающим при гриппе, а также наличие отягощенного преморбидного фона (см. таблицу).

В нашем исследовании наиболее распространенными патологиями, на фоне которых развивался грипп, были функциональные и органические поражения ЦНС, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов, а также заболевания, связанные с нарушениями минерального обмена, питания и кроветворения (рахит, дистрофии, анемии), эндокринной (ожирение) и экзокринной системы (системная энзимопатия – муковисцидоз). Из аллергических заболеваний наиболее часто встречались атопический дерматит и бронхиальная астма (БА). Учитывая возможную вероятность патоморфологических изменений при гриппе в различных органах, проводилась оценка клинических проявлений гриппа у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы. Каждое из фоновых заболеваний оказывало негативное влияние на течение инфекционного процесса, но *не равнозначное*.

Тяжелые формы гриппа с судорожным синдромом и волнообразной гипертермией чаще развивались у детей, имеющих функциональные и органические поражения ЦНС (10,8%), хронические заболевания ЛОР-органов (8,1%), бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы (7,7 и 7,9% соответственно).

Одной из основных причин неблагоприятного течения гриппа у детей является дисбаланс в системе синтеза эндогенных ИФН в острой фазе болезни, особенно у лиц с отягощенным преморбидным фоном. При этом всегда в начале заболевания имела место системная реакция, обусловленная «цитокиновым штормом», степень развития которой в большинстве случаев определяла характер течения гриппа и возможное развитие осложнений. Показано, что при тяжелых формах гриппа общими закономерностями для всех групп пациентов (с благополучным, неблагополучным фоном и часто болеющих детей – ЧБД) являлись снижение спонтанной и индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ и нарастание содержания в сыворотке крови ИЛ-10 [8].

Более значимое снижение показателей интерферонобразования при значительном увеличении содер-

жания ИЛ-10 предрасполагало к развитию осложненной или обострению фонового заболевания, что наблюдалось, как правило, у детей с хронической бронхолегочной патологией и свидетельствовало о чрезмерной выраженности противовоспалительной реакции, направленной на снижение эффекторного действия провоспалительных медиаторов.

Определено, что у детей всех исследуемых групп при среднетяжелой форме гриппа (без осложнений) способность иммунокомпетентных клеток к выработке ИФН снижена незначительно, а уровень свороточного и спонтанного ИФН изменялся соответственно нормальному иммунному ответу на вирусную инфекцию [8].

Лечение гриппа

Терапия гриппа, особенно на стартовом этапе, должна включать этиотропный, противовоспалительный и дезинтоксикационный компоненты, что в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм заболевания. Этиотропное – противовирусное – лечение больных гриппом и другими ОРВИ затруднено из-за полиэтиологичности ОРВИ, которые вызываются ДНК- и РНК-содержащими вирусами, наличия микстинфекций и осложненных форм заболеваний.

Всемирная организация здравоохранения в качестве этиотропных средств, способных контролировать течение гриппа, в своих документах приводит адамантаны и ингибиторы нейраминидазы, однако указывает, что у некоторых вирусов гриппа развивается устойчивость к противовирусным препаратам, ограничивающая эффективность лечения.

В терапии гриппа у детей разного возраста назначенные ингибиторы нейраминидазы осельтамивира приводило к сокращению продолжительности клинических симптомов и всего заболевания в целом на 2 дня. Терапевтический эффект осельтамивира доказан именно в отношении гриппа, тогда как при ОРЗ негриппозной этиологии его влияние на основные клинические симптомы заболевания незначительно [8]. Однако терапевтический эффект сохраняется на фоне приема препарата только в отношении респираторных вирусов и не воздействует на иммунитет, возможны побочные токсические эффекты [18–20]. Доказано формирование резистентности вирусов гриппа типа А к осельтамивиру и римантадину, резистентность к последнему достигает 70% и более [18–20].

Хотя для лечения гриппа у детей используются разные лекарственные препараты, эта инфекция продолжает оставаться малоконтролируемой, так как оказывает негативное влияние на состояние иммунной системы ребенка – развивается вторичная иммунологическая недостаточность, отягчающая течение и исход респираторной инфекции.

Изучение характера цитокинового, особенно интерферонового статуса, позволило выявить факторы риска развития неблагоприятного течения гриппа у детей и более дифференцированно подходить к назначению иммуномодулирующей терапии [8, 21].

Как показали исследования, воздействие на возбудителя и подавление его репликации на уровне входных

ворот играют основную роль в лечении гриппа, но все же для достижения более быстрого терапевтического эффекта наряду с этиотропными химиопрепаратами нередко требуются иммунокорректирующие, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном [8, 10, 14, 21].

После купирования острых явлений и вiremии возможно использование иммуномодуляторов для стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии. Неспецифическая активация клеток врожденного иммунитета приводит к усилению защиты от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение иммуностимуляторов на ранних стадиях инфекционных заболеваний, еще до идентификации причинного возбудителя [22, 23]. Такой подход обеспечивает восстановление эффективного иммунного ответа и выздоровление в короткие сроки при остром заболевании и стойкой клинико-иммунологической ремиссии – при хроническом. Такая тактика имеет социальный и экономический эффект [22, 23].

Адекватный ответ на вирусную инфекцию может быть достигнут при применении препаратов с бифункциональной активностью – одновременно обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, что может ограничить избыточную активацию Т-клеток и/или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например с Th2 на Th1 у пациентов и лиц с аллергическими заболеваниями, что является оптимальным для осуществления противовирусного действия. Препараты с разнонаправленными механизмами действия обеспечивают синергидный эффект, что снижает риск формирования резистентных штаммов вирусов [25, 26].

В последние годы для лечения детей с ОРВИ стал активно применяться инозин пранобекс. Оригинальный инозин пранобекс – Изопринозин производителем компании «Тева Фармацевтические предприятия Лтд.» (Израиль) зарегистрирован в РФ как иммуностимулирующее средство с противовирусным действием и разрешен для применения, в том числе и в педиатрической практике у детей с 3 лет (регистрационное удостоверение П №15167/01 от 10.05.2007, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития).

Активным веществом Изопринозина является инозиплекс (inosine pranobex, methisoprinol), 1 таблетка содержит 500 мг. Химическая структура: комплекс инозина и диметиламино-2-пропанол р-ацетиамидо-бензоата в соотношении 1:3. После приема препарата внутрь в дозе 1,5 г максимальная концентрация инозина достигается через 1 ч.

Изопринозин относится к упомянутым выше препаратам с бифункциональной активностью. Изопринозин подавляет репликацию ДНК и РНК широкого спектра вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Таким образом нарушается воспроизводство вирусов и снижается вирусемия. Иммуномодулирующее действие Изопринозина стимулирует функции Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров, увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует фагоцитоз и синтез антител. Важно, что инозин пранобекс, в отличие от многих других иммуномодуляторов, имеет высокий уровень доказательности исследований (уровень А). Кроме того, Изопринозин отличается благоприятный профиль безопасности, поскольку этот препарат не влияет на развитие и функции здоровых клеток, что очень важно при выборе лекарственного средства в педиатрической практике.

Изопринозин эффективен при лечении инфекций, вызванных респираторными вирусами (включая вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус), кори, гепатитов, герпеса, вирусом папилломы.

В масштабных клинических наблюдениях в РФ также была убедительно доказана статистически значимая лечебная эффективность Изопринозина у

детей, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (ЧБД, с наличием аллергозов, хронических заболеваний ЛОР-органов и респираторного тракта) [10, 28].

Зарубежные исследователи также показали клинико-иммунологическую эффективность инозина пранобекса в терапии детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [29].

Применение Изопринозина при гриппе и ОРВИ сокращает продолжительность и выраженность симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке) [33]. Показаны уменьшение продолжительности болезни и купирование симптомов заболевания через 48–72 ч после назначения препарата детям в возрасте от 1 мес до 12 лет при ОРВИ (ринофарингит, острый ринофарингит), у пролеченных пациентов температура была невысокой и держалась не более 2 дней, общие симптомы исчезали за 1–2 дня [34]. Применение Изопринозина для лечения ОРВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом позволяет снизить потребность в назначении антибиотиков, не требует дополнительного назначения других лекарственных средств, сокращает сроки госпитализации [35–38].

Все респираторные вирусы способны вызывать резкое снижение β - и возрастание α -адренергической активности, что сопровождается бронхообструкцией [22, 30]. Среди факторов, способствующих возникновению и прогрессированию атопической БА, важная патогенетическая роль принадлежит ОРВИ (риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, герпес-вирусы) [31]. Нередко в дебюте БА у детей отмечаются повторные респираторные вирусные инфекции с бронхообструктивным синдромом. В связи с этим представляют интерес результаты исследований В.А. Булаковой и соавт. [30]. Под наблюдением находились 60 детей от 5 до 14 лет с персистирующей атопической БА. Пациенты 1-й группы (30 больных) в случае заболевания ОРВИ получали инозин пранобекс по 50 мг/кг массы тела в 3 или 4 приема в течение 5–7 дней. Во 2-й группе (30 пациентов) назначали лишь симптоматическую терапию [30]. Включение в терапию препарата инозин пранобекс облегчало клиническое течение респираторной инфекции и продолжительность симптомов атопической БА, а также предупреждало развитие обострений БА. Препарат инозин пранобекс активирует Th1-тип иммунного ответа и снижает активность Th2-клеток, вторично уменьшает продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, фактора некроза опухоли α , иммуноглобулина Е, уменьшает выраженность аллергического воспаления в бронхах и достоверно в 2 раза снижает частоту смешанных респираторных инфекций [30].

Отличительной особенностью препарата Изопринозин является, как уже говорилось выше, комбинированный механизм действия – это и иммуностимулирующий, и противовирусный лекарственный препарат. Разноплановость механизмов действия и эффектов этого препарата позволяет снижать медикаментозную нагрузку на болеющего ребенка. В нашей стране проводилось исследование, показавшее избыточную медикаментозную нагрузку на детей, особенно первых лет жизни. В частности, это касается применения антибактериальных, антигистаминных, иммуностимулирующих препаратов. Так, на первом году жизни антибактериальные препараты назначаются каждому пятому ребенку, а к семилетнему возрасту около 80% детей получают те или иные антибактериальные препараты [32]. Учитывая, что подавляющее число респираторных инфекций вызывается теми или иными вирусными агентами, такие цифры кажутся чрезмерными и говорят о избыточном, порой необоснованном применении антибактериальных препаратов. Назначение противовирусных средств при ОРВИ представляется более правомочным. Таким образом, применение Изопринозина – путь к предупреждению полипрагмазии при терапии ОРВИ и гриппа. Также следует отметить высокий профиль безопасности этого препарата.

Доза препарата назначается индивидуально, в зависимости от характера и тяжести заболевания. Суточная доза: взрослым и детям с 3 лет составляет 50 мг/кг/сут, разделенная на 3–4 приема. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут, разделенная на 4–6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых – 3–4 г/сут, для детей – 50 мг/кг/сут.

Курс лечения: от 5–10 до 30 дней в зависимости от клинической ситуации.

Противопоказания: подагра, почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, аритмии, беременность, кормление грудью. Следует отметить, что транзиторное увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче не является показанием для отмены препарата.

Препарат выпускается в таблетках по 0,5 г активного вещества №20, №30 и №50.

Заключение

Показана клиническая и иммунологическая (активация Th1-типа иммунного ответа, индукция синтеза эндогенных ИФН) эффективность Изопринозина (инозин пранобекс) в терапии гриппа и ОРВИ, в том числе у ЧБД. Применение этого препарата способствует укорочению периода болезни и снижению тяжести ее симптомов. Доказана возможность применения инозина пранобекса с целью лечения ОРВИ у больных атипической БА, а также, как показано в приведенном исследовании, для предупреждения развития обостренной БА.

Препарат инозин пранобекс нетоксичен, хорошо переносится детьми. Изопринозин сочетается с основными лекарственными средствами, что позволяет рекомендовать инозин пранобекс для монотерапии, а также в схемах комплексного лечения респираторных вирусных инфекций у детей. Также применение препарата помогает избежать избыточной медикаментозной нагрузки.

Литература/References

- Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А(H1N1) Калифорния («свиной грипп»). Клиника, диагностика, этиология. Методические рекомендации для врачей. СПб., 2009. / Belyaeva T.V., Isakov V.A., Rakhmanova A.G. i dr. Gripp A(H1N1) Kaliforniia ("svinoi gripp"). Klinika, diagnostika, etiologiya. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei. SPb., 2009. [in Russian]
- Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А(H1N1) 2009 в России. Terra Medica Nova. 2009; 4–5: 6–9. / Osidak L.V., Eroptkin M.Iu., Erofeeva M.K. i dr. Gripp A(H1N1) 2009 v Rossii. Terra Medica Nova. 2009; 4–5: 6–9. [in Russian]
- Коновалова Н.И., Григорьева В.А., Гудкова Т.М. Мониторинг эволюции вирусов гриппа человека в России как часть системы подготовки к вероятной пандемии. Вестн. Рос. военно-мед. академии. 2008; 23 (3. Прил. 2, ч. II). Конгресс «Экофорум 2008»; с. 305. / Konovalova N.I., Grigor'eva V.A., Gudkova T.M. Monitoring evolutsii virusov grippa cheloveka v Rossii kak chast' sistemy podgotovki k veroyatnoi pandemii. Vestn. Ros. voenno-med. akademii. 2008; 23 (3. Pril. 2, ch. II). Kongress «Ekoforum 2008»; s. 305. [in Russian]
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 1003.
- Железничкова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Острые респираторно-вирусные инфекции. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб., 2007; с. 45–80. / Zheleznicikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. Ostrye respiratorno-virusnye infektsii. Varianty immunopatogeneza ostrykh infektsii u detei. SPb., 2007; s. 45–80. [in Russian]
- Левченко Н.В. Клинико-патогенетические закономерности течения гриппа А/H1N1/09 у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2014. / Levchenko N.V. Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti techeniia grippa A/H1N1/09 u detei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Khabarovsk, 2014. [in Russian]
- Мирамонова Н.А. Патогенетические особенности гриппа А H1N1pdm09 у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Чита, 2015. / Miramonova N.A. Patogeneticheskie osobennosti grippa A H1N1pdm09 u detei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Chita, 2015. [in Russian]
- Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. / Afanas'eva O.I. Klinika, immunopatogenez i protivovirusnaia terapiia sovremennogo grippa u detei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2012. [in Russian]
- O'Riordan S, Barton M, Yau Y et al. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ 2010; 182 (1): 39–44. Epub 2009 Nov 19.
- Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Цыбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. Под ред. Л.В.Осидак. 2-е изд., доп. СПб.: ИнформМед, 2010. / Osidak L.V., Drinevskii V.P., Tsybalova L.M. i dr. Ostrye respiratornye infektsii u detei i podrostkov: prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. L.V.Osidak. 2-e izd., dop. SPb.: InformMed, 2010. [in Russian]
- Пискунова М.А., Фокичева Н.Н., Пономарева Г.А. Факторы риска тяжелого течения острой респираторной вирусной инфекции у детей. Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П.Павлова. 2004; 3–4: 123–7. / Piskunova M.A., Fokicheva N.N., Ponomareva G.A. Faktory riska tiazhelogo techeniia ostroi respiratornoi virusnoi infektsii u detei. Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P.Pavlova. 2004; 3–4: 123–7. [in Russian]
- Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Замахина Е.В., Учайкин В.Ф. Проблема гриппа сегодня и завтра. Детские инфекции. 2007; 6 (3): 54–7. / Kladova O.V., Pogodina T.F., Zamakhina E.V., Uchaikin V.F. Problema grippa segodnia i zavtra. Detskie infektsii. 2007; 6 (3): 54–7. [in Russian]
- Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09. Под ред. А.В.Говорина. Новосибирск: Наука, 2015. / Klinicheskie i patogeneticheskie zakonomernosti grippa H1N1/09. Pod red. A.V.Govorina. Novosibirsk: Nauka, 2015. [in Russian]
- Синдром воспаления дыхательных путей у детей: особенности иммунного ответа, персистенция вирусов, дифференциальная диагностика, подходы к лечению и профилактике. Под ред. М.Г.Романцова. Краснодар: Просвещение-Юг; 2012. / Sindrom vospaleniiia dykhatel'nykh putei u detei: osobennosti immunnogo otveta, persistentsiia virusov, differentsial'naiia diagnostika, podkhody k lecheniiu i profilaktike. Pod red. M.G.Romantsova. Krasnodar: Prosveshchenie-Iug, 2012. [in Russian]
- Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю. и др. Профилактика госпитальной и повторной заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия. Детские инфекции. 2009; 4: 40–4. / Aminova A.I., Akatova A.A., Ustinova O.Iu. i dr. Profilaktika gospital'noi i povtornoii zaboлеваemosti ORVI u chasto boleiushchikh detei, prozhivaiushchikh v usloviakh ekologicheskogo neblagopoluchiiia. Detskie infektsii. 2009; 4: 40–4. [in Russian]
- Исаков В.А., Исаков Д.В., Беляева Т.В., Водейко Л.П. Перспективы терапии респираторных инфекций. Практик. пульмонология. 2015; 1: 14–21. / Isakov V.A., Isakov D.V., Belyaeva T.V., Vodeiko L.P. Perspektivy terapii respiratornykh infektsii. Prakt. pul'monologiya. 2015; 1: 14–21. [in Russian]
- Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей в зависимости от возраста. Научно-практ. конф. «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященная 20-летию кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ИМО НовГУ имени Ярослава Мудрого. В. Новгород, 2014; с. 146–51. / Levina A.S., Babachenko I.V. Persistiruiushchie infektsii u chasto i dlitel'no boleiushchikh detei v zavisimosti ot vozrasta. Nauchno-prakt. konf. "Aktual'nye voprosy infektsionnoi patologii", posviashchennaia 20-letiiu Kafedry mikrobiologii, immunologii i infektsionnykh boleznei IMO NovGU imeni Iaroslava Mudrogo. V. Novgorod, 2014; s. 146–51. [in Russian]
- Волощук Л.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа 2009–2011 гг. в Санкт-Петербурге. Инфекционные болезни. 2011; 2 (9): 3–10. / Voloshchuk L.V., Osidak L.V., Golovacheva E.G. i dr. Kliniko-laboratornaia kharakteristika grippa 2009–2011 gg. v Sankt-Peterburge. Infektsionnye bolezni. 2011; 2 (9): 3–10. [in Russian]
- Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. Вopr. соврем. педиатрии. 2013; 12 (1): 136–40. / Isakov V.A., Belyaeva T.V., Afanas'eva O.I. Optimizatsiia protivovirusnoi terapii grippa u detei i vzroslykh. Vopr. sovrem. pediatrii. 2013; 12 (1): 136–40. [in Russian]
- Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И.Киселева, Л.М.Цыбаловой, В.И.Покровского. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. / Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. O.I.Kiseleva, L.M.Tsybalovoi, V.I.Pokrovskogo. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2012. [in Russian]
- Головачева Е.Г. Концептуально-диагностические закономерности иммунного ответа при гриппе, иммунокоррекция в терапии и вакцинопрофилактике. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015. / Golovacheva E.G. Kontseptual'no-diagnosticheskie zakonomernosti immunnogo otveta pri grippe, immunokorreksiia v terapii i vaksinoprofilaktike. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2015. [in Russian]
- Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммуноterapia респираторных заболеваний. Руководство для врачей. Лекарства и пищевые добавки. М., 2004. / Karaulov A.V., Likov V.F. Immunoterapiia respiratornykh zabolevanii. Rukovodstvo dlia vrachei. Lekarstva i pishchevye dobavki. M., 2004. [in Russian]
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М., 2005. / Khaitov R.M., Piningin B.V. Sovremennye immunomodulyatory. Klassifikatsiia. Mekhanizm deistviia. M., 2005. [in Russian]

24. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No: CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
25. Исаков В.А. Терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес, грипп). В кн.: Труды XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Сб. лекций для практикующих врачей. М., 2014; с. 504–23. / Isakov V.A. Terapiia sotsial'no znachimykh virusnykh infektsii (gerpes, gripp). V kn.: Trudy KhKh1 Rossiiskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo". Sb. lektzii dlia praktikuiushchikh vrachei. M., 2014; s. 504–23. [in Russian]
26. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Ershov FI., Romantsov M.G. Lekarstvennye sredstva, primeniaemye pri virusnykh zabolovaniiah. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
27. Парамонова Н.С., Волкова О.А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. *Медицина*. 2006; 4: 66–7. / Paramonova N.S., Volkova O.A. Problemy ostrykh respiratornykh virusnykh zabolovani v pediatrii. *Meditsina*. 2006; 4: 66–7. [in Russian]
28. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008; 3: 35–41. / Osidak LV., Zarubaev V.V., Obraztsova E.V. i dr. Izoprinozin v terapii ORVI u chasto boleiushchikh detei. *Detskie infektsii*. 2008; 3: 35–41. [in Russian]
29. Gołebowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 19 (111): 379–82.
30. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой. *Педиатрич. фармакология*. 2010; 7 (3): 58–65. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sedova M.S. i dr. Kliniko-immunologicheskaiia effektivnost' primeniia inozina pranobeks pri ostrykh respiratornykh infektsiakh u detei s atopicheskoi bronkhial'noi astmoi. *Pediatrich. farmakologiya*. 2010; 7 (3): 58–65. [in Russian]
31. Gern JE. Mechanism of virus-induced asthma. *J Phediatr* 2003; 142: 9–14.
32. Ключников С.О. Избыточная лекарственная нагрузка на детей как фактор, подлежащий изменению. *Участковый педиатр. Спецвыпуск*. 2015; 2. / Kliuchnikov S.O. Izbytochnaia lekarstvennaia nagruzka na detei kak faktor, podlezhashchii izmeneniiu. *Uchastkovyi pediatr. Spetsvypusk*. 2015; 2. [in Russian]
33. Булгакова В.А. Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2012; 8. / Bulgakova V.A. Protivovirusnaia terapiia ostrykh respiratornykh infektsii u detei. *Lechashchii vrach*. 2012; 8. [in Russian]
34. Cohen AL, Antonini GM, Stefano JC et al. Clinical study of different viral diseases-treated with the syrup dosage form of metisoprinol. *La Prensa Medica Argentina* 1973; 60: 267–78.
35. Краснов В., Кулова А., Кулова Е. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций. *Врач*. 2007; 12: 68–70. / Krasnov V., Kulova A., Kulova E. i dr. Reabilitatsiia v zakrytykh detskikh uchrezhdeniakh chasto boleiushchikh detei s markerami aktivnosti gerpeticheskikh infektsii. *Vrach*. 2007; 12: 68–70. [in Russian]
36. Абеlevich М.М., Иванова Е.Л., Лукушкина Е.Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний. *НМЖ*. 2008; 1: 60–4. / Abelevich M.M., Ivanova E.L., Lukushkina E.F. Etiopatogeneticheskaiia terapiia inozinom pranobeksom u detei s oslozhnennym techeniem allergicheskikh zabolovani. *NMZh*. 2008; 1: 60–4. [in Russian]
37. Аралова Е.В. Рациональная комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей. / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. / Aralova E.V. Ratsional'naia kompleksnaia terapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. / Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2010. [in Russian]
38. Маркова Т.П. Применение иммунотропных препаратов в комплексном лечении и вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. / Markova T.P. Primenenie immunotropnykh preparatov v kompleksnom lechenii i vaksinatсии detei s immunodefitsitnymi sostoiianiiami. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2011. [in Russian]

Сведения об авторах

Исаков Валерий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: issakov45@mail.ru

Афанасьева Ольга Ивановна – д-р мед. наук, рук. клиники гриппа у детей ФГБУ НИИ гриппа

Исаков Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. иммунологии и биохимии ФГБНУ ИЭМ

Беляева Тамара Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова