

DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.50-54

Персонализированная иммунотерапия: в фокусе часто и длительно болеющий ребенок

Н.С.Татаурщикова✉

ФНМО МИ «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉tataurshchikova_ns@pfur.ru

Препаратами 1-й линии выбора, используемыми в лечении пациентов с фенотипом «часто и длительно болеющий ребенок», или «иммунокомпрометированный ребенок», являются иммуномодуляторы. Автором проанализированы клинические и лабораторные биомаркеры фенотипа «иммунокомпрометированный ребенок», представлен опросник для выявления признаков иммунокомпрометированности. Использование принципов прецизионной медицины позволяет эффективно составить лечебно-диагностическую траекторию часто и длительно болеющим (ЧДБ) детям и выбрать наиболее эффективный иммуномодулятор. К препаратам 1-й линии выбора относится инозин пранобекс. Актуальной педиатрической формой инозина пранобекса является Нормомед сироп. Использование инозина пранобекса у ЧДБ детей приводит к сокращению частоты возникновения вирусных инфекций; снижению тяжести заболевания (категория доказательности А), модуляции интерферонового, клеточного и гуморального звеньев системы иммунитета.

Ключевые слова: прецизионная медицина, иммунокомпрометированный ребенок, иммуномодуляторы, инозин пранобекс.

Для цитирования: Татаурщикова Н.С. Персонализированная иммунотерапия: в фокусе часто и длительно болеющий ребенок. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 3: 50–54. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.50-54

Review

Personalized immunotherapy: immunocompromised child in focus

N.S.Tataurshchikova✉

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

✉tataurshchikova_ns@pfur.ru

Abstract

Immunomodulators are the first line of choice medication in cases of therapeutic tactic development for so-called «RRI children» or «immunocompromised children» patients group. The author has conducted a thorough analysis of clinical and laboratory biomarkers of an «immunocompromised child» and created a questionnaire for immunocompromise detection purposes. Application of personalized medicine principles allows us develop an effective treatment tactic for RRI children and choose the most appropriate immunomodulator for each case. Inosine pranobex is among first line of choice medication for such cases. Inosine pranobex application in cases of RRI children causes decrease in viral infections disease rate, disease severity decrease («A» category of evidence), modulation of interferon, cellular and humoral links.

Key words: personalized medicine, immunocompromised child, immunomodulators, inosine pranobex.

For citation: Tataurshchikova N.S. Personalized immunotherapy: immunocompromised child in focus. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 3: 50–54. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.50-54

Перспективным направлением современной медицины является прецизионная, или персонализированная медицина [1]. Под персонализированной медициной сегодня понимают построение лечебно-диагностической траектории с оценкой ведущих биомаркеров, использованием знаний фармакогенетики (геномики), оценку восприимчивости популяции к терапии, использование специфических патофизиологических подходов (в рамках таргетной терапии). Для успешного выбора терапевтической стратегии оценка фенотипа болезни является ключевым условием. Правильно выбранные клинико-диагностические критерии, формирующие фенотип (биомаркеры), будут использоваться как предикторы степени тяжести процесса и для мониторинга проводимой терапии. Под биомаркерами подразумевают набор клинических и/или лабораторных признаков, которые могут служить индикаторами процесса. Лабораторные и клинические биомаркеры используют в разных целях. Основными требованиями, предъявляемыми к биомаркерам, являются клиническая ревалентность, чувствительность и специфичность, надежность и воспроизводимость [2].

Предпосылки в формировании фенотипа «часто и длительно болеющий ребенок»

К клиническому фенотипу «часто и длительно болеющий ребенок», или «ребенок с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями» [3–5] относятся дети, подверженные высокому уровню заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) или частым обострениями хронической респираторной патологии вследствие преходящих, корриги-

руемых нарушений в системе иммунитета. Нозологически фенотип может быть сформирован разной респираторной патологией (ринит, назофарингит, синусит, тонзиллит, ларинготрахеит, бронхит, бронхопневмония и др.).

Основой этиопатогенетической составляющей фенотипа «часто и длительно болеющий ребенок» является иммунозависимая патология, сформированная дефектами в работе разных звеньев системы иммунитета. Как правило, это социально обусловленная проблема, сформированная под воздействием разных агрессивных факторов внешней среды. Хроническая инфекция, нерациональная антибиотикотерапия, стресс, дисбактериоз, вредные привычки и прочее – это далеко не полный перечень негативных факторов, влияющих на работу системы иммунитета [5]. Чрезвычайно актуальным является употребление фастфуда, недостаточное питание, дефицит микронутриентов и микроэлементов, приводящие к разным неблагоприятным эффектам. К более частым эпизодам ОРЗ у детей предрасполагают и анатомо-физиологические особенности дыхательной системы, конституциональные особенности (лимфатико-гипопластический диатез) [3].

Особой проблемой современности, приводящей к нарушениям противoinфекционного иммунитета, в том числе состояниям иммунологической недостаточности и иммунодефицитам, является проблема коинфицирования [6]. Коинфицирование создает предпосылки для формирования дисбактериоза слизистых, составляющего основу неполноценной работы барьеров, особенно структур мукозального иммунитета. К наиболее частым патогенам при коинфицировании относят вирусы (34,7%) и бактерии (53,4%), создающие

вирусно-бактериальные ассоциации, в результате которых повышаются токсинообразование бактерий и инфекционность вирусов [7]. В результате реализации механизмов коинфицирования увеличивается проницаемость эпителиального барьера, модифицируются функции иммунной системы хозяина и появляется возможность «ускользания» патогенов от иммунного ответа. Особенно значимым является участие вирусов в механизмах адгезии бактерий к эпителиальным клеткам и колонизации ими слизистых, прежде всего за счет нарушения функций мукоцилиарного транспорта. Коинфицирующие патогены могут прямо взаимодействовать друг с другом, а могут вовлекать в процесс взаимодействия и систему иммунитета хозяина. Широко известной моделью бактериально-вирусной коинфекции является коинфекция вируса гриппа и *Staphylococcus aureus*. Вирус гриппа способствует колонизации *S. aureus* и усиливает деструктивное влияние стафилококковых энтеротоксинов В и токсина-1 токсического шока [8]. А *S. aureus* способствует проявлению инфекционности и распространенности вируса гриппа. Взаимодействие с клетками иммунной системы тоже различается у разных вирусов. Так, вирус гриппа приводит к изменению сигнальных путей TLR4 и TLR5, что нарушает аттракцию нейтрофилов, способствуя преодолению эпителиальных барьеров *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [7]. Особые механизмы участвуют в процессе взаимодействия респираторных вирусов и *Moraxella catarrhalis*. В результате воздействия *M. catarrhalis* на систему иммунитета хозяина происходит ингибирование экспрессии транскрипционного фактора p53, что приводит к подавлению в эпителиальных клетках бронхов экспрессии гена TLR3, задачей которого является анализ и прием внутриклеточных сигналов от вирусных нуклеиновых кислот, что приводит к резкому уменьшению защиты эпителиальных клеток бронхов против вирусных атак и повышает восприимчивость к коинфицированию [9]. Широко известным фактом является возможность герпес-вирусов активно участвовать в процессах коинфицирования, создавая сложные и устойчивые конгломераты, позволяющие оппортунистической инфекции не только выживать, но и занимать агрессивную, порой ведущую позицию в вирусно-бактериальной ассоциации. Экспериментальные и клинические исследования последних лет установили, что при развитии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности гастродуоденальной области, помимо основного этиологического фактора *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке обнаруживаются вирусы группы герпеса: вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вирус герпеса человека 6, 7, 8-го типа (P.Randhawa и соавт., 2002; K.Tsakidis и соавт., 2005). Очевидно, что в развитии поражений слизистой желудочно-кишечного тракта непосредственное участие принимают и другие вирусы. Наличие коинфекции с вирусами герпеса приводит к вялотекущему процессу, обуславливает торпидность к стандартной терапии и требует коррекции всех этиопатогенетических агентов воспаления. При смешанном инфицировании иммунопатологический процесс в очаге воспаления имеет разнонаправленный характер и прогрессивно развивается по «расходящейся спирали» со сдвигом преимущественно в сторону Th1 и экспрессией мРНК интерлейкина (ИЛ)-1, -2, -10, интерферона (ИФН) γ и фактора некроза опухоли (ФНО) α [10]. Экспрессия генов ряда вирусов, в том числе вируса Эпштейна–Барр, регулируется эпигеномными изменениями, вызванными бактериями. Вирус вызывает латентную инфекцию при внедрении в клетки хозяина, и встроенный в геном провирус может быть активирован бактериальными продуктами [11], что тоже является одним из механизмов возникновения тяжелых респираторных заболеваний, вызванных вирусно-бактериальными ассоциациями.

Часто и длительно болеющий ребенок = иммунокомпрометированный ребенок

Выстраивая индивидуальную **лечебно-диагностическую траекторию иммунокомпрометированному пациенту**, важно помнить о 4 принципах персонализированной, или прецизионной медицины:

1. Оценка ведущих биомаркеров.
2. Использование знаний фармакогенетики (геномики).
3. Оценка восприимчивости популяции к терапии.
4. Использование специфических патофизиологических подходов (в рамках таргетной терапии).

Оценка ведущих биомаркеров будет чрезвычайно важной на всех этапах – от верификации фенотипа до мониторинга терапии и оценки прогноза

В педиатрии термин «часто и длительно болеющие (ЧДБ) дети» используется для обозначения группы диспансерного наблюдения и отражает, главным образом, кратность и тяжесть инфекционной заболеваемости. Так, китайские исследователи считают для включения пациентов в группу ЧДБ детей важным не только количество эпизодов респираторной инфекции, но и возраст пациента. Основанием служит 7 и более эпизодов инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), 3 и более трахеобронхита, 2 и более пневмонии ежегодно в возрасте 0–2 лет; 6 и более эпизодов инфекций ВДП, 2 и более трахеобронхита, 2 и более пневмонии в год в возрасте от 2 до 5 лет; 5 и более эпизодов инфекции ВДП, 2 и более трахеобронхита, 2 и более пневмонии ежегодно в возрасте 5–14 лет [12]. Использование подобной классификации в клинической практике не является исчерпывающе информативным и составляет определенную сложность для практического здравоохранения. Некоторые исследователи для включения ребенка в группу ЧДБ детей используют специальные индексы (инфекционный индекс: отношение суммы всех эпизодов ОРЗ в течение года к возрасту ребенка; индекс резистентности: отношение количества перенесенных ОРЗ к числу месяцев наблюдения и т.д.) [3].

Клинически основными признаками недостаточности противоинфекционной защиты организма являются частые простуды, быстрая утомляемость, рецидивирующие обострения хронических заболеваний. Подобное сочетание также характеризует наличие своеобразного замкнутого круга: «снижение иммунитета – атака вирусами или бактериями – развитие заболевания – еще более выраженное снижение иммунитета».

Имеющиеся на данный момент критерии определения группы ЧДБ детей (принятые в России и за ее пределами) недостаточно хорошо структурированы, что ведет к гиподиагностике и не позволяет оказать своевременную помощь детям, которые действительно в ней нуждаются. Незнание основных этиопатогенетических критериев фенотипа «иммунокомпрометированный пациент» приводит к отсутствию стандартизированных подходов к лечению.

Автором предлагается к использованию в клинической практике высокоинформативный мини-опросник для выявления фенотипа «часто и длительно болеющий ребенок» или «иммунокомпрометированный ребенок», в котором перечислены наиболее эффективные клинические биомаркеры.

Этих пациентов можно рассматривать как лиц, имеющих сочетание инфекционного и аллергического синдромов. Поэтому основными лабораторными синдромами в группе часто и длительно болеющих, или иммунокомпрометированных пациентов будут [9, 13]:

1. Нарушения системы местного иммунитета вследствие наличия скрытой или латентной аллергопатологии.
2. Инфицированность вирусами герпес-вирусной группы.
3. Дисбаланс локального цитокинового статуса.

Мини-опросник для выявления признаков иммунокомпрометированности		
	ДА	НЕТ
1. Количество эпизодов ОРЗ в год более 6 раз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Склонность к затяжному течению ОРЗ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Наличие герпес-вирусной или другой оппортунистической инфекции	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Наличие хронической инфекционной патологии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Наличие дисбактериоза слизистых	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Отсутствие эффективности и/или осложнения после плановой вакцинации	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Результат:
 Наличие более 3 признаков:
 Пациент относится к группе ЧДБ детей (иммунокомпрометированный пациент)
 Наличие 2–3 признаков:
 Пациент относится к группе риска по иммунокомпрометации
 1 признак или их отсутствие:
 Пациент не относится к группе ЧДБ детей

Дисрегуляторные нарушения в локальном цитокиновом профиле особенно ярко проявляются при аллергической патологии, сопровождающейся инфекционным синдромом (ЧДБ дети). Поэтому основными **лабораторными биомаркерами** фенотипа «иммунокомпрометированный больной» являются ключевые локальные цитокины, **ИЛ-4, ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-13, наряду с концентрацией иммуноглобулина G к герпес-вирусам вирус простого герпеса-1 и 2, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр I, вирус варицелла-зоoster, вирус простого герпеса 6, 8-го типа.** Работы отечественных и зарубежных авторов по оценке локального содержания цитокинов на слизистой носа при разных формах ринопатии выявляют разнонаправленные изменения в выработке этих цитокинов и являются регламентообразующими в формировании прогностической оценки течения данной патологии [14–15]. Дисрегуляция интерферонотенеза выявляется у всех пациентов из группы часто и длительно болеющих и сопровождается дисбалансом Т-клеточного звена иммунитета, высокой активностью провоспалительных цитокинов, снижением фагоцитарной активности лейкоцитов и бактериальной активности нейтрофилов.

Иммуномодулирующая терапия

Использование принципов прецизионной, или персонализированной медицины в отношении применения класса иммуномодуляторов, понимание механизмов и направленности действия является краеугольным камнем эффективного использования данной группы препаратов.

Правильно подобранный иммуномодулятор:

- не изменяет нормальных показателей иммунитета;
- обладает избирательностью действия на дефект иммунитета;
- имеет высокую клиническую эффективность;
- имеет высокий профиль безопасности;
- повышает качество жизни пациента;
- выпускается в надлежащих формах и дозах;
- экономически выгоден.

Определяя основные показания для использования иммуномодуляторов, необходимо отметить:

- склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- частые рецидивы и вялое течение;
- резистентность к лечению традиционными средствами;
- преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;
- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Сложность использования иммуномодуляторов этого класса препаратов заключается прежде всего в недостаточной доказательной базе и крайне низкой

информированности врачебного сообщества по вопросам механизма действия иммуномодулирующей терапии, которая приводит к хаотичному использованию этого класса препаратов, формируя в лучшем случае отсутствие результата проводимой терапии и порождая множество мифов и легенд, связанных с системой иммунитета и применением иммуномодулирующей терапии. Несоответствие ожиданиям («чудесный иммуномодулятор поднимет иммунитет и решит все проблемы») вследствие абсолютного непонимания механизмов действия и топической направленности разных групп иммуномодуляторов, отсутствие критериев оценки эффективности иммуномодулирующей терапии приводят к недовольству и нареканиям и со стороны врачей, и населения.

Иммунокомпрометированный больной: задачи, ожидания и выбор иммуномодулирующей терапии

Анализируя современные классификации иммуномодулирующих препаратов, можно сказать, что в основе их лежит происхождение иммуномодуляторов и принципы функционирования иммунной системы [16, 17].

Среди иммуномодуляторов 1-й линии выбора наиболее эффективно применение инозина пранобекса. Инозин пранобекс, в отличие от других иммуномодуляторов, имеет наиболее высокий уровень доказательности исследований (уровень доказательности А [18–20]) и используется в Европе и США с 1973 г. Инозин пранобекс – это синтетический аналог инозина, форсифицированный путем соединения инозина с молекулой, повышающей эффективность инозина за счет улучшения его доступности для лимфоцитов. Инозин относится к природным соединениям и входит в состав пуриновых коэнзимов, циклических нуклеотидов, высокоэнергетических фосфатных соединений, нормализует выработку **ИФН-γ** и обладает противовоспалительным, антигипоксическим, анаболическим, противовирусным действием [18–20].

Существуют многочисленные данные по высоким результатам применения препарата у часто и длительно болеющих пациентов. В ряде работ показано, что применение инозина пранобекса у пациентов из группы ЧДБ детей позволяет сократить продолжительность заболевания наряду со значительной положительной динамикой в отношении симптомов реакции, интоксикации, катаральных явлений, снижением частоты осложнений в 3–4 раза, сокращением числа использования антибактериальной терапии и рецидивов. За многолетний период использования не зарегистрированы какие-либо значимые побочные эффекты. Наряду с высокой клинической эффективностью препарат хорошо переносится, безопасен [18].

Противовирусная активность препарата доказана в отношении многих респираторных вирусов. Противовирусный эффект сочетается с иммуномодулирующим и является уникальным и высокоэффективным. Данное сочетание обеспечивает хороший клинический эффект инозина пранобекса в лечении и профилактике респираторных инфекций, особенно у детей. Хорошо изучен опыт применения инозина пранобекса при других вирусных заболеваниях.

Использование препарата при ОРЗ приводит к:

- сокращению частоты возникновения вирусных инфекций;
- снижению тяжести заболевания (категория доказательности А).

Описанные иммуномодулирующие эффекты препарата заключаются в модуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, модулируется гуморальный иммунитет. При этом происходит повышение концентрации иммуноглобулинов G, A и M, а также поверхност-

ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ¹

НОРМОМЕД® - ПРОТИВ ВИРУСОВ ДУЭТ ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

для детей с 3-х лет с ослабленной иммунной системой*

- Способствует сокращению частоты возникновения вирусных инфекций²
- Способствует снижению длительности и тяжести заболевания²



Не содержит красителей.

Реклама

1. Булгакова В.А. Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей. //Здоровье ребенка. №2 (53), 2014. С. 78-84

2. Инструкция по медицинскому применению №ЛП-004000-061216

* Для лечения иммунодефицитных состояний, вызванных вирусными инфекциями у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, в том числе заболевания, вызванные Herpes simplex (тип I и тип II, генитальный герпес и герпес прочей локализации). Инструкция по медицинскому применению №ЛП-004000-061216

ных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител. Среди описанных эффектов инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка посредством усиления подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов. Обладает противовоспалительным эффектом за счет выборочного ингибирования провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α . Инозин пранобекс также ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами, проявляя антиоксидантное действие.

Одними из первых были проведены работы по изучению действия препарата на наиболее часто встречающиеся вирусы (гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы), в которых было доказано положительное лечебное и профилактическое действие [21].

Всем критериям рационального подбора иммуномодулятора отвечает Нормомед сироп – препарат инозина пранобекса в удобной педиатрической форме. Нормомед сочетает в себе свойства всесторонне изученной молекулы действующего вещества, обеспечивающей избирательность действия на дефект иммунитета, обладающей доказанной высокой клинической эффективностью и не изменяющей нормальных показателей иммунитета, с формой выпуска в виде сиропа, позволяющей точно дозировать препарат у детей дошкольного возраста.

Возвращаясь к реализации оставшихся принципов прецизионной медицины, нужно сказать, что для широкого внедрения знаний фармакогенетики, учета индивидуальных различий в ответе на лекарства и восприимчивости популяции к терапии необходимы дальнейшие исследования.

Литература/References

- Flores M, Glusman M et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Future Med* 2013; 10 (6): 565–76.
- Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике. *Биомед. химия*. 2009; 55 (Вып. 4): 425–40. / Miroshnicenko I.I., Ptitsina S.N. Biomarkery v sovremennoi mediko-biologicheskoi praktike. *Biomed. khimiia*. 2009; 55 (Vyp. 4): 425–40. [in Russian]
- Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? *Педиатрия*. 2015; 94 (32): 185–92. / Zaitseva O.V. Rekurrentnye respiratornye infektsii: mozhno li predupredit? *Pediatriia*. 2015; 94 (32): 185–92. [in Russian]
- Намазова Л.С. и др. Иммуноterapia пациентов с респираторной аллергией. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (9): 472–8. / Namazova L.S. i dr. Immunoterapiia patsientov s respiratornoi allergiei. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (9): 472–8. [in Russian]
- Татаурщикова Н.С., Дегтярева Е.А., Краснов В.В., Романцов М.Г. Иммунокомпromетированный больной. СПб., 2009. / Tataurshchikova N.S., Degtiareva E.A., Krasnov V.V., Romantsov M.G. *Immunokomprometirovannyi bol'noi*. SPb., 2009. [in Russian]
- Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. *Вестн. Российского университета дружбы народов. Медицина*. 2018; 22 (1): 29–42. / Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R.I. Virusno-bakterial'nye koinfektsii kak global'naia problema sovremennoi meditsiny. *Vestn. Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Meditsina*. 2018; 22 (1): 29–42. [in Russian]
- Griffiths ES, Pedersen AB, Fenton A, Petchey OL. The nature and consequences of coinfection in humans. *J Infect* 2011; 63 (3): 200–6.
- Loffer B, Niemann S, Ehrhardt C et al. Pathogenesis of Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia: the role of PVL and influenza coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11 (10): 1041–51.
- Didieurlaurent A, Goulding J, Patel S et al. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection. *J Exp Med* 2008; 205 (2): 323–9.
- Нелюбин В.Н. Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастроудоденальной патологией, обусловленной Helicobacter pylori и вирусами герпеса. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. / Neliubin V.N. Immunopatogeneticheskie osobennosti razvitiia khronicheskogo vospaleniia u bol'nykh s gastroduodenal'noi patologiei, obuslovlennoi Helicobacter pylori i virusami herpesa. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2011. [in Russian]
- Doolittle JM, Webster-Cyriaque J. Polymicrobial infection and bacterium mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis. *mBio* 2014; 5 (3): e01015–14.
- Chinese Pediatric Society of Chinese Medical association. The clinical concept and treatment principle of recurrent respiratory tract infections. *Clin J Pediatr* 2008; 2 (46): 108–10.
- Heinrich A, Haarmann H, Zahradnik S et al. Moraxella catarrhalis decreases antiviral innate immune responses by down regulation of TLR3 via inhibition of p53 in human bronchial epithelial cells. *FASEB J* 2016; 30 (6): 2426–34.
- Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron* 2018; 99 (1): 64–82.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.05.023
- Гусева Е.Д., Файзулина Р.М. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом. *Вестн. оториноларингологии*. 2012; 6: 33–5. / Guseva E.D., Faizulina R.M. Osobennosti mukozal'nogo immuniteta u detei s allergicheskim rinitom. *Vestn. otorinolaringologii*. 2012; 6: 33–5. [in Russian]
- Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. *Аллергология и иммунология*. 2002; 3 (3): 325–31. / Sepiashvili R.I. Klassifikatsiia i osnovnye printsipy primeneniia immunomoduliruiushchikh preparatov v klinicheskoi praktike. *Allergologia i immunologiya*. 2002; 3 (3): 325–31. [in Russian]
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия. *Рос. аллергологический журн*. 2005; 4: 30–43. / Khaitov R.M., Pinegin B.V. Sovremennye immunomodulatory. Klassifikatsiia, mekhanizm deistviia. *Ros. allergologicheskii zhurn*. 2005; 4: 30–43. [in Russian]
- Renz H, Per Brandzaeg, Mathias Hornef. The impact of the perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nature Rev Immunol* 2012; 12: 9–23.
- Елисеева М.Ю. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения Инозина пранобекса. М., 2011. / Eliseeva M.Yu. i dr. Effektivnost' vspomogatel'noi immunoterapii u patsientov s immunodefitsitom i chasto boleiuschikh detei: sistemateskii obzor i metaanaliz primeneniia Inozina pranobeksa. M., 2011. [in Russian]
- Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто и длительно болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 35–41. / Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obratsova E.V. i dr. Izoprinozin v terapii ORVI u chasto i dlitel'no boleiuschikh detei. *Detskie infektsii*. 2008; 4: 35–41. [in Russian]
- Zarubaev VV, Garshinina AV, Kalinina NA et al. Activity Ingavirin (2-(imidazol-4-yl) ethanamidepentanedioic-1,5 of acid) against human respiratoryviruses in in vivo experiments. *Pharmaceuticals* 2011; 4 (12): 1518–30.

Сведения об авторе

Татаурщикова Наталья Станиславовна – д-р мед. наук, проф. каф. аллергологии и иммунологии ФНМО МИ РУДН.
E-mail: tatauashchikova_ns@pfur.ru