



Борисова Т.П.¹, Бадогина Л.П.¹, Федько Т.В.²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

²КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница», г. Днепр, Украина

Рекуррентные респираторные инфекции в педиатрической практике: эффективность применения инозина пранобекса

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(7):674-680. doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148921

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные о терминологии и причинах рекуррентных респираторных инфекций у детей, иммунологических основах рецидивирования инфекций респираторного тракта в детском возрасте. Представлена схема стандартного обследования ребенка с рекуррентными респираторными инфекциями. Дана характеристика препарата инозин пранобекс, обладающего противовирусным и иммуномодулирующим действием. Обобщены результаты исследований клинической эффективности инозина пранобекса при рекуррентных респираторных инфекциях у детей. Показаны дозировка и схемы применения инозина пранобекса при рекуррентных респираторных заболеваниях у детей.

Ключевые слова: обзор; рекуррентные респираторные инфекции; дети; инозин пранобекс

Введение

Одной из ведущих причин заболеваемости детей являются респираторные инфекции. На долю этой группы приходится 60–90 % всей регистрируемой детской инфекционной патологии [23], 40–60 % и более обращений за амбулаторной помощью и 20–30 % случаев госпитализации [13]. Особую проблему представляют рецидивирующие респираторные инфекции, которые наблюдаются у 20–65 % детской популяции: у 40 % детей дошкольного возраста и 15 % школьников. Данная группа пациентов характеризуется высокими показателями частоты, длительности острых респираторных инфекций (ОРИ), количества осложнений, резистентностью к традиционным методам терапии, назначением неоправданно большого количества медикаментов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антибиотиков [27].

Известно, что частые ОРИ у детей способствуют нарушению физического и нервно-психического развития, снижению иммунорезистентности,

раннему формированию хронической патологии, обострению и прогрессированию хронических заболеваний. Важными проблемами также являются социальная дезадаптация ребенка, ограничение подростка в выборе профессии, экономические затраты родителей и государства [15, 26, 28]. С учетом вышеизложенного для практикующего педиатра и семейного врача необходимо понимание причин развития рекуррентных респираторных инфекций у детей и методов их терапии.

Терминология и причины рекуррентных респираторных инфекций у детей

Детей с частыми ОРИ в 80-х годах прошлого столетия относили в группу «часто болеющие дети» и считали, что в основе лежат транзиторные корригируемые отклонения в защитных системах организма без стойких органических нарушений в них [21]. В Западной Европе и США употребляют термин «рекуррентные (рецидивирующие) респираторные ин-

фекции». По мнению J. Barlett [36], к этой группе должны быть отнесены пациенты, болеющие респираторными инфекциями восемь и более раз в году. Другие авторы предлагают количественную оценку частоты ОРИ. Так, критерием рецидивирования среднего отита являются 3 эпизода в течение 6 месяцев или 4 эпизода за 12 месяцев, инфекционного ринита — более 5 эпизодов в течение 12 месяцев, фарингита или тонзиллита — более 3 эпизодов в течение 12 месяцев, бронхита — более 3 эпизодов в течение 12 месяцев [37]. Однако важность представляет не столько количественная оценка заболеваний, сколько ответы на следующие вопросы [53]: ребенок в целом чувствует себя хорошо? Каковы причины частой респираторной заболеваемости? Есть ли данные о первичном иммунодефиците? Показано, что среди детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта 50 % практически здоровых, 30 % с аллергией, 10 % иммунокомпрометированных пациентов, 10 % с первичным иммунным дефицитом [51]. Таким образом, группа больных с рекуррентными респираторными заболеваниями может включать как здоровых детей, так и детей с хроническими заболеваниями. В первом случае необоснованно назначаются диагностические вмешательства и иммуномодулирующая терапия, во втором — не назначают эффективного лечения в связи с отсутствием правильно поставленного диагноза [31].

Использование термина «рекуррентные респираторные инфекции» необходимо практикующему врачу, чтобы определить группу детей для проведения диагностических и реабилитационных мероприятий. Таким пациентам нужно в первую очередь исключить диагноз бронхиальной астмы. Симптомы, на которые следует обратить внимание, в данном случае таковы: рецидивирующий характер обструкции (3 эпизода за 6 месяцев), наследственная отягощенность по атопии, возникновение обструкции при контакте с аллергеном неинфекционной природы, наличие пищевой, бытовой, эпидермальной или другой сенсibilизации, атопического дерматита, аллергического ринита, более 4 % эозинофилов в периферической крови, уровень IgE в сыворотке крови выше 100 МЕ/л [7, 19].

Причинами рекуррентных респираторных заболеваний у детей могут быть ВИЧ, СПИД, корь, герпесвирусы, бактериальные и паразитарные инфекции, туберкулез [35].

Следует отметить, что иммунологическое обследование детям с рецидивирующими респираторными заболеваниями назначается неоправданно часто. Показаниями к его проведению являются следующие симптомы, предполагающие наличие первичного иммунного дефицита [52, 54]:

- ≥ 6 новых инфекций в течение 12 мес.;
- ≥ 2 случаев тяжелого синусита или пневмонии за год;
- ≥ 2 эпизодов сепсиса или менингита;
- ≥ 2 мес. приема антибиотиков с незначительным терапевтическим эффектом;

- отсутствие прибавки массы тела и роста;
- резистентный кандидоз полости рта;
- рецидивирующие абсцессы;
- незаживающие раны;
- оппортунистические инфекции;
- осложнения после вакцинации живыми вакцинами;
- лимфопения у детей раннего возраста.

Из первичных иммунодефицитов чаще всего встречаются и клинически могут проявляться склонностью к рецидивирующим респираторным инфекциям парциальные иммунодефициты, например селективный дефицит IgA или недостаток маннозосвязывающего лектина.

Стандартное обследование ребенка с рекуррентными респираторными инфекциями представлено в табл. 1.

Иммунологические основы рецидивирования инфекций респираторного тракта у детей

Причиной рекуррентных респираторных инфекций считается дисфункция иммунной системы, проявляющаяся при воздействии внешних факторов (неблагоприятная экологическая обстановка, высокая антропогенная нагрузка, социально-бытовое неблагополучие и т.п.) [12]. Обсуждается также генетическая предрасположенность, которая реализуется в результате воздействия вышеперечисленных неблагоприятных внешних факторов. Высока вероятность наличия наследственно обусловленного «позднего старта» иммунной системы.

Иммунологические отклонения у детей с рекуррентными респираторными инфекциями тесно связаны с возрастными особенностями созревания и становления их иммунной системы. Установлено, что изменения в иммунном статусе имеют 15–39 % таких детей, причем даже в период клинического благополучия и отсутствия признаков ОРИ [4, 18]. К особенностям иммунного ответа относят его смещение в сторону Th₂-типа на фоне угнетения местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, о чем свидетельствует снижение уровня IgA в слюне. Выявляются отчетливые изменения фагоцитоза. Уменьшение клеточной цитотоксичности (числа активированных CD8DR⁺-клеток) определяет снижение противовирусного иммунитета. Установлена спонтанная гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-8), дисиммуноглобулинемия. Кроме того, у детей с рекуррентными респираторными инфекциями выявляются нарушения в системе интерферонов: у 80 % из них в два раза снижена способность иммунокомпетентных клеток к синтезу гамма-интерферона по сравнению с редко болеющими сверстниками. Установлено, что даже при адекватном содержании сывороточного интерферона в этой группе детей наблюдается снижение индуцированной продукции альфа- и гамма-интерферонов, что отражает недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза [6, 14, 27].

Повреждающее действие вирусов реализуется не только путем воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей, но и опосредованно, за счет влияния на иммунную систему. Вирусы используют различные механизмы иммуносупрессии, способствуя при этом снижению резистентности организма к воздействию других патогенов. Установлено длительное (до 4–6 нед.) персистенция респираторных вирусов в эпителиоцитах носоглотки и мононуклеарных клетках крови после перенесенной ОРИ, даже без клинических симптомов болезни, особенно у детей с рекуррентными респираторными инфекциями [10, 42, 45]. Известно, что снижение иммунитета на фоне персистенции вирусов способствует развитию бактериальной инфекции [10, 57]. Вирусы не только снижают барьерную функцию слизистых оболочек, но и обладают аллергизирующим эффектом [43]. В результате вирусная инфекция служит триггером для формирования у детей респираторных аллергозов [40, 55].

Воздействие патогенных факторов респираторной инфекции усиливается при повторных эпизодах болезни, приводя к развитию хронического воспаления слизистой оболочки респираторного тракта и снижению резистентности организма [28, 39]. Именно поэтому при выборе медикаментозного лечения следует принимать во внимание как способность препарата подавлять репродукцию широкого спектра респираторных вирусов, так и восстанавливать сниженную иммунную защиту. Одним из перспективных направлений оптимизации лечения рекуррентных респираторных вирусных инфекций у детей является использование пре-

парата инозин пранобекс, обладающего широким спектром противовирусной и иммуномодулирующей активности.

Инозин пранобекс: механизмы действия

Лекарственное средство инозин пранобекс в международной анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств (АТС) относится к подгруппе противовирусных средств прямого действия (J05A X05). Противовирусная активность инозина пранобекса определяется его влиянием на репликацию вирусов и модуляцию иммунного ответа [44, 46]. Препарат подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов за счет встраивания в рибосому клетки, пораженной вирусом, что замедляет синтез вирусной матричной РНК [3, 41, 50]. Доказана высокая активность препарата в отношении аденовирусов, вирусов парагриппа, РС-вируса, умеренная активность к вирусам гриппа А и В [8]. Инозин пранобекс проявляет также противовирусную активность в отношении других возбудителей ОРИ, герпесвирусов (вирус простого герпеса 1, 2-го типа, *herpes zoster*, Эпштейна — Барр и цитомегаловирус), вирусов кори, папилломы человека и др. [29, 47].

Уменьшение репродукции вируса в организме при приеме инозина пранобекс происходит также опосредованно за счет иммуномодулирующего действия. Инозин пранобекс состоит из двух компонентов — инозина (метаболита пурина) и вспомогательного компонента пранобекс, который увеличивает тропность препарата к лимфоцитам, тем самым усиливая иммуномодулирующее действие [17].

Таблица 1. Методы обследования детей с рекуррентными респираторными инфекциями [35]

Предварительные тесты	
1. Общеклинические:	
Общий анализ крови Электролиты, глюкоза, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ крови Общий анализ мочи	Лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения — дальнейшее обследование Эозинофилия — аллергия Тромбоцитоз — хронические инфекции
2. Тесты на инфекции:	
С-реактивный белок Бактериологическое исследование (при необходимости) Рентген-исследование (при необходимости)	Повышение С-реактивного белка — инфекция Бактериологический посев из носа — только при наличии рецидивирующей инфекции кожи Рентген грудной клетки — при хроническом кашле, а также для оценки тимуса у детей раннего возраста
3. Иммуноглобулины (особенно в первые 2 года жизни)	
IgG IgM IgA IgE	Предположение об иммунодефиците: IgG < 200 мг/дл IgG + IgM + IgA < 400 мг/дл Нет IgM или IgA (постнеонатальный возраст) IgE > 100 ЕД/дл — аллергия
Дальнейшее обследование (только при изменениях в скрининг-тестах или объективном обследовании):	
CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/CD56 Клеточный иммунитет Субклассы IgG (IgG1, IgG2, IgG3) ВИЧ	

Модуляція імунного відповіді по клітинному типу проявляється стимулюючим впливом на активність цитотоксических Т-лімфоцитів, функцію Т8-супресорів і Т4-хелперів. Вплив на цитокиновий статус реалізується збільшенням продукції інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-2) і зменшенням ІЛ-4, індукцією секреції ендogenous гамма-інтерферона. Інозин пранобекс підвищує функціональну активність НК-кліток, потенціює хемотаксис за рахунок активації функції нейтрофілів, макрофагів [48, 56]. Стимулюючи диференціювання В-лімфоцитів в плазматическі клітини і підвищуючи продукцію антитіл, препарат нормалізує гуморальний імунітет. При цьому відбувається підвищення концентрації імуноглобулінів (ІgG, ІgA, ІgM), а також поверхневих маркерів комплекменту і віруснейтралізуючих антитіл [2].

Важним перевагою імуномодулюючого ефекту інозину пранобекса є низька ймовірність розвитку резистентності патогена до даного лікарського засобу [5].

Клініческа ефективність інозину пранобекса при рекуррентних респіраторних інфекціях

Изучение клініческої ефективності інозину пранобекса при ОРІ свідчить, що його застосування скорочує тривалість і ступінь вираженості симптомів захворювання [1, 9, 11, 14, 20, 32].

М.Ю. Елісеєва з соавт. [34] провела метааналіз досліджень по оцінці ефективності інозину пранобекса при респіраторних інфекціях у 2500 пацієнтів (діти і дорослі) з порушеннями імунної системи і рецидивуючими респіраторними інфекціями. Встановлено значительне зменшення частоти нових епізодів ОРІ після лікувально-профілактичного курсу препарату інозин пранобекс. Ефективність застосування інозину пранобекса в профілактическому режимі порівняно з показателями контрольної групи і/або вихідними даними до прийому препарату в дослідженнях показала наступну. Л.В. Осідак з соавт. [8] в період диспансерного спостереження за дітьми (65,6 % дошкільників і 34,4 % школярів) впродовж чотирьох місяців використовували проведення одного або декількох курсів інозину пранобекса. Встановлено, що за період спостереження серед дітей, отримавших як один, так і два курси інозину пранобекса, ні разу не захворіли більше 80 %, серед отримавших три курси — 90,9 %. Таким чином, показано, що інозин пранобекс сприяє достовірному зменшенню захворюваності ОРІ по крайній мірі ще впродовж 4 місяців.

М. Golebiowska-Wawrzyniak і соавт. [46] провели дослідження, вкjučавше 40 дітей в віці 3–15 років з рецидивуючими респіраторними інфекціями. Інозин пранобекс 50 мг/кг маси тіла впродовж 10 днів був призначений 30 дітям. Контрольна група — 10 дітей отримували плацебо. Длительність

наблюдения составила 12 месяцев. В результате выявлено зменшення кількості епізодів ОРІ на 81,2 % (в 5,31 рази порівняно з тим, що було до лікування інозином пранобексом), зменшення тривалості захворювань на 88,2 % (в 8,44 рази), зменшення частоти застосування антибіотиків на 93,5 % (в 15,3 рази) і препаратів з інших груп на 78,3 % (в 4,51 рази).

В другому дослідженні встановлено, що застосування препарату інозин пранобекс в формі трьох курсів по 10 днів з інтервалом 10 днів у дітей з частими епізодами респіраторних захворювань після санації очогув хроніческої інфекції в рото- і носоглотці зменшувало частоту ОРІ в три рази, частоту рецидивів бронхіту — в 2,3 рази. У дітей з клініческими проявленнями герпесвірусної інфекції (висипання в носогубній області, афтозний стоматит) через 6 місяців після прийому препарату кількість обострень зменшилось в три рази [16].

Опыт применения в детских закрытых учреждениях інозину пранобекса по 10 днів з перервом 8 днів в реабілітації часто болюючих дітей раннього віку з герпетическими інфекціями показало, що середнє число захворювань за рік зменшилось з 6,25 до 4 [24].

В настоящее время имеется ряд других публикацій об ефективності інозину пранобекса у дітей з рекуррентними респіраторними інфекціями [22, 30, 33]. Обобщенные результаты указывают на то, что застосування даного препарату зменшує ступінь тяжкості і тривалість ОРІ, скорочує число повторних епізодів респіраторних інфекцій і ускладнень, особливо у дітей з тягарним преморбідним фоном. Важним результатом застосування інозину пранобекса є зменшення потреби в додатковому призначенні антибіотиків і інших лікарських засобів [16, 46].

Лікарськескі форми інозину пранобекса, дозування і схеми застосування при рекуррентних респіраторних захворюваннях у дітей

Інозин пранобекс ліцензований в США з 1971 року. В настоящее время зареєстрований і дозволено до застосування більше ніж в 70 країнах світу під різними торговими назвами: Groprinosin, Inosiplex, Inosine pranobex, Immunovir, Methisoprinol, Isoprinosine, Viruxan, Prinosine, Virimun, Modimunal і др. [11].

Препарат інозину пранобекса від ведущої фармацевтическої компанії України ПАО «Фармак» називається Гропівірін і зареєстрований в формі таблеток (реєстраційне посвідчення № UA/15404/01/01, наказ МЗ України № 897 від 26.08.2016 г.). Кожна таблетка містить 500 мг активної діючої речовини — інозину пранобекса. Препарат дозволено до застосування в педіатрическій практиці у дітей з першого року життя.

Препарат Гропивирин в соответствии с инструкцией показан для лечения респираторных вирусных инфекций, инфекций, вызванных вирусом простого герпеса типа 1 и 2, вирусом ветряной оспы, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна — Барр, вирусом кори, паротита, в том числе у больных с иммунодефицитными состояниями; папилломавирусных инфекций кожи и слизистых оболочек, а также в составе комплексной терапии острого вирусного энцефалита, вирусных гепатитов, подострого склерозирующего панэнцефалита.

Инозин пранобекс при ОРВИ назначают в большинстве случаев по стандартной схеме — в суточной дозе по 50 мг/кг массы тела или 4 г. Режим назначения инозина пранобекса различен: с длительностью от 5 дней до 3 месяцев, однократно или с многократными повторениями (5- или 10-дневными курсами) [34].

При рекуррентных респираторных заболеваниях у детей препарат инозин пранобекс принимается следующим образом. При появлении первых признаков рецидива респираторной инфекции необходимо возобновить прием суточной дозы, рекомендованной для острых заболеваний. Дети старше 12 лет: 50 мг/кг массы тела в сутки (обычно 6–8 таблеток, распределенных на 3–4 приема), максимальная суточная доза — 4 г. Дети от 1 до 12 лет: 50 мг/кг массы тела в сутки (1 таблетка на 10 кг массы тела для ребенка с массой тела 10–20 кг, при массе тела более 20 кг доза как для взрослых) за 3–4 приема в день. Следует продолжать принимать данную дозу еще в течение 1–2 дней после исчезновения симптомов. Затем перейти на поддерживающую терапию в течение 10 дней — дозу снизить до 500–1000 мг в сутки. При необходимости после 7–10-дневного перерыва курс лечения повторяют. Лечение с перерывами и поддерживающими дозами может длиться до 1–6 мес. в зависимости от состояния больного.

Некоторые авторы предлагают при рекуррентных инфекциях дыхательных путей у детей терапию инозином пранобексом в течение 21 дня (или 3 курса по 7–10 дней с такими же перерывами), другие — несколько курсов по 5–10 дней с перерывом в приеме в 8 дней либо курс терапии 14 дней, затем 10 дней перерыв и вновь прием препарата в течение 10 дней [24, 30, 49].

Таким образом, учитывая полиэтиологичность ОРВИ, наличие нарушений в иммунной системе у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, оправданным является назначение лекарственного средства инозин пранобекс, обладающего комбинированным действием — противовирусным и иммуномодулирующим. Препарат инозин пранобекс позволяет снизить частоту рецидивов респираторных инфекций, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ, снизить потребность в назначении антибиотиков и противовоспалительных средств.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Abaturov AE, Nikulina AA, Tokareva NM. Effect of treatment with inosine pranobex in acute respiratory viral infections in children. *Zdorov'e rebenka*. 2018;13(5):478-483. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141565. (in Russian).
2. Bulgakova VA. Inosin pranobeks: experience in acute respiratory-viral infections. *Uchastkovyi pediatr*. 2015;4: 26-28. (in Russian).
3. Ershov FI. *Antivirusnye preparaty: spravochnik [Antiviral drugs: reference book]*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 312 p. (in Russian).
4. Zaplatnikov AL. *Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie immunoterapii i immunoprofilaktiki virusnykh i bakterial'nykh zabolevaniy u detei*. Diss. dokt. med. nauk [Clinico-pathogenetic substantiation of immunotherapy and immunoprophylaxis of viral and bacterial diseases in children. Dr. med. sci. diss.]. Moscow; 2003. 233 p. (in Russian).
5. Zemskov VM. Immunomodulating properties of inosine preparations and their analogues. *Uspehi sovremennoj biologii*. 1989;107(1):69-78. (in Russian).
6. Zakharova IN, Cheburkin AV, Malinovskaya VV, et al. The significance of the interferon system for formation of the immune response in children with acute respiratory viral infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;4(5):38-45. (in Russian).
7. Ivanova NA. Bronchial obstruction in children: a differentiated approach to diagnosis and management of patients. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015;(3):57-61. (in Russian).
8. Osidak LV, Zarubaev VV, Obratsova EV, Erman ES, Drinevsky VP. Isoprinosis in the treatment of acute respiratory viral infection in frequently ill children. *Children's Infections*. 2008;7(4):35-41. (in Russian).
9. Bulgakova VA, Balabolkin II, Sedova MS, Shmakova SG, Zubkova IV, Korolkova EL. Clinical and immunological efficacy of inosine pranobex for acute respiratory infections in children with atopic asthma. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2010;7(3):98-105. (in Russian).
10. Zamakhina EV, Fomina VL, Kladova OV, et al. Clinico-pathogenetic significance of the persistence of respiratory viruses in often ill children. *Pediatrics*. 2009;87(3):42-47. (in Russian).
11. Kramarev SA. Inosin pranobex in the practice of pediatric physician. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2014;(5):70-76. (in Russian).
12. Kuprina NP, Kokoreva SP, Aralova YeV. Influence of environmental factors on the health status of frequently ill children and the specific features of their immune response. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni*. 2008;(4):32-35. (in Russian).
13. Lapshin VF, Umanets TR. Rehabilitation of often ill children. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2006;(6):21-24. (in Russian).
14. Lukushkina EF, Baskakova Elu. Rational pharmacotherapy of acute respiratory infections as a prevention of polypharmacy in children. *RMJ*. 2016;24(18):1187-1190. (in Russian).
15. Malakhov AB, Kolosova NG, Dronov IA. Treatment and prevention of recurrent respiratory diseases in children. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2015;1:83-86. (in Russian).
16. Markova TP. Isoprinosis use for the prophylaxis of recurrent respiratory infections in frequently ill children. *Pharmateca*. 2009;(5):54-58. (in Russian).
17. Melnikova IM, Mizernitskiy YuL. Methods of immune correction for recurrent respiratory infections in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):84-88. (in Russian).
18. Yulish YeI, Balychevtseva IV, Krivushchev BI, Gadetskaia SG, Iaroshenko Sla. The method of differentiated approach to the treatment and rehabilitation of often and long-term ill children with different persistent infections. *Klinichna immunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2010;(31):52-57. (in Russian).
19. Nedelskaya SN, Yartseva DA. Diagnostics of bronchial asthma in infants: possibilities, topical issues, differential diagnosis. *Zdorov'e*

- rebenka. 2013;(45):108-111. doi: 10.22141/2224-0551.2.45.2013.88245. (in Russian).
20. Osidak LV, Obratsova EV. Study results of inosine pranobex inclusion into therapy of acute respiratory viral infections in children. *Lechaschii Vrach*. 2012;(10):1-4. (in Russian).
 21. Okhotnikova EN, Rudenko SN, Kolomiets EN. Recurrent respiratory tract infections in children and their immunoprophylaxis in the terms of modern ideas about immunomodulatory activity of immunotropic preparations. *Sovremennaya pediatriya*. 2013;(49):42-50. (in Russian).
 22. Paramonova NS, Volkova OA. Problems of acute respiratory viral diseases in pediatrics. *Zdorov'e rebenka*. 2010;(23):21-23. (in Russian).
 23. Nisevich LL, Volkov KS, Alekseeva AA, et al. Approaches to the treatment of acute respiratory infections and influenza during the seasonal increase in the incidence of diseases. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015;14(1):64-69. (in Russian).
 24. Krasnov V, Kulova A, Kulova E, et al. Rehabilitation in children's closed institutions of often ill children with markers of activity of herpetic infections. *Vrach*. 2007;(12):70-72. (in Russian).
 25. Chebotareva TA, Mazankova LN, Hoperskova AP, Malinovskaya VV, Koltsov VD, Bragina GS. Recurrent Respiratory Infections in Children and the Program Immunorehabilitation. *Children's Infections*. 2014;13(3):61-64. doi: 10.22627/2072-8107-2014-13-3-61-64. (in Russian).
 26. Rechkina EA. Often ill children and role of immunocorrection in their treatment. *Astma ta alergija*. 2013;(1):44-47. (in Russian).
 27. Samsygina GA. Frequently ill children: problems of pathogenesis, diagnosis, therapy. *Pediatria*. 2005;1:66-73. (in Russian).
 28. Samsygina GA, Koval' GS. Problems of diagnosis and treatment of frequently ill children at the present stage. *Pediatria*. 2010;89(2):137-145. (in Russian).
 29. Serhiyenko EN. Application Groprinosin in pediatric practice: a review of the literature. *Meditsinskie novosti*. 2016;(9):37-40. (in Russian).
 30. Simovanyan EN, Badalyants EE, Silyakina LP, Lebedenko AA, Denisenko VB, Kim MA. An improvement of the child acute respiratory infection treatment program. *Pediatriceskaya Farmakologiya*. 2013;10(1):83-90. (in Russian).
 31. Zinov'eva NV, Davydova NV, Shcherbina Alu, Prodeus AP, Rumiantsev AG. Frequently ill children: what are they really sick? *Trudnyj pacient*. 2007;5(2):25-27. (in Russian).
 32. Shamsheva OV, Boitsov VP. Experience of using different courses of inosine pranobex in the therapy of acute respiratory viral infection and influenza in children. *Lechaschii Vrach*. 2013;(8):92-95. (in Russian).
 33. Iakupova RSh, Skachkova MA, Choloian SB, Karpova EG. Efficacy of immunomodulators in children with respiratory diseases in environmentally poor areas. *Gig Sanit*. 2012 May-Jun;(3):33-4. (in Russian).
 34. Eliseeva Mlu, Tsarev VN, Masikhi KN, et al. The effectiveness of auxiliary immunotherapy in patients with immunodeficiency and frequently ill children: a systematic review and meta-analysis of the use of inosine pranobex in ARVI. *RMJ*. 2010;18(5):313-320. (in Russian).
 35. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Apr;34(2):129-40. doi: 10.1007/s12016-007-8041-2.
 36. Bartlett JG. *Management of Respiratory Tract Infections*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. 277 p.
 37. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs*. 1997;54 Suppl 1:1-4. doi: 10.2165/00003495-199700541-00003.
 38. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1986 Nov;32(5):383-424. doi: 10.2165/00003495-198632050-00001.
 39. Bitko V, Musiyenko A, Bayfield MA, Maraia RJ, Barik S. Cellular La protein shields nonsegmented negative-strand RNA viral leader RNA from RIG-I and enhances virus growth by diverse mechanisms. *J Virol*. 2008 Aug;82(16):7977-87. doi: 10.1128/JVI.02762-07.
 40. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May;119(5):1105-10. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.669.
 41. Khakoo RA, Watson GW, Waldman RH, Ganguly R. Effect of inosiplex (Isoprinosine) on induced human influenza A infection. *J Antimicrob Chemother*. 1981 Apr;7(4):389-97.
 42. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol*. 2011 Jul;49(7):2631-6. doi: 10.1128/JCM.02094-10.
 43. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Oct;27(10 Suppl):S97-103. doi: 10.1097/INF.0b013e318168b718.
 44. Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of isoprinosine. *Can J Microbiol*. 1972 Sep;18(9):1463-70.
 45. Nokso-Koivisto J, Kinnari TJ, Lindahl P, Hovi T, Pitkäranta A. Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms. *J Med Virol*. 2002 Mar;66(3):417-20.
 46. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A, et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Sep;19(111):379-82. (in Polish).
 47. Majewska A, Lasek W, Janyst M, Młynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α . *Acta Pol Pharm*. 2016 May-Jun;73(3):637-44.
 48. Petrova M, Jelev D, Ivanova A, Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res*. 2010 Apr;30(4):223-8. doi: 10.1089/jir.2009.0057.
 49. Jankowski A, Kowalik W, Szyszka Z, Sznajder W, Stasiewicz U, Szenborn L. Isoprinosine and climatotherapy at the Czerniawa-Zdrój health resort in the treatment of children with recurrent respiratory tract infections. *Pneumonol Pol*. 1989 Mar;57(3):192-5.
 50. Ohnishi H, Kosuzume H, Inaba H, et al. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent. *Infect Immun*. 1982 Oct;38(1):243-50.
 51. Van Niekerk A, Esser M. A diagnostic approach to recurrent respiratory tract infections in childhood: could it be primary immunodeficiency? *Current Allergy & Clinical Immunology*. 2015 Dec;28(4):308-312.
 52. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 May;94(5 Suppl 1):S1-63.
 53. Don M, Fasoli L, Gregorutti V, et al. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood. *Pediatr Int*. 2007 Feb;49(1):40-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02296.x.
 54. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jun;152(3):389-96. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x.
 55. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1202-5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.01.024.
 56. Stenzel T, Tykalowski B, Smialek M, Koncicki A, Kwiatkowska-Stenzel A. The effect of different doses of methisoprinol on the percentage of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocyte subpopulation and the antibody titers in pigeons immunised against PPMV-1. *Pol J Vet Sci*. 2011;14(3):367-71.
 57. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan;23(1):74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.

Получено 06.10.2018 ■

Борисова Т.П.¹, Бадогіна Л.П.¹, Федько Т.В.²

¹ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

²КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня», м. Дніпро, Україна

Рекурентні респіраторні інфекції в педіатричній практиці: ефективність застосування інозину пранобексу

Резюме. В огляді літератури наведені сучасні дані щодо термінології та причини рекурентних респіраторних інфекцій у дітей, імунологічних основ рецидивування інфекцій респіраторного тракту в дитячому віці. Представлена схема стандартного обстеження дитини з рекурентними респіраторними інфекціями. Дана характеристика препарату інозин пранобекс із противірусною та імуно-

модулюючою дією. Узагальнено результати досліджень клінічної ефективності інозину пранобексу при рекурентних респіраторних інфекціях у дітей. Показані дозування і схеми застосування препарату інозин пранобекс при рекурентних респіраторних захворюваннях у дітей.

Ключові слова: огляд; рекурентні респіраторні інфекції; діти; інозин пранобекс

T.P. Borysova¹, L.P. Badogina¹, T.B. Fedko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Municipal Institution "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital", Dnipro, Ukraine

Recurrent respiratory infections in pediatric practice: the effectiveness of the use of inosine pranobex

Abstract. The review of literature presents current data on terminology and causes of recurrent respiratory infections in children, the immunological basis for the recurrence of respiratory tract infections in childhood. A scheme of the standard examination of a child with recurrent respiratory infections is presented. Characteristics of inosine pranobex, possessing antiviral and immuno-

modulatory action, are given. The results of studies on the clinical efficacy of inosine pranobex in recurrent respiratory infections in children are summarized. Dosage and regimens of inosine pranobex use are shown in recurrent respiratory diseases in children.

Keywords: review; recurrent respiratory infections; children; inosine pranobex