

Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии

И.М.Косенко✉

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
✉ikos2511@yandex.ru

Самыми распространенными заболеваниями у детей являются острые респираторные вирусные инфекции. Дети часто переносят повторные респираторные инфекции, которые нередко имеют осложненное течение. В профилактике и лечении рекуррентных респираторных инфекций важное место занимают иммуностимулирующие препараты. Выбор лекарственного средства конкретному больному должен осуществляться на основании доказательных данных о его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные инфекции, иммуностимуляторы, инозин пранобекс.

Для цитирования: Косенко И.М. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 51–56. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.51-56

Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy

I.M.Kosenko✉

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.
194100, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Litovskaja, d. 2
✉ikos2511@yandex.ru

The most common diseases in children are acute respiratory viral infections. Children often suffer from repeated respiratory infections, which often have a complicated course. In the prevention and treatment of recurrent respiratory infections an important place is occupied by immunostimulating drugs. The choice of a drug to a specific patient should be based on evidence of its effectiveness and safety.

Key words: children, recurrent respiratory infections, immunostimulants, inosine pranobex.

For citation: Kosenko I.M. Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 51–56. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.51-56

Инфекции дыхательных путей являются наиболее распространенными заболеваниями, поражающими большинство людей во всем мире. В структуре заболеваемости детей в последние десятилетия преобладают острые респираторные инфекции (ОРИ) [1–5]. Возбудителями ОРИ могут быть разнообразные микроорганизмы, но в подавляющем большинстве случаев этиологическим фактором являются вирусы [6]. Известно более 200 вирусов – возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Основное значение имеют вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, реовирусы, энтеровирусы. Установлена этиологическая значимость при респираторных инфекциях коронавирусов, метапневмовирусов, бокавируса [7].

У детей наряду с эпидемиологическими причинами, в частности высокой динамикой передачи инфекции в детских коллективах, к высокой заболеваемости предрасполагают особенности анатомического строения и физиологических процессов. В отличие от взрослых у детей недостаточно сформирована способность быстрого интерферонового ответа на воздействие вирусной инфекции, что приводит к более высокой антигенной нагрузке, снижены возможности адаптивного звена иммунного ответа [8]. Кроме того, вирусы не только оказывают непосредственное повреждающее действие на слизистую дыхательных путей, но и опосредованно воздействуют на иммунную систему. Они снижают барьерную функцию слизистых, способствуют окклюзии дыхательных путей, снижению газообмена и развитию дыхательной недостаточности. Известны аллергизирующие эффекты как самих вирусов, так и продуктов их распада. Вирусная инфекция является триггером для формирования аллергических болезней органов дыхания. Вследствие инфекционного воспаления, вызванного вирусными патогенами, возможно присоединение или активация бактериальной инфекции, в том числе сапрофитной [9].

Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРВИ отмечается у детей от 3 до 14 лет, т.е. с началом посещения детских дошкольных учреждений и школы, и может отличаться в зависимости от свойств возбудителя среди детей разных возрастных групп.

В большинстве случаев ОРВИ – саморазрешающиеся заболевания, которые заканчиваются полным выздоровлением пациента. Но у части детей – в основном дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы, вирусные инфекции респираторного тракта возникают часто [10]. Повторные респираторные инфекции способствуют снижению иммунологической резистентности организма, развитию дисбаланса в иммунной системе, срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы) и раннему развитию хронической патологии [11]. В результате формируется порочный круг, возникают новые заболевания, являющиеся в первые годы жизни основой формирования нестабильного иммунитета, а в ряде случаев – причиной развития вторичного иммунодефицита [12]. Кроме того, повторные респираторные инфекции препятствуют проведению профилактических прививок, приводят к аллергизации ребенка [13, 14]. Склонность к рецидивирующим инфекциям респираторного тракта на фоне угнетения иммунных реакций характерна для детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [15, 16].

На долю детей с рекуррентными респираторными инфекциями приходится более 1/2 всех случаев ОРВИ, зарегистрированных у детей [17, 18]. Эта группа пациентов разнородна по составу, в нее входят дети с хроническими заболеваниями (респираторная и другая патология), заболеваниями аллергической или инфекционно-аллергической природы (респираторный или дерматоаллергоз, бронхиальная астма – БА), герпетической ин-

фекцией и дети без установленной фоновой патологии [12]. В связи с влиянием на формирование личности ребенка высокая социальная значимость проблемы рекуррентных респираторных инфекций [19, 20].

Респираторные инфекции у таких детей нередко протекают с осложнениями (присоединением воспалительных процессов в бронхах, легких, околоносовых пазухах и т.д.) и провоцируют частые и длительные обострения уже имеющейся хронической патологии, в частности, БА [17, 18, 21].

У детей с БА вирусная инфекция – основная причина обострения заболевания (80–85%). Связь между респираторной инфекцией и обострениями БА давно установлена. Доказано, что обострения БА у детей – значимый фактор ускоренного снижения легочной функции, что связано с анатомо-функциональными особенностями строения бронхолегочного комплекса у детей раннего возраста. Критическим периодом начала формирования БА являются первые 2–3 года жизни. В этом возрасте рост и формирование легких и дыхательных путей происходят максимально быстро, поэтому воспаление в результате атопии или инфекций нижних отделов респираторного тракта может нарушить процесс дифференциации подлежащих тканей, что приводит к разрушительным долговременным эффектам в респираторном тракте – нарушению его функции. Учитывая эту выявленную связь между ОРВИ и обострениями БА, меры, которые могут снизить частоту и/или тяжесть инфекций дыхательных путей среди детей с высоким риском атопии, вероятно, будут эффективными в предупреждении развития БА, что сможет сократить распространенность хронических заболеваний [22–24].

Среди детей с рекуррентными респираторными инфекциями с высокой частотой обнаруживаются маркеры герпетической инфекции, преимущественно в виде ассоциаций вирусов. Преобладают цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа [25].

Благодаря сложной стратегии противоборства и ускользания от иммунной системы хозяина становится возможным длительное нахождение герпетических вирусов в организме человека. Один из основных путей стратегии возбудителя – «саботаж» – повреждение механизмов иммунной защиты [26]. Вирус простого герпеса является слабым индуктором интерферона (ИФН), поэтому инактивация вирусной ДНК внутри клеток не наступает, и вирус сохраняется в клетке длительное время. ЦМВ поражает клетки центральной нервной системы, железистой ткани (слюнные железы, поджелудочная железа, слизистая оболочка желудка и кишечника). Он способен вызывать деструкцию макрофагов, резко подавляет активность клеток-киллеров, угнетает продукцию ИФН, способен длительно персистировать в лейкоцитах, фагоцитах, вызывая иммунодефицитные состояния.

Геном ВЭБ заключен в нуклеокапсид, который покрыт гликопротеидным тегументом gp350, являющимся фактором рецепторного взаимодействия [1]. Проникновение вируса в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток. Манифестация ВЭБ-инфекции в виде инфекционного мононуклеоза может осложняться поражением слизистой желудка, кишечника, печени, ткани почек [25]. ВЭБ также способен ускользать от иммунного надзора при острой инфекции и ее реактивации, что приводит к персистенции вируса. Кроме того, иммунодепрессивное действие ВЭБ способствует активации вторичной флоры, вовлекая в патологический процесс органы пищеварения, рото- и носоглотку [27, 28].

С учетом распространенности в детской популяции рекуррентных респираторных инфекций и роста в последние годы хронической патологии, способствующей ухудшению течения ОРВИ, в педиатрической практике остро стоит проблема рационального выбора лекарственных препаратов [5, 6]. Сегодня отсутствуют единые лечебные и методические рекомендации по ведению больных рекуррентными респиратор-

ными инфекциями. В то же время, по мнению А.А.Баранова и Ю.В.Лобзина, именно при ОРВИ наиболее часто назначаются ненужные лекарственные средства с недоказанным действием, нередко вызывающие побочные эффекты [29].

Серьезной проблемой последних лет является нерациональное применение лекарственных средств и полипрагмазия (назначение нескольких препаратов одному и тому же больному), подвергающие организм чрезмерной медикаментозной нагрузке [30, 31]. Избыточное и необоснованное назначение лекарственных средств особенно характерно для лечения ОРВИ. Так как возможности этиотропной терапии пациентов с ОРВИ ограничены, лечение, главным образом, направлено на устранение основных симптомов болезни (головная боль, боль в горле, ринит, кашель, лихорадка и т.д.). Это неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку: количество препаратов, назначаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает 3 и более [32]. С точки зрения безопасности такая негативная тенденция актуальна в первую очередь для детей, особенно с коморбидными состояниями [33].

Поэтому важной проблемой является выбор для лечения и профилактики ОРВИ (особенно рекуррентных) у детей эффективных и безопасных лекарственных средств, сочетающих многофункциональное действие, возможность одновременного применения с другими медикаментами и высокую безопасность [19].

В качестве фармакологических методов для профилактики ОРВИ в настоящее время активно применяют иммуностимулирующие препараты. Среди них лидерами являются иммуностимуляторы микробного происхождения [34]: высокоочищенные бактериальные лизаты системного (Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом, Исмиген) и топического (ИРС 19, Имудон) действия; препараты, содержащие мембранные фракции бактериальной стенки (Ликопид, в состав которого входит мурамилдипептид – синтетический аналог иммуноактивной части клеточной мембраны бактерий); рибосомально-протеогликановые комплексы (Рибомунил).

Среди иммуностимуляторов микробного происхождения выделяется группа бактериальных лизатов. Препараты содержат лиофилизированные лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями как острых, так и хронических заболеваний дыхательного тракта и ЛОР-органов. Препараты инициируют иммунный ответ на бактериальные антигены респираторных возбудителей, присутствующие в препарате, а также модулируют активность врожденных факторов защиты, прежде всего высокий уровень резистентности слизистых оболочек; обладают стимулирующим действием на фагоциты, повышают продукцию ИФН, активируют NK-клетки [35, 36]. Эти препараты обладают также вакцинирующим эффектом против наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций, антигены которых входят в состав препаратов [10, 12, 18]. Их терапевтическая эффективность и безопасность подтверждены результатами контролируемых исследований [18].

Если же фармакологическая профилактика не проводилась или была недостаточно успешной, то при встрече с патогеном развивается инфекционный процесс. В этом случае для лечения респираторной инфекции необходимо использовать этиотропные препараты. Их применение позволяет сократить длительность и снизить тяжесть инфекционного процесса, а также уменьшить риск возникновения обострения хронической патологии (например, БА) [24, 37–39]. При всех формах гриппа и ОРВИ у детей оптимально назначение противовирусных препаратов как можно раньше, с первых часов заболевания. Проблема их выбора – одна из актуальных в педиатрии.

Как показали исследования, воздействие на возбудителя и подавление его репликации играют основную роль в лечении гриппа и ОРВИ, но все же для достижения более быстрого терапевтического эффекта наряду с этиотропными химиопрепаратами нередко тре-

буются иммунокорригирующие, особенно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном [40–43].

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. 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 [44].

Адекватный ответ на вирусную инфекцию может быть достигнут при применении препаратов с бифункциональной активностью, одновременно обладающих противовирусным и иммуностимулирующим действием, способных ограничить избыточную активацию Т-клеток и/или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например с Th2 на Th1 у пациентов 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 [45].

Одним из современных средств с комбинированным иммуностимулирующим и противовирусным действием является препарат инозин пранобекс. Сочетание противовирусной активности инозина пранобекса относительно многих патогенных респираторных вирусов с активацией врожденного и адаптивного иммунитета стало определяющим для его использования в комплексной терапии ОРВИ, особенно у детей с изначально измененным преморбидным фоном. Подтверждением тому служат клинические исследования эффективности и безопасности препарата у детей с ОРВИ с 3 лет [5, 8, 46].

Инозин – основная фармакологически активная субстанция препарата – относится к природным пуриновым соединениям и входит в состав пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (аденозинтрифосфат, гуанозинтрифосфат). Обладает противовоспалительным, антигипоксическим, анаболическим, антиаритмическим действием и участвует в регуляции многих физиологических процессов. Дефицит инозина в клетке приводит к снижению ее жизнедеятельности [38, 47, 48]. Второй компонент – соль парацетиламинобензойной кислоты (ацедобен) и N,N-диметиламино-2-пропанола (димепранол) повышает проницаемость биологических мембран для инозина [47].

Инозин пранобекс обладает прямым и опосредованным противовирусным действием в отношении большого количества ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Препарат способен связываться с рибосомами пораженных вирусом клеток, что замедляет синтез вирусной матричной РНК (мРНК) и приводит к угнетению репликации как РНК-, так и ДНК-геномных вирусов, объясняя широкий этиологический спектр действия препарата. Кроме того, инозин пранобекс индуцирует продукцию лимфоцитами ИФН I-го типа, обладающих противовирусными эффектами, что и определяет его опосредованное противовирусное действие [49, 50]. В спектр действия препарата входят вирусы гриппа, возбудители ОРВИ, кори, разнообразных типов герпетических вирусов, возбудители папилломавирусной инфекции, контагиозного моллюска.

Стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, повышая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИФН- γ . Кроме того, инозин пранобекс повышает функциональную активность НК-клеток; усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов. Стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нор-

мализует гуморальный иммунитет; при этом происходит повышение концентрации иммуноглобулина (Ig) G, IgA и IgM, а также поверженных маркеров компонента и вируснейтрализующих антител. Иммуностимулирующий эффект молекулы инозина пранобекса может служить фактором, снижающим вероятность развития резистентности патогена к лекарственному средству [5, 51, 52].

Инозин пранобекс показан не только для лечения вирусных инфекций у больных с нормальной и ослабленной иммунной системой, но и для терапии вторичных иммунодефицитных состояний, так как обладает иммуностимулирующим действием, повышая активность макрофагов, пролиферацию Т-хелперов, синтез антител. Это позволило предположить его особую эффективность при ОРВИ у больных БА. Исследование с участием 2503 детей, проведенное в 2007 г., доказало, что препарат обладает статистически значимой лечебной эффективностью [38, 39].

Инозин пранобекс, в отличие от многих других иммуностимуляторов, имеет высокий уровень доказательности исследований. Было показано, что препарат обладает достоверной лечебной эффективностью при ОРВИ у детей с любыми фоновыми заболеваниями, способствуя сокращению продолжительности и тяжести симптомов ОРВИ (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных явлений в носоглотке) и, соответственно, заболевания в целом, а также восстановлению подавленного вирусной инфекцией иммунитета. При изучении эффективности инозина пранобекса оказалось, что в группе пациентов, находящихся на лечении препаратом, у большинства продолжительность лихорадки была не более 2 дней. При этом длительность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в группе пациентов, не принимавших инозина пранобекс, оказалась в 1,5–2 раза дольше [53]. Было отмечено, что при включении препарата в комплексную терапию ОРВИ у детей не требуется использования дополнительных средств иммунокоррекции и антибактериальных средств [39, 54, 55]. После его применения отмечено снижение потребности в назначении антибактериальной терапии больным ОРВИ на 93%, или в 15 раз, а других, не антибактериальных, препаратов – на 78%, или в 4,5 раза [55].

Установлено более легкое течение гриппа и ОРВИ у больных atopической БА, получавших инозин пранобекс в лечебных дозах в течение 5–7 дней. Отмечено сокращение длительности лихорадки на 2 сут, продолжительности катаральных симптомов и интоксикации в 1,5–2 раза. Установлены статистически достоверное повышение содержания растворимых медиаторов иммунного ответа sCD4, ИЛ-8 и ИЛ-12, ИФН- γ , снижение уровня ИЛ-4, что связано с активацией Th1-иммунного ответа [56].

На фоне лечения инозином пранобексом больных ОРВИ и герпетической инфекцией отмечено сокращение числа эпизодов ОРВИ [57, 58]. При его комбинации с препаратами ИФН- α , а также противовирусными средствами – ацикловиром и зидовудином доказано потенцирование противовирусного и иммуностимулирующего эффектов. Поэтому можно рекомендовать включение инозина пранобекса в схему лечения ОРВИ, в том числе у детей, страдающих герпетической инфекцией. При этом необходимости в назначении дополнительного иммуностимулятора нет, так как инозин пранобекс не только обладает противовирусной активностью, но и способствует выработке адекватного иммунного ответа [39, 59].

В связи с широким спектром противовирусного действия инозин пранобекс эффективен при лечении инфекций, вызванных респираторными вирусами (включая вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус), кори, гепатитов, герпеса, вирусом папилломы. Препарат разрешен для применения с 3-летнего возраста (у детей с массой тела от 15 кг). Инозин пранобекс применяют в программе лечения ОРВИ в группе часто и длительно болеющих детей [54, 56, 60–62]. Доза препарата назначается инди-

видуально, в зависимости от характера и тяжести заболевания. Лечение следует продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение последующих 2 дней после их купирования [63].

Таким образом, инозин пранобекс является препаратом с широким спектром противовирусного действия для лечения ОРВИ различной этиологии и герпетической инфекции у детей. Одновременно влияет на несколько патогенетических звеньев инфекции, оказывает иммуностимулирующее действие, уменьшает риск развития вторичной инфекции. Применение данного препарата позволяет быстрее купировать клинические симптомы вирусной инфекции, приводит к сокращению продолжительности лечения и помогает избежать полипрагмазии [55, 56, 60, 64, 65], что особенно важно у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Также следует отметить высокий профиль безопасности инозина пранобекса. Препарат относится к малотоксичным веществам и характеризуется хорошей переносимостью. Среди побочных эффектов, связанных с приемом препарата, отмечались головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые купировались при его отмене. При длительном приеме (более 2 нед) может наблюдаться повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, которое возвращается к норме после прекращения лечения [63].

Таким образом, учитывая способность вирусной инфекции подавлять разные звенья иммунной защиты, иммуностимуляторы занимают важное место в профилактике и лечении рекуррентных респираторных инфекций у детей, особенно пациентов с отягощенным преморбидным состоянием. Выбор препарата конкретному больному должен осуществляться в соответствии с целью терапии и на основании доказательных данных об эффективности и безопасности. Инозин пранобекс выгодно отличается от других препаратов наличием как иммуностимулирующего, так и широкого спектром противовирусного действия, что важно при ОРВИ, обладающих полиэтиологичностью. Он может сочетаться с другими противовирусными препаратами, усиливая их эффект. Применение этого препарата – путь к предупреждению полипрагмазии при терапии ОРВИ и гриппа [8].

Инозин пранобекс – высокоэффективное лекарственное средство с благоприятным профилем безопасности.

Литература/References

- Herold LE, Marchini A, Fruehling S, Longnecker R. Glycoprotein 110, the Epstein-Barr Virus homolog of herpes simplex virus glycoprotein B, is essential for Epstein-Barr Virus replication in vivo. *J Virol* 1996; 70: 2049–54.
- Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112 (6A): 4–12.
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). *Coch Lib* 2011; Issue 6.
- Самсыгина Г.А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2012; 91 (2): 6–8. / Samsygina G.A. O retsidiviruiushchei infektsii respiratornogo trakta u detei. *Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo*. 2012; 91 (2): 6–8. [in Russian]
- Булгакова В.А. Лечение острой респираторной инфекции у детей: выбор препарата этиопатогенетического действия как подход к предупреждению полипрагмазии. *Лечащий врач*. 2017; 9: 39–43. / Bulgakova V.A. Lechenie ostroi respiratornoi infektsii u detei: vybor preparata etiopatogeneticheskogo deistviia kak podkhod k preduprezhdeniiu polipragmazii. *Lechashchii vrach*. 2017; 9: 39–43. [in Russian]
- Handbook of Pediatric Respiratory Medicine. Editors Ernst Eber, Fabio Midulla. 1st ed. European Respiratory Society (ERS), 2013; p. 719.
- Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M. New respiratory viral infections. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18 (3): 271–8.
- Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: проблемы и возможности терапии. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 3: 30–5. / Bulgakova V.A. Acute respiratory infections in children: challenges and opportunities of therapy. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016; 3: 37–42. [in Russian]
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (1): 74–98. DOI: 10.1128/cmr.00032-09.
- Куприна Н.П., Кокорева С.П., Аралова Е.В. Влияние экологических факторов на состояние здоровья часто болеющих детей и особенности их иммунного ответа. *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2008; 4: 32–5. / Kuprina N.P., Kokoreva S.P., Aralova E.V. Vliianie ekologicheskikh faktorov na sostoianie zdorovia chasto boleushchikh detei i osobennosti ikh immunnogo otveta. *Epidemiologia i infekts. bolezni*. 2008; 4: 32–5. [in Russian]
- Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2010; 89 (2): 137–45. / Samsygina G.A., Koval' G.S. Problemy diagnostiki i lecheniia chasto boleushchikh detei na sovremennom etape. *Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo*. 2010; 89 (2): 137–45. [in Russian]
- Абрамова Н.А., Савенкова М.С. Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы. *Детские инфекции*. 2013; 12 (4): 52–7. / Abramova N.A., Savenkova M.S. Rol' sotsial'nykh i ekologicheskikh faktorov v formirovanii gruppy chasto boleushchikh detei v sotsial'no blagopoluchnykh sem'iakh g. Moskvy. *Det'skie infektsii*. 2013; 12 (4): 52–7. [in Russian]
- Pregliasso F, Terracciano L, Marcassa S et al. Rationale for the clinical use of a ribosome-component immune modulator. *Allergy Asthma Proc* 2009; 3: 5–12.
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (1): 74–98.
- Ильина С.В., Киклевич В.Т., Савилов Е.Д. Иммунный ответ при острых респираторных инфекциях у детей, протекающих на фоне техногенного загрязнения окружающей среды. *Сиб. мед. журн.* 2001; 26 (51): 63–7. / Iliina S.V., Kiklevich V.T., Savilov E.D. Immunnyi otvet pri ostrykh respiratornykh infektsiakh u detei, protsekaushchikh na fone tekhnogenogo zagryazneniia okruzhaiushchei sredy. *Sib. med. zhurn.* 2001; 26 (51): 63–7. [in Russian]
- Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. *Мед. иммунология*. 2005; 7 (5–6): 467–76. / Kondratenko I.V. Pervichnye immunodefitsity. *Med. immunologiya*. 2005; 7 (5–6): 467–76. [in Russian]
- Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы. *Вопр. практ. педиатрии*. 2008; 3 (5): 103–9. / Zaplatnikov A.L., Korovina N.A. Chasto boleushchie deti: sovremennoe sostoianie problemy. *Vopr. prakt. pediatrii*. 2008; 3 (5): 103–9. [in Russian]
- Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2017; 62 (2): 72–6. / Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. Etiologicheskaiia struktura zabolevaniu u chasto boleushchikh detei v zavisimosti ot vozrasta. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2017; 62 (2): 72–6. [in Russian]
- Германова О.Н. Значение бактериальных лизатов в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11): 26–8. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.26-28 / Germanova O.N. The value of bacterial lysates in the treatment and prevention of respiratory infections in children. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11): 26–8. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.26-28 [in Russian]
- Ботвиньева В.В., Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. и др. Респираторные заболевания: этиопатогенез, клиника, лечение, профилактика. *Руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит, 2002. / Botvineva V.V., Arefeva N.A., Aznabaeva L.F. i dr. *Respiratornyye zabolevaniia: etiopatogenez, klinika, lechenie, profilaktika. Rukovodstvo dlia vrachei*. Spb.: SpetsLit, 2002. [in Russian]
- Колосова Н.Г. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: рациональная этиотропная терапия. *РМЖ*. 2014; 3: 204. / Kolosova N.G. Ostrye respiratornyye infektsii u chasto boleushchikh detei: ratsional'naia etiotropnaia terapiia. *RMZh*. 2014; 3: 204. [in Russian]
- Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Штейнберг М.В. Профилактика респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей в возрасте от года до пяти лет. *Педиатрия*. 2006; 5: 72–6. / Kondyurina E.G., Elkina T.N., Shteinberg M.V. Profilaktika respiratornykh infektsii pri bronkhial'noi astme u detei v vozraste ot goda do piati let. *Pediatriia*. 2006; 5: 72–6. [in Russian]
- Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*. 2012; 91 (3): 76–82. / Geppe N.A. Aktualnost' problemy bronkhial'noi astmy u detei. *Pediatriya*. 2012; 91 (3): 76–82. [in Russian]
- Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (2): 133–8.
- Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов В.П. и др. Эпштейн–Барр вирус ассоциированные заболевания верхних отделов органов пищеварения. В кн.: *Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. М., 2004; с. 14–6. / Volynets G.V., Khavkin A.I., Filatov V.P. i dr. Epshtein–Barr virus assotsirovannyye zabolevaniia verkhnikh otdelov organov pishchevarenii. V kn.: *Materiialy XI Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii "Aktual'nyye problemy abdominal'noi patologii u detei"*. М., 2004; с. 14–6. [in Russian]
- Лындин А.А. Герпес-вирусная инфекция и ее роль в поражении почек. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2010; 6: 69–75. / Lyndin A.A. Gerpes-virusnaia infektsiia i ee rol' v porazhenii почек. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2010; 6: 69–75. [in Russian]
- Cohen Ji. EBV-RARF-1 protein is dispensable for B cell transformation in inhibited LINF Secretion from mononuclear cells. *J Virol* 1999; 73: 7613–32.
- Бурдина Л.В., Минаева Н.В. Рецидивирующие инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, их связь с аллергической патологией у дошкольников. *СПб.*, 2007. / Burdina L.V., Minaeva N.V. Retsidiviruiushchie infektsii, vyzvannyye virusom prostogo gerpesa, ikh sviaz' s allergicheskoi patologiei u doshkol'nikov. *SPb.*, 2007. [in Russian]
- Баранов А.А., Лобзин Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфек-

- цией. М., 2015: 8. / Baranov A.A., Lobzin Iu.V. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detiam s ostroi respiratornoi virusnoi infektsiei. М., 2015: 8. [in Russian]
30. McGavock H. Prescription-related illness – a scandalous pandemic. *J Eval Clin Pract* 2004; 10 (4): 491–7.
 31. Сычев Д., Отделенов В., Данилина К. и др. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача. *Врач*. 2013; 5: 5–9. / Sychev D., Otdelenov V., Danilina K. i dr. Mezhlekarstvennyye vzaimodeistviya i polipragmaziya v praktike vracha. *Vrach*. 2013; 5: 5–9. [in Russian]
 32. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 10–4. / Dvoretiskii L.I. Lechenie bol'nykh ostrymi respiratornymi zabolovaniyami: est' li alternativa polipragmazi? *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 10–4. [in Russian]
 33. Федоров А.М., Саломова С.Р. Полипрагмазия в педиатрии. *Педиатр. фармакология*. 2009; 6 (5): 107–9. / Fedorov A.M., Salomova S.R. Polipragmaziya v pediatrii. *Pediatr. farmakologiya*. 2009; 6 (5): 107–9. [in Russian]
 34. Белан Э.Б., Желтова А.А. Применение иммуномодуляторов в лечении заболеваний дыхательных путей. *Фарматека*. 2017; 4: 30–3. / Belan E.B., Zheltova A.A. Primenenie immunomodulyatorov v lechenii zabolovaniy dykhatel'nykh putei. *Farmateka*. 2017; 4: 30–3. [in Russian]
 35. Лядов Д.В. Совершенствование организации профилактических мероприятий по снижению заболеваемости в дошкольных учреждениях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. / Lyadov D.V. Sovershenstvovanie organizatsii profilakticheskikh meropriyatii po snizheniyu zabolvaemosti v doskol'nykh uchrezhdeniyakh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 2014. [in Russian]
 36. Караулов А.В. Применение ОМ-85 в остром периоде для лечения острых респираторных инфекций: иммунологические механизмы и обоснование. *Лечащий врач*. 2017; 11: 37–9. / Karaulov A.V. Primenenie OM-85 v ostrom periode dlia lecheniya ostryykh respiratornykh infektsii: immunologicheskie mekhanizmy i obosnovanie. *Lechashchii vrach*. 2017; 11: 37–9. [in Russian]
 37. Царев С.В., Хантов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме. *РМЖ*. 2009; 2: 136. / Tsarev S.V., Khaïtov M.R. Rol' respiratornykh virusov pri bronkhial'noi astme. *RMZh*. 2009; 2: 136. [in Russian]
 38. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *РМЖ*. 2014; 21: 1520. / Zaitseva S.V., Zaitseva O.V. Ostrye respiratornye infektsii u detei: etiopatogeneticheskie vozmozhnosti sovremennoi terapii. *RMZh*. 2014; 21: 1520. [in Russian]
 39. Савенкова М.С. Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов. *Педиатрия*. 2012; 91: 6: 70–7. / Savenkova M.S. Lechenie virusnykh infektsii: problema vybora effektivnykh protivovirusnykh preparatov. *Pediatriia*. 2012; 91: 6: 70–7. [in Russian]
 40. Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. / Afanaseva O.I. Klinika, immunopatogenez i protivovirusnaia terapiia sovremennoogo gripa u detei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2012. [in Russian]
 41. 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, immunokorreksiya v terapii i vaktinoprofilaktike. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2015. [in Russian]
 42. 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]
 43. 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 vospaleniya dykhatel'nykh putei u detei: osobennosti immunnogo otveta, persistentsiia virusov, differentsial'naiya diagnostika, podkhody k lecheniyu i profilaktike. Pod red. M.G.Romantsova. Krasnodar: Prosveshchenie-Yug, 2012. [in Russian]
 44. 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 zabolovaniy. Rukovodstvo dlia vrachei. Le-karstva i pishchevye dobavki. М., 2004. [in Russian]
 45. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Ershov F.I., Romantsov M.G. Lekarstvennyye sredstva, primenyaemye pri virusnykh zabolovaniyakh. Rukovodstvo dlia vrachei. М.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
 46. Карпухина Е.П., Никитин А.В. Клиническая эффективность Изопринозина при острых респираторных вирусных инфекциях у больных бронхиальной астмой. *Вестн. новых медицинских технологий*. 2010; XVII (2): 150–1. / Karpukhina E.P., Nikitin A.V. Klinicheskaia effektivnost' Izoprinozina pri ostryykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u bol'nykh bronkhial'noi astmoi. *Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2010; XVII (2): 150–1. [in Russian]
 47. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра. *Справ. практ. врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.* / Ershov F.I., Romantsov M.G., Melnikova I.Yu. Antivirusnyye preparaty v praktike pediatri. *Sprav. prakt. vracha. М.: GEOTAR-Media, 2013.* [in Russian]
 48. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.: ПромоушнМикс, 2011. / Shvarts G.Ia., Prilepskaia V.N., Mynbaev O.A. Izoprinozin v lechenii papillomavirusnoi infektsii v ginekologicheskoi praktike. М.: PromoushnMiks, 2011. [in Russian]
 49. Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of isoprinosine. *Can J Microbiol* 1972; 18 (9): 1463–70.
 50. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017; 4: 52–5. / Savenkova M.S., Balakireva G.M., Rumiyanseva I.G. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017; 4: 52–5. [in Russian]
 51. Stenzel T, Tykaowski B, Smaiek M et al. 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.
 52. Petrova M, Jelev D, Ivanova A, Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30 (4): 223–8.
 53. 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. *Педиатр. фармакология*. 2010; 7 (3): 58–65. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sedova M.S. i dr. Kliniko-immunologicheskaiya effektivnost' primeniia inozina pranobeks pri ostryykh respiratornykh infektsiyakh u detei s atopicheskoi bronkhial'noi astmoi. *Pediatr. farmakologiya*. 2010; 7 (3): 58–65. [in Russian]
 54. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто 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 boleiushchikh detei. *Detskie infektsii*. 2008; 4: 35–41. [in Russian]
 55. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. *Справочник поликлинического врача*. 2010; 9: 7–14. / Eliseeva M.Yu., Tsarev V.N., Masikhi K.N. i dr. Effektivnost' vspomogatel'noi immunoterapii u patsientov s immunodefitsitom i chasto boleiushchikh detei. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2010; 9: 7–14. [in Russian]
 56. Булгакова В.А. Оптимизация этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей как способ снижения медикаментозной нагрузки. *Вопр. практ. педиатрии*. 2014; 9 (5): 26–34. / Bulgakova V.A. Optimizatsiia etiotropnoi terapii ORVI i gripa u detei kak sposob snizheniia medikamentoznoi nagruzki. *Vopr. prakt. pediatrii*. 2014; 9 (5): 26–34. [in Russian]
 57. Краснов В.В., Кулова А.А., Кулова Е.А. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций. *Врач*. 2007; 12: 68–70. / Krasnov V.V., Kulova A.A., Kulova E.A. i dr. Reabilitatsiia v zakrytykh detskikh uchrezhdeniyakh chasto boleiushchikh detei s markerami aktivnosti gerpeticheskikh infektsii. *Vrach*. 2007; 12: 68–70. [in Russian]
 58. Ключников С.О. Полипрагмазия: пути решения проблемы. *Детские инфекции*. 2014; 4: 36–41. / Kliuchnikov S.O. Polipragmaziya: puti resheniia problemy. *Detskie infektsii*. 2014; 4: 36–41. [in Russian]
 59. Старостина Л.С. Острая респираторная вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017; 3: 59–64. / Starostina L.S. Acute respiratory viral infection in children with bronchial asthma. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017; 3: 59–64. [in Russian]
 60. Чудакова Т.К., Романовская А.В., Михайлова Е.В. и др. Выбор этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопр. практ. педиатрии*. 2015; 10 (5): 77–83. / Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Mikhailova E.V. i dr. Vybore etiotropnoi terapii ostryykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. *Vopr. prakt. pediatrii*. 2015; 10 (5): 77–83. [in Russian]
 61. Чудакова Т.К., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. Эффективность противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей. *Вопр. практ. педиатрии*. 2015; 10 (1): 58–64. / Chudakova T.K., Mikhailova E.V., Shvedova N.M. Effektivnost' protivovirusnoi terapii ostryykh respiratornykh virusnykh infektsii u chasto boleiushchikh detei. *Vopr. prakt. pediatrii*. 2015; 10 (1): 58–64. [in Russian]
 62. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпес-вирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб., 2006. / Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpes-virusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlia vrachei. SPb., 2006. [in Russian]
 63. Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин. / *Instruktsiya po meditsinskomu primeniyu preparata Izoprinozin*. [in Russian]
 64. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Эффективность молекулы инозина пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 4: 26–32. / Osidak L.V., Obratsova E.V. Effektivnost' molekuly inozina pranobeks v terapevticheskoi i pediatricheskoi praktike. *Epidemiologia i infektsionnyye bolezni*. 2012; 4: 26–32. [in Russian]
 65. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Острые респираторные инфекции у детей: проблема полипрагмазии. *Мед. совет*. 2016; 16: 64–7. / Mizernitskii Yu.L., Mel'nikova I.M. Ostrye respiratornye infektsii u detei: problema polipragmazi. *Med. sovet*. 2016; 16: 64–7. [in Russian]

Сведения об авторе

Косенко Ирина Максимовна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: ikos2511@yandex.ru