



Козловский А.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Коморбидность ОРВИ и бронхиальной астмы у детей: особенности профилактики и лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.02.2025

Принята: 14.03.2025

Контакты: almark@tut.by

Резюме

Статья посвящена проблеме коморбидности острых респираторных вирусных инфекций и бронхиальной астмы у детей. Бронхообструктивный синдром на фоне респираторной инфекции у детей раннего возраста существенно повышает риск развития бронхиальной астмы в дальнейшем. Представлены данные медицинской литературы, указывающие на клиническую эффективность и безопасность терапии и профилактики ОРВИ, в том числе у пациентов с бронхиальной астмой, противовирусными препаратами (Гроприносин (инозин пранобекс)) и ингибиторами антилейкотриеновых рецепторов (Синглон (монтелукаст)).

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, бронхиальная астма, коморбидность, лечение, профилактика

Kozlovsky A.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Comorbidity of Acute Respiratory Viral Infections and Bronchial Asthma in Children: Features of Prevention and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.02.2025

Accepted: 14.03.2025

Contacts: almark@tut.by

Abstract

The article is devoted to the problem of comorbidity of acute respiratory viral infections and bronchial asthma in children. Bronchoobstructive syndrome on the background of respiratory infection in young children significantly increases the risk of developing bronchial asthma in the future. The article presents data from the medical literature indicating the clinical efficacy and safety of ARVI therapy and prevention, including in patients with bronchial asthma, antiviral drugs (Groprinosin (inosine pranobex)) and antileukotriene receptor inhibitors (Singlon (montelukast)).

Keywords: children, acute respiratory infections, bronchial asthma, comorbidity, treatment, prevention

В последние десятилетия практикующие врачи все чаще стали сталкиваться с коморбидностью – сочетанием двух и более заболеваний, которые могут быть связаны или не связаны между собой патогенетически. Для педиатров особенно актуальным стало сочетание острых респираторных инфекций (ОРИ) и atopических заболеваний.

Острые и рецидивирующие респираторные вирусные инфекции представляют собой значимую проблему общественного здравоохранения во всем мире в связи с их высокой распространенностью. Данная нозология чаще всего отмечается у детей всех возрастов, особенно в первые годы жизни [1, 2]. Так, в 2023 году в России было зафиксировано 34,7 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей, показатель заболеваемости – 23 646,83 на 100 тыс. всего населения страны, что превышает среднескользящий показатель заболеваемости на 13,6% (среднескользящий показатель – 20 810,16 на 100 тыс. населения). При этом заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) среди детского населения составила 64 213,01 на 100 тыс. населения, наиболее высокие показатели зарегистрированы в возрастной группе до двух лет (94 422,7 на 100 тыс. населения) [3].

В структуре первичной заболеваемости детского населения (0–14 лет) Гомельской области (Республика Беларусь) в 2023 году наибольший удельный вес составляли болезни органов дыхания – 74,7%, среди которых 95,6% – острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей. За десятилетний период (2014–2023 гг.) заболеваемость болезнями органов дыхания увеличилась на 9,9%: в 2014 году – 1228,3‰, в 2023 году – 1349,4‰ [4].

Наряду с высокой распространенностью респираторных инфекций отмечается значительный рост численности пациентов с бронхиальной астмой во всем мире, особенно за последние десятилетия. По эпидемиологическим данным ВОЗ, в мире бронхиальная астма диагностирована у 360 млн человек, а в ближайшие годы это количество может увеличиться до 400 млн [5]. По данным Mthembu N. и соавт. (2021), бронхиальной астмой во всем мире страдают около 6,2 миллиона детей в возрасте до 18 лет [6]. Стремительно увеличивается и количество детей раннего возраста с atopическими заболеваниями [7, 8]. Согласно эпидемиологическому проекту ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), направленному на изучение аллергических заболеваний в странах Западной и Восточной Европы, распространенность бронхиальной астмы среди детей 6–14 лет в разных странах варьирует от 4,1 до 32,1% и ее показатели ежегодно увеличиваются [9, 10]. В различных регионах России распространенность аллергических заболеваний варьирует от 3,3 до 35% и в среднем составляет 16,5% [11]. За 25-летний период в Гродненской области (Республика Беларусь) показатель общей заболеваемости бронхиальной астмой детей 0–14 лет вырос на 37,1%: в 1999 году – 423,1, в 2023 году – 580,1 на 100 000 детского населения соответствующего возраста [12]. Бронхиальная астма как одно из распространенных хронических заболеваний органов дыхания в детской популяции является наиболее частой причиной госпитализаций среди детей в возрасте до 15 лет [13].

ОРВИ и бронхиальная астма относятся к коморбидным заболеваниям, связанным некоторыми звеньями патогенеза [14, 15]. Для современного здравоохранения проблема такой коморбидности важна в связи с ее ростом в различных возрастных группах населения из-за изменения социально-экономических условий, образа жизни, расширения диагностических возможностей и др. По результатам систематического обзора и метаанализа исследований, проведенных за период с 1992 по 2017 г., глобальная совокупная распространенность коморбидности составила 33,1% [16].

В Республике Беларусь первичная медицинская помощь детям с хроническими неинфекционными заболеваниями оказывается в организациях здравоохранения по месту жительства или пребывания по территориально-участковому принципу врачами-педиатрами участковыми или врачами общей практики при взаимодействии с врачами-специалистами, что предполагает формирование междисциплинарного подхода при оказании медицинской помощи и ведении пациентов, в том числе с учетом наличия у них коморбидных заболеваний [17]. Основные критерии оценки результативности ведения коморбидных пациентов регламентированы постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь и включают: клинические параметры (отсутствие ухудшения и контролируемого объективного состояния органов и систем организма пациента в оцениваемый период, осложнений, вызванных взаимным влиянием коморбидной патологии, в том числе острых состояний; отсутствие повторных госпитализаций по основной и сопутствующей патологии; смерть пациента) и социально-экономические параметры (сроки выхода на инвалидность и ее тяжесть за время контролируемого наблюдения; сроки и результат реабилитационных мероприятий; отсутствие обоснованных жалоб пациента и/или его родственников на процесс оказания медицинской помощи) [18].

ОРВИ и бронхиальная астма у детей сочетаются часто. От 40 до 80% обострений бронхиальной астмы вызваны респираторными вирусами: риновирусами (около 30% случаев) [19], вирусами гриппа А, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом, метапневмовирусом человека [20]. У некоторых пациентов дебют астмы возникает непосредственно в период ОРВИ или ассоциирован с ранее перенесенными респираторными вирусными инфекциями, в том числе хламидийной или микоплазменной, особенно при отягощенном аллергологическом анамнезе [21, 22]. В целом острая вирусная инфекция дыхательных путей является мощным триггером первых проявлений бронхиальной астмы у детей [23]. По мнению S. Kenmore с соавт. (2022), независимо от вируса-возбудителя и сопутствующих факторов ОРВИ у детей младше 2 лет связана с повышенным последующим риском развития бронхиальной астмы [24].

Проведенные исследования свидетельствуют о способности некоторых респираторных вирусов сдвигать баланс иммунной системы человека в сторону Th2-ответа, что может стать одним из факторов риска развития и/или обострения бронхиальной астмы. Чаще всего этот феномен отмечается у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями (более 6 раз в год) при инфицировании риновирусами и респираторно-синцитиальными вирусами [25, 26].

Неоспоримые доказательства значимости наследственной отягощенности в формировании бронхиальной астмы были получены в XX веке в результате многочисленных клинко-генеалогических, популяционно-статистических и близнецовых

исследований [27, 28]. Наследственная предрасположенность к развитию бронхиальной астмы у детей определяется как взаимодействием генов между собой, так и их связью с экзогенными факторами (аллергены, респираторные инфекции, курение, физическая нагрузка и др.), что в конечном итоге формирует фенотипические и эндотипические особенности заболевания [29, 30]. Роль ОРВИ в патогенезе бронхиальной астмы многогранна и является ключевым фактором, определяющим фенотипическую реализацию патологии и влияющим на ее течение и исход. Несмотря на установленную взаимосвязь ОРВИ и бронхиальной астмы, патогенетические механизмы еще недостаточно изучены [31].

Воспалительный процесс при ОРВИ активизирует каскад иммунологических реакций, в результате которых провоспалительные агенты (лейкотриены (LT), гистамин и т. д.) вызывают повышение сосудистой проницаемости, отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию вязкой слизи, развитие бронхоспазма. К основным медиаторам воспаления при вирусиндуцированном обострении бронхиальной астмы относятся цистеиниловые лейкотриены, повреждающие эффекты которых очень разнообразны:

- увеличивают секрецию слизи и подавляют ее клиренс;
- усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток;
- увеличивают выработку катионных белков эозинофилов, поражающих эпителиальные клетки;
- повышают проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз больше, чем гистамин;
- LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 обладают мощным и продолжительным бронхоконстрикторным действием;
- стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, способствуя развитию субэпителиального фиброза.

Рецидивирующее воспаление слизистой оболочки дыхательных путей приводит к патологическому изменению структуры и пространственной ориентации ресничек мерцательного эпителия. Секрет становится более вязким, что наряду с несовершенным кашлевым рефлексом у детей раннего возраста нарушает мукоцилиарный клиренс, способствует гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии эпителия и хронизации воспаления [32].

В формировании эозинофильного воспаления ключевую роль играют Т-хелперы II типа (Th2) и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа – ILC2. Их гиперпродукция усиливает высвобождение провоспалительных цитокинов интерлейкинов (IL) – IL-4, IL-5 и IL-13, которые являются основными регуляторами воспаления. При попадании вируса на эпителиальные клетки бронхов происходит генерация хемокинов, привлекающих Th2-клетки в респираторный тракт, что приводит к гиперпродукции IL-4, IL-5, IL-13 с привлечением эозинофилов, тем самым стимулируя тимический стромальный лимфопоэтин и IL-25, IL-33. Одним из основных патогенетических механизмов, способствующих обострению бронхиальной астмы у детей на фоне ОРВИ, является выработка IgE на вирусные антигены [33].

Плазмоцитоподобные дендритные клетки (pDCs) в дыхательных путях специализируются на продукции интерферона I типа в ответ на вирусную инфекцию или другие патогены и принимают участие в регуляции воспалительных и иммунных ответов [34]. При формировании аллергического воспаления pDCs активно экспрессируют на поверхности тучных клеток и базофилов высокоаффинные рецепторы для IgE (FcεRI),

вызывая снижение продукции интерферонов и последующее увеличение вирусной репликации, что может способствовать более тяжелому течению вирусной инфекции с проявлениями бронхиальной обструкции или обострению бронхиальной астмы [35, 36].

Нарушение мукоцилиарного транспорта и повышение проницаемости респираторного эпителия создают условия для проникновения аллергенов, эндотоксинов, увеличивают чувствительность ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов, что создает благоприятные условия для бактериального инфицирования. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, пневмококк (*S. pneumoniae*) является наиболее частым бактериальным патогеном, колонизирующим нижние отделы дыхательных путей [31]. М.И. Смирнова с соавт. (2024) также указывают на высокий риск присоединения бактериальной флоры (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*) и развития пневмонии у пациентов с бронхиальной астмой и ОРВИ [37].

По мнению Л.С. Старостиной (2017), вирусная инфекция может рассматриваться как самостоятельная причина формирования атопии на фоне наследственной предрасположенности. Она способна вызывать заболевания в разных нозологических формах, в зависимости от места внедрения, дозы инфицирующего агента, степени предрасположенности (см. таблицу) [38].

Большое значение при формировании бронхиальной астмы у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями имеет рост распространенности ранней сенсibilизации к различным аллергенам. Значимую роль играет фактор повышения выживаемости глубоко недоношенных детей, у которых отмечается высокая частота бронхолегочной дисплазии и связанных с ней последующих заболеваний дыхательной системы [39, 40].

Предрасположенность к рецидивирующим инфекциям дыхательных путей может быть обусловлена нарушением состава нормальной микробиоты респираторного тракта под воздействием инфекционных агентов, что ведет к избыточной антигенной стимуляции и дезадаптации MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) – лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой и являющейся структурной основой местного иммунитета [41].

ОРВИ у детей раннего возраста часто сопровождаются сухими свистящими хрипами и экспираторной одышкой. По данным Н.А. Геппе с соавт. (2019), указанные проявления инфекции хотя бы один раз в жизни встречаются не менее чем у 50% детей,

Острые респираторные вирусные инфекции и обострение бронхиальной астмы Acute respiratory viral infections and exacerbation of bronchial asthma

Тип вируса	Ринофарингит	Бронхиолит	Обострение бронхиальной астмы
Риновирус	+++	+	+++
Коронавирус	++	–	++
Грипп	+	–	+
Парагрипп	+	+	+
Респираторно-синцитиальный вирус	+	+++	+
Аденовирус	+	+	+

а рецидивирующее течение бронхиальной обструкции характерно для 25% детей [32]. Существенная доля эпизодов бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ у детей до 5 лет обусловлена анатомо-физиологическими особенностями строения дыхательных путей, но может быть и ранним проявлением бронхиальной астмы [42].

В связи с высокой распространенностью и разнообразием причин бронхиальной обструкции в педиатрической практике часто возникают затруднения в правильной трактовке данного состояния, особенно при рецидивирующем его течении. Основные трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы, особенно при первых их проявлениях у детей раннего возраста, что связано в основном со схожими клиническими проявлениями.

Несмотря на существенный прогресс в изучении бронхиальной астмы, во всем мире сохраняется гиподиагностика данного заболевания у детей раннего возраста [43, 44]. Диагностика заболевания запаздывает на несколько лет, пациенты не получают адекватную базисную терапию, что снижает качество жизни и может приводить к росту инвалидизации [45].

Лечение ОРВИ у детей, в том числе у пациентов с бронхиальной астмой, необходимо начинать как можно раньше, от момента появления первых симптомов заболевания (оптимально в течение 48 часов). Этиотропная терапия ОРВИ зависит от возбудителя инфекции, тяжести состояния, выраженности клинических симптомов и сопутствующих заболеваний. При выборе противовирусного препарата необходимо отдавать предпочтение наиболее эффективным лекарственным средствам, обладающим не только широким спектром противовирусной активности в отношении возбудителей, но и иммуномодулирующим действием и имеющим наименьшее количество побочных эффектов. К таким препаратам можно отнести Гроприносин (инозин пранобекс) [46]. Противовирусное действие препарата обусловлено подавлением репликации ДНК- и РНК-содержащих вирусов путем связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, что приводит к нарушению синтеза вирусных белков и снижению виремии [47]. Ряд исследователей отмечает сокращение длительности, значительное снижение тяжести инфекционного процесса и осложнений респираторных вирусных инфекций при назначении этиотропной (противовирусной) терапии на ранних сроках от начала заболевания [2, 48–50]. Максимальный эффект от противовирусной терапии ОРВИ отмечается в случаях, когда лечение было начато не позднее 48 часов от начала заболевания. Однако при развитии осложнений, тяжелом или затяжном течении заболевания нередко сохраняется активность вирусов, что обуславливает необходимость назначения противовирусной терапии и на более поздних сроках [51, 52]. При острых респираторных инфекциях вирусной этиологии назначается Гроприносин (инозин пранобекс) детям с одного года из расчета 50 мг/кг массы тела внутрь в 3–4 приема.

Предупредить развитие воспалительной реакции при ОРВИ, обусловленной лейкотриенами, можно либо заблокировав лейкотриеновые рецепторы, либо изначально снизив их продукцию. В настоящее время в клинической практике широкое распространение получил Синглон (монтелукаст), который блокирует все повреждающие эффекты лейкотриенов: предотвращает бронхоспазм, дает бронхорасширяющий эффект, уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы, включая

кашель, улучшает функцию легких, уменьшает гиперреактивность и выраженность воспаления в дыхательных путях, снижает частоту обострений бронхиальной астмы и интенсивность кашлевого синдрома [53, 54]. Данный препарат может применяться не только для терапии вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы, но и для базисной терапии астмы. Доказана эффективность монтелукаста в лечении рецидивирующего бронхита [55], хронического кашля [56, 57]. По данным А.И. Марковской с соавт. (2020), у дошкольников с риском формирования бронхиальной астмы пролонгированный курс лечения (3 месяца) блокатором лейкотриеновых рецепторов снижает в 1,8 раза продолжительность респираторных инфекций, в 3,7 раза уменьшает реакцию бронхов на воздействие неспецифических раздражителей и частоту возникновения бронхообструктивного синдрома по сравнению с пациентами, не получавшими курсовую противовоспалительную терапию [58]. В Беларуси Синглон зарегистрирован в форме жевательной таблетки 4 мг (1 раз в сутки для детей 2–5 лет) и в форме таблетки, покрытой оболочкой, 5 мг (для детей 6–14 лет) и 10 мг (для детей 15 лет и старше).

Одна из распространенных ошибок при лечении пациентов с ОРВИ – необоснованное назначение антибактериальной терапии на ранних сроках заболевания. Антибактериальные препараты подавляют микробиом, способствуя угнетению иммунного ответа, возникновению нарушений пищеварения и дисэлектролитных изменений при развитии антибиотик-ассоциированной диареи [59, 60]. Назначение антибактериальной терапии показано только при ОРИ бактериальной этиологии, появлении бактериальных осложнений при ОРВИ и при высоком риске присоединения бактериальной микрофлоры при вирусной инфекции [15].

К основным принципам профилактики ОРВИ у пациентов с коморбидной бронхиальной астмой относятся: формирование санитарно-гигиенических и противоэпидемических навыков, повышение неспецифической резистентности организма, вакцинопрофилактика респираторных инфекций (гриппа, COVID-19, респираторно-синциальной инфекции); профилактика противовирусными препаратами, соблюдение регулярной базисной терапии бронхиальной астмы [15, 46]. Инозин пранобекс (Гроприносин) относится к лекарственным средствам, рекомендуемым для профилактики ОРВИ, так как доказал свою эффективность и безопасность в профилактике широкого спектра вирусных инфекционных заболеваний [2, 50, 61]. Препарат назначается из расчета 50 мг/кг/сут в 3–4 приема на протяжении 21 дня или 3 курса по 7–10 дней с такими же интервалами [62].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции тесно связаны с бронхиальной астмой. У детей раннего возраста они способствуют возникновению астмы и являются причиной частых обострений заболевания. Дети с отягощенным аллергологическим анамнезом и высоким риском развития бронхиальной астмы или с наличием данного заболевания больше подвержены заражению респираторными вирусными инфекциями. ОРВИ существенно снижают эффективность базисной противовоспалительной терапии, предрасполагают к обострениям бронхиальной астмы, утяжеляют ее течение, ухудшают прогноз болезни, поэтому вопросы профилактики и своевременного лечения респираторных вирусных инфекций всегда должны быть в центре внимания педиатров.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Geppе N., Meleshkina A., Chebysheva S., Velikoretskaya M. Priorities in Management of Children with Bronchial Obstruction Associated with Acute Respiratory Viral Infection: What's New? *Doctor.Ru*. 2021;20(3):6–10. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-6-10 (in Russian)
2. Kozlovsky A. Recurrent respiratory infections in children. *Meditsinskie novosti*. 2018;5:52–59. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_35174049_59302194.pdf (in Russian)
3. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. 2024:364. Available at: https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779 (in Russian)
4. *Bulletin «Public health and the environment of the Gomel region: achieving the Sustainable Development Goals»*. Gomel. 2023:123. Available at: <https://гомельоблсанэпид.бел/wp-content/uploads/2024/10/zdorove-i-okruzhayushhaya-sreda-czur-v-gomelskoj-oblasti.pdf> (in Russian)
5. Rothe T., Spagnolo P., Bridevaux P.O., et al. Diagnosis and management of asthma – the Swiss guidelines. *Respiration*. 2018;95(5):364–380. doi: 10.1159/000486797
6. Mthembu N., Ikwegbue P., Brombacher F., Hadebe S. Respiratory Viral and Bacterial Factors That Influence Early Childhood Asthma. *Front Allergy*. 2021;2:692841. doi: 10.3389/falgy.2021.692841
7. Zaytseva O., Lokshina E., Zaytseva S., et al. Virus-induced asthma in children: value of the interferon system. *Pediatrics*. 2017;96(2):99–105. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusindutsirovannaya-bronhialnaya-astma-u-detey-znachenie-sistemy-interferona> (in Russian)
8. Zablotsky B., Black L.J., Akinbami L.J. *Diagnosed allergic conditions in children aged 0–17 years: United States, 2021*. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/123250>
9. Ren H.L., Sun J.L., Liu G. Comorbidity and multimorbidity for allergic diseases. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2022;56(6):735–739. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20220312-00229 (in Chinese)
10. Shabelnikova E. On the problem of the relationship between viral infectious diseases and allergies in children. *Pediatrician's practice*. 2016;3:16–19. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_26193999_28688790.pdf (in Russian)
11. Ryazantsev S., Goncharov O. Allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;20:76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-76-79 (in Russian)
12. Khokha R., Paramonova N., Tyulkina Zh. Bronchial asthma in children of the Grodno region. Prevalence, incidence, long-term epidemiological trends dynamics. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(4):319–325. doi: 10.25298/2221-8785-2024-22-4-319-325 (in Russian)
13. Mazur M., Czarnobilska M., Dyga W., Czarnobilska E. Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration. *J. Clin. Med*. 2022;11:2188. doi: 10.3390/jcm11082188
14. Krasilnikova S., Eliseeva T., Popov K., et al. Multimorbidity of upper respiratory tract pathology in children with bronchial asthma. *Pediatrics*. 2018;97(2):19–26. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-19-26 (in Russian)
15. Drapkina O., Avdeev S., Budnevsky A., et al. Multimorbidity in asthma. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(1):84–89. doi: 10.17116/profmed20242701184 (in Russian)
16. Nguyen H., Manolova G., Daskalopoulou C., et al. Prevalence of multimorbidity in community settings: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Comorb*. 2019 Aug 22;9:2235042X19870934. doi: 10.1177/2235042X19870934
17. *On healthcare: The Law of the Republic of Belarus* (electronic resource). Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435> (accessed 03 February 2025). (in Russian)
18. *On the assessment of the quality of medical care and medical examinations, examination of the quality of medical care: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus* (electronic resource). Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/ностаювление_M3_2021_55.pdf (accessed 03 February 2025). (in Russian)
19. Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G., et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66(4):458–468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x
20. Eklöf J., Sørensen R., Ingebrigtsen T.S., et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):227–234. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.011
21. Leshchenko I., Esaulova N., Glushkova T., Skornyakov S. Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023;95(3):203–209. doi: 10.26442/0040-3660.2023.03.202072 (in Russian)
22. Schwarze J., Openshaw P., Jha A., et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma – A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy*. 2018;73(6):1151–1181. doi: 10.1111/all.13333
23. Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W. et al. Viral infections and wheezing asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin. Transl. Allergy*. 2020;10:17. doi: 10.1186/s13601-020-00322-1
24. Kenmoe S., Atenguena Okobalemba E., Takuissu G.R., et al. Association between early viral lower respiratory tract infections and subsequent asthma development. *World J Crit Care Med*. 2022;11(4):298–310. doi: 10.5492/wjccm.v11.i4.298
25. Nur Husna S.M., Siti Sarah C.O., Tan H.T. et al. Reduced occludin and claudin-7 expression is associated with urban locations and exposure to second-hand smoke in allergic rhinitis patients. *Sci. Rep*. 2021;11(1):1245. doi: 10.1038/s41598-020-79208-y
26. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018;141(3):951–963.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.039
27. Holloway J.W., Yang I.A., Holgate S.T. Genetics of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S81–94. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.071
28. Schoettler N., Rodriguez E., Weidinger S., Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2019;144(6):1495–1506. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.023
29. Yang I.V., Lozupone C.A., Schwartz D.A. The environment, epigenome, and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017;140(1):14–23. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.011
30. Fayzullina R.M., Gafurova R.R., Chernyshova A.E., et al. Respiratory viral infections as a unified trigger of bronchial asthma exacerbation in children and adolescents (literature review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;90:160–169. doi: 10.36604/1998-5029-2023-90-160-169 (in Russian)
31. Li L., Cheng Y., Tu X., et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):94. doi: 10.1186/s13223-020-00492-4
32. Geppе N., Kolosova N., Kondyurina E., et al. Using Inhaled Corticosteroids in Children with Bronchial Obstruction and Respiratory Viral Infections. *Doctor.Ru*. 2019;9(164):13–18. doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18 (in Russian)

33. Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res.* 2018;19(1):113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
34. Khodzhibekov R., Khokhlova O., Reizis A., Kozhevnikova G. Plasmacytoid dendritic cells and their role in the immunopathogenesis of viral infections for example hepatitis B. *Journal Infectology.* 2019;11(2):14–19. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-14-19 (in Russian)
35. Cheung D.S., Grayson M.H. Role of viruses in the development of atopic disease in pediatric patients. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(6):613–620. doi: 10.1007/s11882-012-0295-y
36. Nenasheva N. The role of respiratory viruses in the development of bronchial asthma and its exacerbations: possible ways of therapeutic intervention. *Effective pharmacotherapy.* 2016;6:64–77. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_26010216_11268594.pdf (in Russian)
37. Smirnova M., Antipushina D., Kontseva A., Drapkina O. Analytical review of respiratory infections role in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Part 1. Characteristics of respiratory infections and their long-term consequences. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2024;27(1):90–96. doi: 10.17116/profmed20242701190 (in Russian)
38. Starostina L. Acute respiratory viral infection in children with bronchial asthma. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2017;3:59–64. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostraya-respiratornaya-virusnaya-infektsiya-u-detey-s-bronhialnoy-astmoy> (in Russian)
39. Cutrera R., Baraldi E., Indinnimeo L. et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital. J. Pediatr.* 2017;43(1):31. doi: 10.1186/s13052-017-0348-x
40. Mizernitskiy Yu., Melnikova I. Modern therapy of acute respiratory viral infections and influenza in children: how to resist polypharmacy? *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018;3:69–73. doi: 10.26442/2413-8460_2018.3.69-73 (in Russian)
41. Kanner E., Gorelov A., Pechkurov D. et al. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Medical Council.* 2019;11:100–107. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-100-107 (in Russian)
42. Tang H.H.F., Teo S.M., Belgrave D.C.M. et al. Trajectories of childhood immune development and respiratory health relevant to asthma and allergy. *Elife.* 2018;7:e35856. doi: 10.7554/eLife.35856
43. Ovsyannikov D. Challenges and errors in the diagnosis and treatment of asthma in children. *Medical Council.* 2017;1:100–106. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-100-106 (in Russian)
44. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention.* Available at: <http://www.ginasthma.com>. (accessed 03 February 2025).
45. Rybakova O., Fedorov I. Diagnosing Asthma in Young Children. *Doctor.Ru.* 2019;9(164):43–45. doi: 10.31550/1727- 2378-2019-164-9-43-45 (in Russian)
46. Kozlovsky A. Acute Respiratory Viral Infections in Outpatient Pediatric Practice. *Pediatrics Eastern Europe.* 2024;12(1):152–168. doi: 10.34883/PI.2024.12.1.014 (in Russian)
47. Savenkova M., Afanaseva A., Balakirev G. et al. Clinical experience in the treatment of diseases of the respiratory tract with Groprinosin (inosine pranobex) in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018;4:32–36. doi: 10.26442/24138460.2018.4.180112 (in Russian)
48. Reviakina V., Astafeva N., Geppé N., Kaliuzhin O. Updated PRIMA consensus document to assist the practicing physician. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;2:109–112. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200992 (in Russian)
49. Chudakova T., Mikhailova E., Levin D. et al. Inosine pranobex in etiologic therapy of acute respiratory viral infections in frequently ill children. *Questions of practical pediatrics.* 2016;11(5):62–65. doi: 10.20953/1817-7646-2016-5-62-65 (in Russian)
50. Serhiyenka E. Application Groprinosin in pediatric practice: a review of the literature. *Meditsinskie novosti.* 2016;9:37–40. Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7757> (in Russian)
51. Wiegand J.A., Torgersen C., Bloechlinger S., et al. Influenza A(H1N1) infection and severe cardiac dysfunction in adults: A case series. *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123(3–4):120–123. doi: 10.1007/s00508-010-1520-0
52. Tseng G.S., Hsieh C.Y., Hsu C.T., et al. Myopericarditis and exertional rhabdomyolysis following an influenza A (H3N2) infection. *BMC Infect Dis.* 2013;13:283. doi: 10.1186/1471-2334-13-283
53. Mizernitskiy Yu. Antileukotriene drugs in modern therapy of bronchial asthma in children. *Meditsinskiy sovet.* 2020;1:134–138. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-134-138 (in Russian)
54. Mizernitskiy Yu., Sulajmanov Sh. Antileukotriene drugs in modern pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2019;64(4):128–132. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-128-132 (in Russian)
55. Bao W., Liu P., Qiu Z., et al. Efficacy of add-on montelukast in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: the additive effect on airway inflammation, cough and life quality. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(1):39–45. doi: 10.4103/0366-6999.147805
56. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019
57. Mincheva R., Kralimarkova T., Rasheva M., et al. A real-life observational pilot study to evaluate the effects of two-week treatment with montelukast in patients with chronic cough. *Cough.* 2014;10:2–8. doi: 10.1186/1745-9974-10-2 (in Russian)
58. Markovskaya A., Gaymolenko I., Potapova N. Montelukast preventive use in children at the risk of bronchial asthma development. *Siberian Medical Review.* 2020;4:49–55. doi: 10.20333/2500136-2020-4-49-55 (in Russian)
59. Ruzhentsova T., Ploskireva A., Aleshina N., et al. Increasing treatment efficacy in children with acute respiratory viral infections. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2019;17(2):46–52. doi: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52 (in Russian)
60. Stoma I., Yushchuk N. Human microbiome at the junction of Infectology and other branches of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on the pathogenesis of diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2019;8(3):78–84. doi: 10.24411/2305-3496-2019-13012 (in Russian)
61. Isakov V., Isakov D., Arkhipova E. Perspectives for virus respiratory infections therapy. *Bulletin of the Novgorod State University.* 2018;6(112):19–23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-terapii-virusnyh-respiratornyh-zabolevaniy/viewer> (in Russian)
62. Kozlovsky A. An Integrated Approach to the Medical Rehabilitation of Children with Recurrent Respiratory Tract Infections. *Pediatrics Eastern Europe.* 2024;12(4):652–660. doi: 10.34883/PI.2024.12.4.013 (in Russian)