



Козловский А.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Комплексный подход к медицинской реабилитации детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования: Козловский А.А. Комплексный подход к медицинской реабилитации детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(4):652–660. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.013>

Подана: 18.11.2024

Принята: 10.12.2024

Контакты: almark@tut.by

Резюме

В статье изложены современные взгляды на проблему медицинской реабилитации детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Рассмотрены распространенность нозологии, факторы риска, предрасполагающие к развитию частых острых респираторных инфекций у детей. Представлена заболеваемость детей Гомельской области острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Описаны современные подходы к комплексной реабилитации детей с рекуррентными инфекциями дыхательных путей. Представлены международные и отечественные данные о клинической эффективности инозина пранобекса (Гроприносин) в профилактике рецидивов у пациентов с инфекциями респираторного тракта. Низкая токсичность препарата, возможность его применения у детей с одного года, отсутствие побочных эффектов позволяют широко рекомендовать инозин пранобекс, обладающий противовирусной и иммуностимулирующей активностью, для применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, острые респираторные инфекции, лечение, медицинская реабилитация

Alexandr A. Kozlovsky
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

An Integrated Approach to the Medical Rehabilitation of Children with Recurrent Respiratory Tract Infections

Conflict of interest: nothing to declare.

For citation: Kozlovsky A. An Integrated Approach to the Medical Rehabilitation of Children with Recurrent Respiratory Tract Infections. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(4):652–660. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.4.013> (In Russ.)

Submitted: 18.11.2024

Accepted: 10.12.2024

Contacts: almark@tut.by

Abstract

The article presents modern views on the issue of medical rehabilitation of children with recurrent respiratory tract infections. The prevalence of nosology and risk factors predisposing to frequent acute respiratory infections in children are considered. The morbidity of acute respiratory infections of upper respiratory tract in children of the Gomel region is presented. Modern approaches to the comprehensive rehabilitation of children with recurrent respiratory tract infections are described. International and domestic data on the clinical efficacy of inosine pranobex (Gropinosin) in preventing recurrences in patients with respiratory tract infections are reported. The drug's low toxicity, the opportunity of its use in children since the age of one year, and no side effects allow to widely recommend inosin pranobex, which exhibits both antiviral and immunostimulating activities, for use in pediatric practice.

Keywords: children, recurrent respiratory tract infections, acute respiratory infections, treatment, medical rehabilitation

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущую позицию среди заболеваний в детском возрасте. Это можно связать с тем, что в настоящее время известно свыше 300 возбудителей респираторных инфекций, среди которых самыми частыми являются вирусы (более 250 агентов) – до 90% от всех заболеваний [1–3]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – собирательный термин, который объединяет большое количество заболеваний с похожими клиническими проявлениями. Спектр возбудителей ОРВИ включает РНК-содержащие вирусы семейства Orthomyxoviridae родов Influenza virus (Influenza A virus – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и Influenza virus B (Influenza B virus)), семейства Coronaviridae (Coronavirinae) рода Alphacoronavirus (Duvinacovirus (HCoV)), семейства Paramyxoviridae (Paramyxovirinae) рода Rubulavirus (HPIV-2, -4), рода Respirovirus (HPIV-1, -3 – вирусы парагриппа человека), рода Pneumovirus (HRSV – респираторно-синцитиальный вирус человека), рода Metapneumovirus (HMPV – метапневмовирус человека), семейства Picornaviridae рода Enterovirus (HEV-D – энтеровирус D человека, прежде HRV – риновирус человека, свыше 152 серотипов) и ДНК-содержащие вирусы семейства Parvoviridae

(Parvovirinae) рода Bocavirus (HBV – бокавирус человека) и семейства Adenoviridae рода Mastadenovirus, куда входит 54 серотипа 7 аденовирусов человека (HAdV) [4].

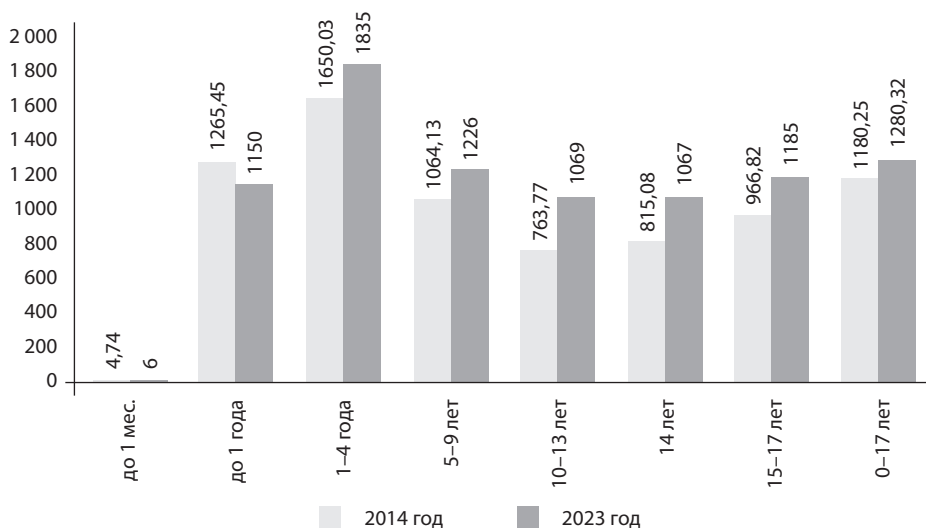
Распространение вирусов чаще происходит путем самоинкуляции на слизистую оболочку носа или конъюнктиву с рук, загрязненных при контакте с заболевшим человеком или с зараженными вирусом поверхностями, и воздушно-капельным путем – при вдыхании частичек аэрозоля, содержащего вирус. Инкубационный период наибольшего количества ОРВИ составляет от 2 до 7 дней.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется свыше 1,5 млрд случаев ОРВИ, при этом различные респираторные вирусы поражают каждого жителя планеты до 3–4 раз в год [5].

Согласно данным организационно-методического отдела учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница», заболеваемость ОРИ в Гомельской области за десятилетний период возросла с 1180,25 в 2014 году до 1280,32 случая в 2023 году на 1000 детского населения (8,5%). На аналогичную тенденцию в Российской Федерации указывает К.Е. Эфендиева (2022): среднемноголетнее значение заболеваемости возросло на 8,8% [6].

Наиболее высокая заболеваемость в 2023 году отмечалась в Гомельской области у детей в возрастных группах 1–4 года и 5–9 лет (1835‰ и 1226‰ соответственно), а выраженный прирост респираторных заболеваний верхних дыхательных путей за десятилетний период – в возрасте 10–13 и 14 лет (40,4% и 30,9% соответственно) (см. рисунок).

Однако особую тревогу у врачей-педиатров вызывают повторные эпизоды острых респираторных заболеваний, для обозначения которых применяются различные термины: «часто и длительно болеющие дети», «рецидивирующие инфекции дыхательных путей», «рекуррентные респираторные заболевания» и др. [6–10].



Заболеваемость детей Гомельской области острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей (на 1000 детского населения)
Incidence of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children of the Gomel region (per 1000 children)

В настоящее время существуют различные определения рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей. С учетом этого врач-педиатр порой не может быстро поставить диагноз и выбрать оптимальную терапевтическую тактику. В научной литературе отмечается высокая вариабельность частоты рецидивирующих респираторных инфекций – от 14–18% общей популяции детского населения до 40–50%, что, очевидно, связано с неоднозначностью критериев оценки [2]. Наиболее распространенным критерием, по данным Е.В. Мелехиной (2022), является количество 8 и более случаев ОРВИ в год у детей до 3 лет и 6 и более случаев в год у детей старше 3 лет [6].

Выделяют эндогенные и экзогенные факторы, предрасполагающие к развитию частых эпизодов ОРВИ. К эндогенным факторам относятся: пренатальные (недоношенность, морфофункциональная незрелость, задержка внутриутробного развития и др.), наследственно-конституциональные (предрасположенность к Th2-типу реагирования, генетически детерминированный «поздний иммунологический старт» и др.), иммунологические (незрелость иммунной системы: транзиторный дефицит Т-лимфоцитов, цитокинов, иммуноглобулинов, хемотаксиса и др.). Экзогенные факторы риска: разнообразие инфекционных агентов, высокая их контагиозность и развитие устойчивости микроорганизмов к этиотропным лекарственным препаратам (антибактериальные и противовирусные препараты), экологические (место проживания, состояние атмосферного воздуха и др.), социально-бытовые (нерациональное питание, низкий материальный и культурный уровень семьи, курение родителей, психоэмоциональный стресс и др.) [6, 11, 12].

Одной из наиболее важных причин высоких показателей заболеваемости является ограниченная возможность активной специфической иммунопрофилактики наиболее распространенных ОРВИ, т. к. эффективные и безопасные вакцины разработаны только против вирусов гриппа [13–15].

Патогенетической основой рецидивирующих инфекций дыхательных путей являются изменения иммунологической реактивности организма, которые могут затрагивать все звенья иммунитета.

Предрасположенность детей раннего возраста к частым ОРВИ связана с физиологической незрелостью компонентов системного и местного иммунного ответа и, по мнению L.C. Rizzetto с соавт. (2016) и G.A. Rossi с соавт. (2020), с неоптимальным комплексным взаимодействием между микробиотой и эффекторами иммунной системы [16, 17]. В связи с этим для воздействия на иммунные клетки и микробиоту кишечника, способные модулировать иммунный ответ, рекомендуется применять иммунотерапию [18].

Рекуррентные инфекции дыхательных путей, обусловленные особенностями иммунитета у детей, как правило, усугубляют изменения в иммунной системе и могут способствовать формированию порочного круга, который реализуется в виде непрерывно рецидивирующих респираторных инфекций [19].

ОРВИ в большинстве случаев начинается остро, появляются симптомы интоксикации, лихорадка, катаральные явления (заложенность носа, ринорея, боль в горле), кашель. Температура тела повышается до субфебрильных цифр (37,5–38,0 °C) и обычно снижается на 2–3-й день болезни. Фебрильная лихорадка характерна для гриппа, аденовирусной инфекции, энтеровирусных инфекций и сохраняется более длительное время (до 5–7 дней). Нарастание лихорадки в течение болезни или повторный подъем температуры после кратковременного улучшения, симптомы бактериальной

интоксикации у пациента должны настораживать врача-педиатра в отношении присоединения бактериальной инфекции. Схожая клиническая картина заболевания при широком спектре возбудителей инфекции обусловлена единими патогенетическими механизмами развития поражений респираторного тракта [20–22].

Особую тревогу у врачей вызывают рецидивирующие инфекции дыхательных путей, которые могут приводить к нарушению физического развития, формированию хронической соматической патологии и морфофункциональных отклонений, срыву адаптивных механизмов. Срыв адаптации оказывает влияние на неспецифическую резистентность, снижает иммунобиологические защитные барьеры и способствует формированию новых заболеваний [23–25]. По данным Г.А. Самсыгиной, Е.Н. Выжловой (2016), у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в 40% случаев к 7–8 годам формируется хроническая патология [26].

Частые эпизоды рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей являются важной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Частые ОРВИ приводят к существенным материальным потерям, отрицательно сказываются на социальной и педагогической адаптации детей, ухудшают психоэмоциональный климат в семье и качество жизни пациента в целом [2, 27]. В связи с этим поиск альтернативных методов профилактики рекуррентных респираторных заболеваний является актуальной задачей современной педиатрии.

Реабилитация детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей должна быть комплексной, проводиться после предварительного обследования пациента и включать в себя следующие этапы: санацию хронических очагов инфекции, коррекцию функциональных отклонений, закаливание организма. В настоящее время используется широкий арсенал немедикаментозных технологий, включающий рациональное питание, природные физические факторы, методы аппаратной физиотерапии, лечебную физкультуру, массаж и др. [28].

Основу реабилитации составляет формирование собственного адекватного иммунного ответа, которому способствует оптимизация образа жизни: рациональный режим дня, полноценное питание, контроль за окружающей средой.

Коррекция режима дня предусматривает временное ограничение занятий и игр, приводящих к переутомлению и перевозбуждению ребенка, уменьшение стрессовых ситуаций, нормализацию сна [9].

Питание признано основным фактором, влияющим на иммунный ответ. Витамины, макро- и микроэлементы, содержащиеся в пище, могут воздействовать на клетки врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, естественные клетки-киллеры, моноциты и макрофаги, продукцию цитокинов [29–31]. Ежедневный рацион детей должен обязательно включать свежие овощи и фрукты, а в период эпидемического подъема респираторных инфекций – продукты, содержащие летучие фитонциды (лук, чеснок, красный перец, хрен).

Контроль за окружающей средой предусматривает исключение активного и пассивного курения, уменьшение контактов с источниками инфекции в семье и детских коллективах, удлинение времени пребывания на свежем воздухе и др. Особое внимание должно уделяться образовательным программам по воспитанию здорового образа жизни пациентов и членов их семей.

Среди природных физических факторов реабилитации самым доступным является климатотерапия – использование разнообразных метеорологических факторов,

особенностей климата, специальных климатических воздействий с профилактической целью. К основным методам климатотерапии относятся: аэротерапия (использование открытого свежего воздуха), гелиотерапия (использование солнечных лучей), талассотерапия (использование лечебных факторов моря в сочетании с воздушными ваннами), спелеотерапия (использование микроклимата соляных пещер), которые используются с лечебной и профилактической целью. Климатические факторы включают в себя температурный компонент, атмосферное давление, влажность и движение воздуха, лучистую энергию, химические вещества, выделяемые растениями в воздух, и др. Дозированная климатотерапия способствует нормализации показателей специфической и неспецифической резистентности организма и повышает его защитные силы [32].

Спелеотерапия заболеваний органов дыхания у детей является одним из важных немедикаментозных методов реабилитации, основным действующим фактором которого является дыхательная среда, насыщенная сухим высокодисперсным аэрозолем хлорида натрия с заданной контролируемой концентрацией. Высокодисперсный аэрозоль хлорида натрия способствует улучшению реологических свойств бронхиального содержимого, снижению вязкости мокроты и улучшению ее отхождения за счет нормализации мукоцилиарного клиренса. Присущее хлориду натрия естественное противомикробное действие не оказывает негативного влияния на местную защиту, способствует улучшению биоценоза дыхательного тракта, усиливает фагоцитарную клеточную активность и оказывает позитивное влияние на другие местные иммунные и метаболические процессы [33, 34].

Бальнеотерапия – это метод воздействия на организм природных или искусственных минеральных и газовых вод при наружном или внутреннем применении, основными задачами которого являются нормализация реактивности, повышение защитных сил организма ребенка, улучшение и тренировка функциональных возможностей дыхательной системы. Минеральные воды используются у детей в виде ванн, ингаляций и для энтерального приема.

Соляные или соляно-хвойные ванны влияют на экстерорецепторы кожи, интерорецепторы сосудов внутренних органов и непосредственно на клеточные структуры организма и оказывают общетонизирующий эффект, улучшают обменные и иммунные процессы. При использовании углекислых ванн поступающая в кровь углекислота активно влияет на функциональное состояние различных органов и систем детского организма. Раздражая хеморецепторы сосудов, дыхательный центр, она влияет на газообмен, глубину дыхания, легочную вентиляцию, усиливает диссоциацию оксигемоглобина, что является важным для пациентов со сниженными функциональными резервами респираторной системы [35].

Фототерапия (светотерапия) оказывает лечебное и профилактическое воздействие на организм оптическим излучением инфракрасного, видимого или ультрафиолетового диапазона, получаемого с помощью искусственных источников света или облучателей. В последние десятилетия с оздоровительной целью применяется наиболее щадящий вид светотерапии – поляризованный свет, представляющий собой полихроматическое некогерентное излучение низкой интенсивности (аппарат «Биоптрон»). Воздействие излучения на форменные элементы крови способствует усилению продукции иммуноглобулинов и фагоцитарной активности, стимуляции противoinфекционной (бактериальной и вирусной) защиты организма и

восстановлению антиоксидантной системы, что является патогенетическим обоснованием для его широкого применения с целью профилактики у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей [33, 36].

Закаливание является одним из доступных методов реабилитации пациентов с рекуррентными респираторными заболеваниями. Оно направлено на укрепление организма, повышение сопротивляемости неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды и выносливости. При проведении закаливающих процедур необходимо придерживаться следующих принципов: учет индивидуальных особенностей организма, постепенное увеличение интенсивности раздражающих воздействий, непрерывность процедур, адекватность дозирования закаливающих факторов, комбинация общего и местного закаливания, медицинский контроль [33].

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей сопровождаются нарушением межклеточной кооперации, напряжением процессов иммунного реагирования, что угнетает адаптационные резервные возможности организма и обосновывает проведение иммунокоррекции [37].

Особый интерес при проведении медицинской реабилитации пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями вызывает препарат инозин пранобекс (Гроприносин), который назначается в качестве иммуномодулятора с противовирусной активностью. Инозин пранобекс может влиять на гуморальное и клеточное звено иммунной системы, не вызывая при этом гиперстимуляции иммунитета. Препарат увеличивает общее количество Т-лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2, нормальных клеток-киллеров и Т-хелперов; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток [38]. Проведенные исследования указывают на отсутствие у Гроприносина генотоксичности и иммуногенности [39]. Согласно данным итальянского междисциплинарного консенсуса, для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций можно использовать инозин пранобекс (Гроприносин) [40, 41]. Доказана высокая эффективность препарата при длительном его назначении повторными курсами в профилактике и реабилитации часто болеющих детей, относящихся к группе риска в связи со сниженным иммунитетом [9, 42–44].

В целях профилактики ОРВИ и для реабилитации пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями рекомендуется назначение Гроприносина 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.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей – одна из уязвимых групп пациентов, требующих особого внимания в плане профилактики и лечения. С учетом особенностей функционирования их иммунной системы такие дети нуждаются в комплексной терапии и реабилитации, влияющих на иммунные процессы. Одним из наиболее эффективных лекарственных препаратов является инозин пранобекс (Гроприносин), стимулирующий разные звенья иммунитета, что позволяет снизить рецидивы инфекционных заболеваний респираторного тракта, продолжительность и интенсивность клинических проявлений. Отсутствие побочных эффектов и токсичности является еще одним аргументом в пользу его использования в педиатрической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baranaeva E. Acute respiratory viral infections in children: clinical features, current potential of prevention and treatment. *International reviews: clinical practice and health*. 2016;2:6–15. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-virusnye-infeksii-u-detey-klinicheskie-osobennosti-sovremennye-vozmozhnosti-profilaktiki-i-lecheniya> (in Russian)
- Kanner E., Gorelov A., Pechkurov D. et al. Why do acute respiratory infections in children remain a topical problem? Peculiarities of the current, possibilities of prevention and treatment. *Medical Council*. 2019;17:198–206. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-198-206> (in Russian)
- Svistushkin V., Morozova S., Artamonova P. Symptomatic therapy of acute respiratory viral infections with damage to the upper respiratory tract. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):37–42. Available at: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200489> (in Russian)
- L'vov D., Burtseva E., Kolobukhina L. et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020;65(6):335–349. Available at: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4> (in Russian)
- Orlova N., Chukaeva I. Modern approaches to therapy of acute respiratory viral infections of the upper respiratory tract. *Medical Council*. 2017;5:58–64. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-58-64> (in Russian)
- Recurrent respiratory infections in children from the standpoint of evidence-based medicine. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):201–203. Available at: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2396> (in Russian)
- Velikoretskaya M. Recurrent respiratory infections in children: causes, modern diagnostics, effective treatment and prevention of recurrence. *Medical Council*. 2017;9:124–130. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-124-130> (in Russian)
- Kosenko I. Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;1:51–56. Available at: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.1.51-56 (in Russian)
- Kozlovsky A. Recurrent respiratory infections in children. *Meditsinskie novosti*. 2018;5:52–59. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekurrentnye-respiratornye-infeksii-u-detey> (in Russian)
- Levina A., Babachenko I., Skripchenko N., Imyanitov E. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2017;62(2):72–77. Available at: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77> (in Russian)
- Lokshina E., Zaytseva O. The role of vitamin D in the prevention and treatment of acute respiratory infections in children: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;4:310–316. Available at: <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.202005> (in Russian)
- Malakhov A., Dronov I., Shakhnazarova M. The Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Children with Recurrent Respiratory Infections: Literature Review. *Practical pulmonology*. 2016;3:44–48. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27686076_74547097.pdf (in Russian)
- Prestinaci F., Pizzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309–318. Available at: <https://doi.org/10.1179/2047773215y.00000000030>
- Peignier A., Parker D. Trained immunity and host-pathogen interactions. *Cell Microbiol*. 2020;22(12):e13261. Available at: <https://doi.org/10.1111/cmi.13261>
- Bloom D.E., Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. *Front Immunol*. 2019;10:549–549. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>
- Rizzetto L., Iffrim D.C., Moretti S. et al. Fungal chitin induces trained immunity in human monocytes during cross-talk of the host with Saccharomyces cerevisiae. *J Biol Chem*. 2016;291(15):7961–7972. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.699645>
- Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W. et al. Viral infections and wheezingasthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin Transl Allergy*. 2020;10:17. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00322-1>
- Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. Available at: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000433>
- Kolosova N. Acute respiratory infections in frequently ill children: rational etiotropic therapy. *Russian Medical Journal*. 2014;22(3):204–207. Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostrye_respiratornye_infeksii_u_chasto_boleyuschih_detey_racionalnaya_etiotropnaya_terapiya/?utm_source=yandex.by&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.by&utm_referrer=yandex.by (in Russian)
- Baranov A., Namazova-Baranova L., Lobzin Yu. et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(2):100–108. Available at: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724> (in Russian)
- Nikolaeva S., Khlypovka Yu., Gorelov A. Acute respiratory infections of concomitant etiology in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):40–43. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-40-43> (in Russian)
- Moiseeva I. Acute respiratory viral infections in children. *Russian Family Doctor*. 2018;23(3):19–22. Available at: <https://doi.org/10.17816/RFD2019319-22> (in Russian)
- Pikuza O., Generalova E., Rizvanova F. Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):71–77. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-71-77> (in Russian)
- Vavilova V., Vavilova T., Cherkaeva A. Recurrent acute respiratory infections in children: efficacy and safety of herbal medicine. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):605–608. Available at: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1463> (in Russian)
- Tihonovich T. Psychosomatic status of frequently sick children as a factor of their successful adaptation to preschool educational institution. *Klinicheskaya i Medicinskaya Psihologiya: Issledovaniya, Obuchenie, Praktika*. 2015;3(9). Available at: http://www.medpsy.ru/climp/2015_3_9/article13 (in Russian)
- Samsygina G., Vyzhlova E. Once again about the problems of «frequently ill children» notion. *Pediatrics*. 2016;95(4):209–215. Available at: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2016-95-4-209-215> (in Russian)
- Zaplatnikov A., Girina A., Burtseva E. et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):50–59. Available at: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59> (in Russian)
- Nikityuk Y., Petrova M., Khan M. et al. Balneotherapy in the medical rehabilitation of children with frequent acute respiratory diseases. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;4:59–64. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-balneoterapii-v-meditsinskoy-reabilitatsii-detey-chasto-boleyuschih-ostryimi-respiratornymi-zabolevaniyami> (in Russian)
- Mitra S., Paul S., Roy S. et al. Exploring the Immune-Boosting Functions of Vitamins and Minerals as Nutritional Food Bioactive Compounds: A Comprehensive Review. *Molecules*. 2022;27(2):555. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27020555>
- Pilat T.L., Khanferyan R.A. Therapeutic nutrition is the most important factor in the treatment and rehabilitation of young children with infectious diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):189–197. Available at: <https://doi.org/10.21518/ms2023-037> (in Russian)

31. Dunbar C.L., Aukema H.M., Calder P.C. et al. Nutrition and immunity: perspectives on key issues and next steps. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2023;48(7):484–497. Available at: <https://doi.org/10.1139/apnm-2022-0276>. Epub 2023 Mar 8.
32. Gerasimenko M., Astakhov P., Badalov N. et al. Climatotherapy in medical rehabilitation and preventive programs: clinical recommendations. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation.* 2017;16(3):154–159. Available at: <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-154-159> (in Russian)
33. Vakhova E., Khan M., Lyan N. et al. Health rehabilitation technologies of sickly children. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2018;1(52):4–13. Available at: <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2018-00001> (in Russian)
34. Razumov A., Pogonchenkova I., Khan M. et al. Halotherapy in rehabilitation of children. *Regenerative Biotechnologies, Preventive, Digital and Predictive Medicine.* 2024;1(1):37–44. Available at: <https://doi.org/10.17116/rbpdpm2024101137> (in Russian)
35. Khan M., Pogonchenkova I., Vakhova E. et al. Nauheim Bath in Medical Rehabilitation of Children. *Doctor.Ru.* 2018;5(149):51–56. Available at: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-149-5-51-56> (in Russian)
36. Latysheva V., Kozlovsky A., Kozlovsky D. *Medical rehabilitation in pediatrics: a textbook.* Minsk: New Knowledge; 2021. 280 p. (in Russian)
37. Pikuzo O., Faizullina R., Zakirova A. et al. Bacterial Lysate in the Therapy of Acute and Recurrent Respiratory Infections in Children. *Doctor.Ru.* 2021;20(3):11–16. Available at: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-11-16> (in Russian)
38. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int. Immunopharmacol.* 2017;42:108–114. Available at: <https://doi.org/10.31550/10.1016/j.intimp.2016.11.023>. Epub 2016 Nov 29.
39. Tobólska S., Terpiłowska S., Jaroszewski J., Siwicki A.K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. *J Vet Res.* 2018;62:207–213. Available at: <https://doi.org/10.2478/jvetres-2018-0030>
40. Masihi K.N. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(12):1083–1091. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0192-0561\(00\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0192-0561(00)00074-6)
41. Chiappini E., Santamaria F., Marsiglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):211. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>
42. Kozlovsky A., Sinitsina O., Solodkaya T. et al. Preventive measures against acute respiratory infections in children. *International reviews: Clinical practice and health.* 2013;3:59–65. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-u-detej> (in Russian)
43. Latysheva T., Pavlova K. Comparative evaluation of the effectiveness of Gropinosine and conventional therapy in patients with frequent and prolonged respiratory viral diseases. *Clinical pharmacology and therapy.* 2016;25(4):36–40. (in Russian)
44. Babachenko I. Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review). *Journal Infectology.* 2023;15(4):42–53. Available at: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53> (in Russian)