

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАФЕРОНА ДЕТСКОГО В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Ёлкина, В. В. Зеленская, Н. Г. Тиминская, М. В. Штейнберг

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

Наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием респираторного тракта является бронхиальная астма. В детском возрасте вирус-индуцированный фенотип встречается чаще других. В рамках слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования было обследовано 200 детей в возрасте от 1 года до 5 лет с верифицированной бронхиальной астмой легкой и средней степеней тяжести. Показано, что в сравнении с плацебо применение Анаферона детского значительно предотвращает развитие респираторных инфекций, в том числе снижает частоту повторных эпизодов, сокращает продолжительность симптомов ОРВИ, способствует снижению частоты и продолжительности вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ОРВИ, дети, Анаферон детский.

Кондюрина Елена Геннадьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 222-08-33, e-mail: condur@ngs.ru

Ёлкина Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 222-08-33, e-mail: julliiya@mail.ru

Зеленская Вера Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 229-10-83, e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Тиминская Наталья Геннадьевна — аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 229-10-82, e-mail: nata985@ngs.ru

Штейнберг Мария Владимировна — аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППв ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, рабочий телефон: 8 (383) 223-67-21, e-mail: pediatr_fpk@ngs.ru

В настоящее время известно, что острые респираторные инфекции, в том числе острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), зачастую выступают в качестве триггеров в отношении как дебюта, так и последующих обострений бронхиальной астмы (БА) [12, 14]. Во многом это объясняется тем, что в основе патогенеза БА имеется ряд нарушений различных звеньев и механизмов иммунной системы, а также факторов неспецифической резистентности. На фоне ослабления механизмов естественной эрадикации возбудителей отмечается высокая распространенность в популяции детей с аллергическими заболеваниями персистенции вирусной инфекции, носительства условно-патогенной микрофлоры, в первую очередь в ротоносоглотке [12, 14]. Поэтому дети с атопической конституцией рассматриваются как группа риска не только по реализации аллергического генотипа и атопического марша, но и рецидивирования респираторных инфекций [9].

На фоне значительного распространения БА среди детского населения [6, 13], сопряженного с рецидивированием острого респираторного заболевания (ОРЗ), поиск эффективных программ лечения и профилактики ОРВИ у детей с БА важен для предупреждения не только инфекционной патологии, но и прогрессирования основного заболевания [1].

На протяжении последних 10 лет накоплен значительный опыт применения индуктора интерферонов (ИФН) Анаферон детский, который свидетельствует о его высокой эффективности при профилактике и лечении ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями [5, 7–9]. Ключевые механизмы действия Анаферона детского заключаются в повышении продукции эндогенных ИФН и усилении взаимодействия ИФН γ с его рецептором [2, 11]. В серии доклинических исследований было показано, что при профилактическом и/или лечебном применении препарат обладает противовирусным действием по отношению к РНК- и ДНК-содержащим вирусам и иммунотропной активностью.

Влияние Анаферона детского на продукцию эндогенных ИФН зависит от присутствия вируса в организме. Избирательность лечебного действия Анаферона проявляется в повышении продукции ИФН в острый период вирусной инфекции, что приводит к повышению сывороточной концентрации ИФН γ и ИФН α до уровней, достаточных для борьбы с инфекцией. В отсутствие вируса препарат практически не стимулирует продукцию ИФН, поэтому к моменту выздоровления содержание ИФН в сыворотке снижается до нормы, что препятствует развитию гипореактивности. Вместе с тем, к окончанию ОРВИ действие Анаферона детского проявляется более высокими (например, по сравнению с плацебо) уровнями индуцированной продукции ИФН γ и ИФН α . Именно эти эффекты, проявляющиеся и при профилактическом приеме, обеспечивают большие функциональные возможности системы ИФН в случае развития новой/повторной инфекции [10].

Сочетание гибкости влияния на продукцию ИФН и способности повышать эффективность рецепции ИФН γ лежит в основе того, что во время подъема заболеваемости ОРВИ Анаферон детский успешно применяется повторными лечебными и профилактическими курсами без развития гипореактивности и снижения эффективности, в том числе у детей, посещающих детские сады [3, 4].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности Анаферона детского в предотвращении и лечении повторных эпизодов ОРВИ у детей с БА.

Материалы и методы. Для этого нами было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование. Для участия в исследовании с 2006 по 2008 год в городе Новосибирске и в Новосибирской области нами было отобрано 200 детей в возрасте от одного года до пяти лет. Кроме соответствующего возраста, критериями включения были давность верификации диагноза БА не менее 6-ти месяцев, легкое или среднетяжелое течение заболевания, наличие письменно подтвержденного согласия родителей на участие их ребенка в исследовании. При наличии хотя бы одного из критериев: тяжелое течение БА, наличие тяжелых приступов удушья, использование системных глюкокортикостероидов в течение последних 6-ти месяцев и использование других схем профилактики ОРВИ, кроме Анаферона, ребенок не включался в данное исследование. Наблюдение за детьми осуществлялось на протяжении 3-х месяцев (дети начинали участвовать в исследовании в период с сентября по ноябрь). Путем простой рандомизации дети были распределены на равные по численности группы (основная — 100 детей и контрольная — 100 детей). Сравнимые группы были репрезентативны по тяжести основного заболевания (табл. 1). Базисная терапия БА была сопоставимой в группах и соответствовала степени тяжести патологии (табл. 2). Примерно 70–75 % детей были организованы (посещали детские сады).

Таблица 1

Структура степени тяжести БА у наблюдаемых больных

Группы больных	Степень тяжести БА, %		
	Легкая		Среднетяжелая
	Интермиттирующая	Персистирующая	
Основная, n = 100	67	24	9
Контрольная, n = 100	64	29	7

Таблица 2

Структура базисной терапии БА у наблюдаемых больных

Препараты базисной терапии	Основная группа (n = 100), %	Контрольная группа (n = 100), %
Не получали	36	35
Кетотифен	30	28
Интал	15	16
Тайлед	10	11
Фликсотид	9	10

Основная и контрольная группы в период проведения исследования различались по способу профилактики и лечения острых респираторных инфекций. В основной группе с профилактической целью Анаферон детский назначали по стандартной схеме (1 таблетка 1 раз в день), длительность курса профилактики была равной продолжительности исследования (3 месяца). В группе контроля дети получали плацебо.

В случае возникновения ОРВИ переходили на стандартную лечебную схему применения препарата: в начале заболевания по 1-й таблетке через каждые 30 мин в течение первых 2 ч, затем по 1-й таблетке 3 раза до ночного сна, в течение последующих дней — по 1-й таблетке 3 раза в день. Курс лечения составлял 5 дней. Дети обеих групп для лечения ОРВИ получали симптоматические и патогенетические препараты, в том числе жаропонижающие препараты давались в случае, если температура тела, измеренная в подмышечной впадине, превышала 38,5 °С или при плохой переносимости гипертермии. По показаниям назначались антибиотики, и осуществлялась госпитализация. Базисная терапия БА продолжалась в соответствии со степенью тяжести патологии, при возникновении признаков бронхиальной обструкции использовались общепринятые схемы терапии. При необходимости детей госпитализировали в профильный стационар.

В качестве критериев профилактической эффективности использовали показатели индекса (отношение доли заболевших в группе контроля к доли заболевших в основной группе) и коэффициента (отношение разницы между долями заболевших в группе контроля и в основной группе соответственно к показателю заболеваемости в группе контроля, выраженное в процентах) эпидемической эффективности за период наблюдения. При оценке лечебных эффектов фиксировали выраженность и продолжительность температурной реакции, интоксикационных и катаральных симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей (определяемых физикально). Дополнительно анализировали частоту развития обострений БА (оБА) на фоне ОРВИ, сравнивали структуру заболеваемости и доли детей, перенесших больше одного ОРВИ за период наблюдения в группах. Для оценки эффективности Анаферона детского в лечении повторных ОРВИ формировали выборку детей, перенесших более одного ОРВИ за период наблюдения, и сравнивали среднюю продолжительность первого эпизода ОРВИ с аналогичным показателем второго ОРВИ в группе.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных группах, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Частотный анализ долей пациентов из разных групп проводился с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 .

Результаты. При анализе анамнестических данных было выяснено, что все дети за последние 12 месяцев перенесли ОРВИ от 2-х до 8-ми раз ($4,1 \pm 0,1$). Длительность 1-го эпизода респираторной инфекции составляла в среднем около 2-х недель ($15,7 \pm 0,4$ суток), а кашель сохранялся на протяжении около 3-х недель ($22,3 \pm 0,2$ суток). Дети не посещали детские учреждения из-за ОРВИ в среднем около 1-го месяца ($31,1 \pm 1,1$ суток). В 79 % случаев к 3-му дню ОРВИ у детей появлялись типичные изменения дыхания, что позволяет сделать вывод о триггерной роли ОРВИ в обострении БА у детей.

При анализе заболеваемости ОРВИ за период наблюдения было выявлено, что в основной группе 40 % детей перенесло ОРВИ, из них 20 детей перенесли по 2 эпизода ОРВИ каждый, и общее число ОРВИ составило 60 случаев. В контрольной группе за 3 месяца было зарегистрировано 132 случая ОРВИ, при этом болели 76 детей (76 %), из которых 36 детей перенесло по 2 ОРВИ, а 10 детей — по 3 эпизода респираторной инфекции (рис. 1, табл. 3).

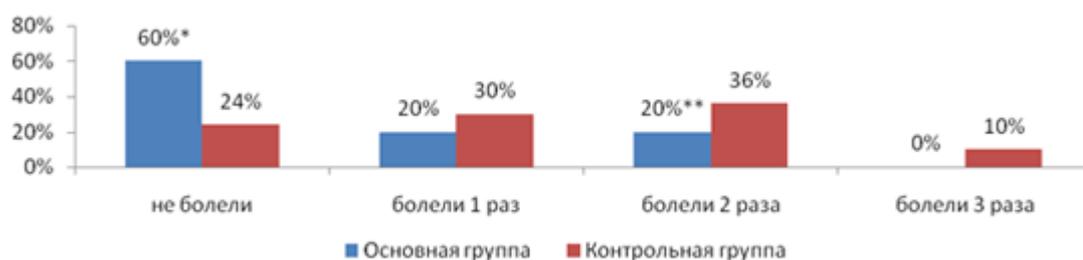


Рис. 1. Частота развития ОРВИ в процессе наблюдения; * — здесь и в табл. 3: $p < 0,001$, ** — здесь и в табл. 3: $p < 0,05$

Таблица 3

Частота развития и количество эпизодов ОРВИ за период наблюдения

Частота эпизодов ОРВИ за 3 месяца	Основная группа, n = 100		Контрольная группа, n = 100	
	Доля детей, %	Кол-во ОРВИ	Доля детей, %	Кол-во ОРВИ
Не болели	60*	—	24	—
Болели 1 раз	20	20	30	30
Болели 2 раза	20**	40	36	72
Болели 3 раза	0	0	10	30
Всего	100	60	100	132

Расчет показателей эпидемической эффективности (ЭЭ) показал, что индекс ЭЭ составил 1,9, а коэффициент ЭЭ был равен 47 %.

При анализе течения ОРВИ было выявлено, что в основной группе продолжительность отдельных симптомов инфекции и заболевания в целом существенно меньше, чем в контрольной (табл. 4). Наибольшие различия отмечались в продолжительности кашля, хрипов при аускультации. В обеих группах в ряде случаев были назначены антибиотики (11,7 % против 32,6 % в основной и контрольной группах соответственно, $p = 0,002$).

Таблица 4

Продолжительность клинических симптомов ОРВИ у детей с БА

Группы больных	Продолжительность симптомов ОРВИ, дни ($M \pm m$)					
	Повышение температуры тела	Интоксикация	Выделения из носа	Кашель	Хрипы в легких (ауск.)	Заболевания в целом
Основная (n = 60)	1,6 ± 0,2*	2,8 ± 0,2*	4,7 ± 0,2	4,6 ± 0,9*	4,8 ± 0,8**	5,5 ± 0,9**
Контрольная (n = 132)	3,0 ± 0,2	4,4 ± 0,4	5,2 ± 0,3	9,2 ± 0,8	7,9 ± 0,7	9,4 ± 1,1

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,05$

Согласно материалам исследования, 20 % детей из основной и 64 % детей из контрольной группы перенесли за время наблюдения обострения заболевания БА (различия значимы, $p < 0,001$). Все случаи обострения БА были вызваны ОРВИ, но не каждый эпизод ОРВИ сопровождался обструктивным синдромом, в том числе при повторных эпизодах респираторных инфекций (табл. 5, 6).

Таблица 5

Доля детей, у которых на фоне ОРВИ развилось обострение БА (оБА)

Частота эпизодов ОРВИ	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество детей, болевших ОРВИ	Из них с оБА, % (абс.)	Количество детей, болевших ОРВИ	Из них с оБА, % (абс.)
Болели 1 раз	20	65 (13)	30	70 (21)
Болели 2 раза	20	35 (7)*	36	92 (33)
Болели 3 раза	0	0	10	100 (10)

Примечание: * — $p < 0,01$

Таблица 6

Частота развития оБА на фоне ОРВИ

Эпизоды ОРВИ	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество ОРВИ	Из них с оБА, % (абс.)	Количество ОРВИ	Из них с оБА, % (абс.)
1-й эпизод	40	50 (20)*	76	84 (64)
2-й эпизод	20	35 (7)*	46	93 (43)
3-й эпизод	0	0	10	100 (10)
Всего	60	45 (27)*	132	88,6 (117)

Примечание: * — $p < 0,001$

Как видно из приведенных данных, в основной группе реже, чем в группе плацебо, отмечалось развитие оБА на фоне ОРВИ. В общей сложности из 60-ти случаев ОРВИ, перенесенных детьми из основной группы, оБА было зарегистрировано в 45 %, в то время как в группе плацебо-контроля аналогичный показатель составил 88,6 % из 132-х случаев ОРВИ ($p < 0,001$). В особенности это заметно среди детей, перенесших более чем один эпизод ОРВИ (среди детей, перенесших по 2 эпизода ОРВИ, оБА регистрировалось в 35 и 93 % в основной и контрольной группах соответственно, $p < 0,001$). При анализе частоты развития оБА в зависимости от того, каким по счету является очередной эпизод ОРВИ, также была подтверждена эта закономерность. По сравнению с частотой развития оБА на фоне первого перенесенного ОРВИ (разница между основной и контрольной группой составляет 34 %) на фоне второго эпизода ОРВИ разрыв увеличивается до 58 %. Средняя продолжительность обострения за весь период наблюдения составила для основной группы $6,8 \pm 1,1$ против $12,2 \pm 0,6$ в группе плацебо-контроля ($p < 0,001$). Аналогично отличалась средняя продолжительность обострения, развившегося на фоне

первого и второго эпизодов ОРВИ ($7,9 \pm 1,5$ против $12,1 \pm 0,9$, $p < 0,05$ и $4,6 \pm 1,5$ против $12,0 \pm 0,8$, $p < 0,001$ в основной и контрольной группах соответственно).

Дисперсионный анализ «2×3» факторов «прием Анаферона детского» — F_1 и «количество эпизодов ОРВИ» — F_2 продемонстрировал их статистически значимые влияния на продолжительность оБА: $F_{1/286} = 84,3$ ($p \leq 0,001$) и $F_{2/286} = 3,8$ ($p = 0,02$). Совокупное воздействие данных факторов также значимо отличалось в основной и контрольной группах — $F_{1+2/286} = 9,5$, $p = 0,0001$ (рис. 2).

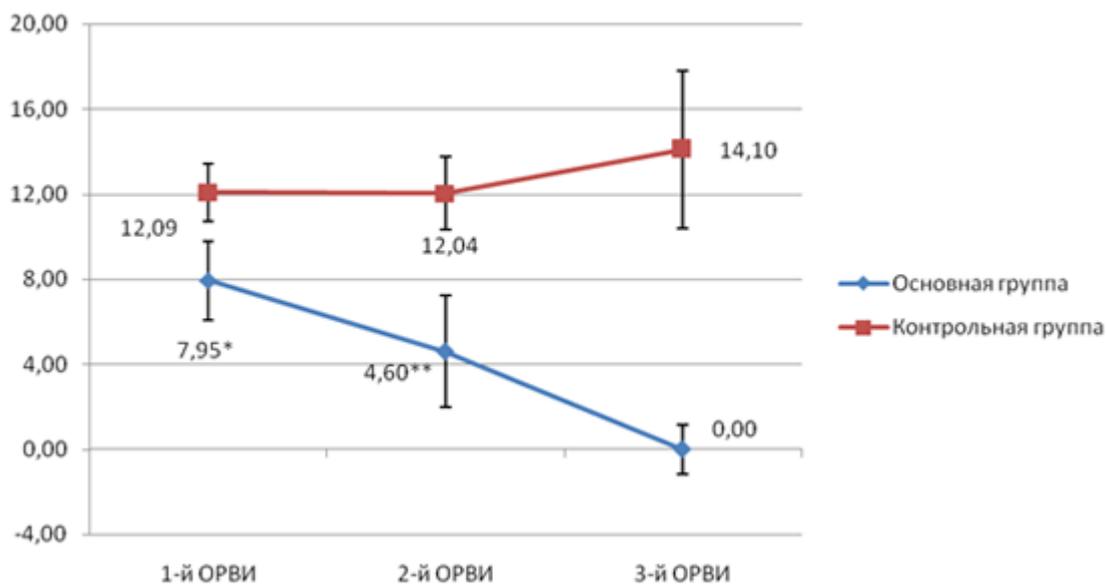


Рис. 2. Продолжительность оБА, развившихся на фоне первого и повторных ОРВИ ($M \pm 0,95$ доверительные интервалы), * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

При анализе показателей повторной заболеваемости ОРВИ нами было выявлено, что в основной группе 20 % детей перенесли более чем 1 эпизод ОРВИ по сравнению с контрольной группой, где 46 % болели 2 и 3 раза ($p < 0,001$). Сравнение средней продолжительности первых и повторных (вторых) эпизодов ОРВИ показало, что в основной группе она была значимо меньше, чем в группе сравнения (рис. 3). При этом не наблюдалось значимых изменений продолжительности течения ОРВИ ни в основной, ни в контрольной группах.

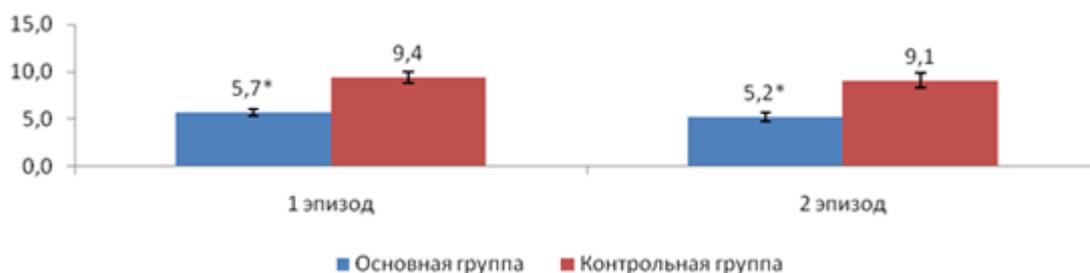


Рис. 3. Продолжительность течения первого и второго эпизода ОРВИ, * — $p < 0,001$

Выводы. Таким образом, представленные результаты свидетельствуют, что применение Анаферона детского по сравнению с плацебо для профилактики ОРВИ у детей с БА значимо предотвращает развитие респираторных инфекций, в том числе снижает частоту повторных эпизодов ОРВИ. Лечебное применение Анаферона детского позволяет добиться сокращения продолжительности ведущих симптомов заболевания, а также

эпизода ОРВИ в целом. Наряду с этим, лечебно-профилактическое применение Анаферона детского способствует снижению частоты и продолжительности вирус-индуцированных ОБА. Анаферон детский значительно влияет на частоту повторных ОРВИ, что также способствует уменьшению риска развития ОБА у детей.

Применение Анаферона детского и в профилактическом, и в лечебном режиме характеризуется хорошей переносимостью, так как за время наблюдения не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, требовавших отмены препарата.

Список литературы

1. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 76–82.
2. Жавберт Е. С. Иммуностимулирующие свойства анаферона и анаферона детского / Е. С. Жавберт, Ю. Л. Дугина, О. И. Эпштейн // Антибиотики и химиотерапия. — 2013. — Т. 58, № 5–6. — С. 17–23.
3. Терапевтический эффект и профилактика острых респираторных инфекций при использовании повторных курсов индукторов эндогенного интерферона у детей / А. Л. Заплатников, Е. И. Бурцева, Л. М. Шамрай [и др.] // Педиатрия — 2009. — Т. 88, № 6. — С. 111–115.
4. Оценка эффективности повторных профилактических и лечебных курсов анаферона детского для разработки рациональных схем применения при ОРВИ у детей / А. Л. Заплатников, Г. А. Мингалимова, В. И. Далечин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2010. — № 4. — С. 47–52.
5. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой / Е. И. Кондратьева, Т. А. Шемякина, Е. В. Голикова, И. Р. Пан // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 76–79.
6. Динамика эпидемиологии бронхиальной астмы у первоклассников города Новосибирска / Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Елкина, В. В. Зеленская [и др.] // Науч.-практич. мед. рецензируемый журн. «Доктор.Ру». Оториноларингология. Пульмонология. — 2013. — № 8 (86). — С. 56–62.
7. Кондюрина Е. Г. Профилактика респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей раннего возраста / Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Елкина, М. В. Штейнберг // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 72–77.
8. Кондюрина Е. Г. Анаферон детский. Клинические и иммуностимулирующие эффекты в педиатрии / Е. Г. Кондюрина, А. Б. Малахов, В. А. Ревякина // Фармакотерапевтический альманах. 1-й вып / Под ред. Ф. И. Ершова. — СПб., 2008. — С. 80–87.
9. Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией / А. Б. Малахов, Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Елкина, В. А. Ревякина // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 91–93.
10. Шамшева О. В. Опыт применения Анаферона в педиатрической практике / О. В. Шамшева // Эффективная фармакотерапия. Аллергология. Иммунология. — 2013. — № 2. — С. 30–36.
11. Эпштейн О. И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств / О. И. Эпштейн // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2012. — Т. 154, № 7. — С. 62–67.
12. Asthma : a chronic infectious disease? / G. Caramori, N. apadopoulos, M. Contoli [et al.] // Clin. Chest. Med. — 2012. — Sep. 33 (3). — P. 473–84.
13. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three : a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius [et al.] and ISAAC Phase Three

Study Group // Allergol. Immunopathol. (Madr). — 2013. — Mar-Apr. — Vol. 41 (2). — P. 73–85.

14. Infections and Asthma Committee, Environmental and Occupational Respiratory Diseases Interest Section, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Viral respiratory tract infections and asthma : the course ahead / L. A. Rosenthal, P. C. Avila, P. W. Heymann [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Jun. — Vol. 125 (6). — P. 1212–7.

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF ANAFERON FOR CHILDREN IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF RELAPSING ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AT CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

E. G. Kondyurina, T. N. Yolkina, V. V. Zelenskaya, N. G. Timinskaya, M. V. Steinberg

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)

The most widespread chronic noninfectious disease of respiratory tract is bronchial asthma. A virus — the induced phenotype takes place more often than others at children's age. 200 children aged from 1 year till 5 years with verified bronchial asthma of mild and average severity were surveyed during blind placebocontrolled randomized research. It is shown that in comparison with placebo an application of Anaferon for children significantly prevents development of respiratory infections, including reduction of the frequency of repeated episodes, reduction of duration of ARVI symptoms, promoting frequency and duration depression of virus — the induced exacerbations of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, ARVI, children, Anaferon for children.

About authors:

Kondyurina Elena Gennadyevna — doctor of medical sciences, professor, head of pediatrics chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 222-08-33, e-mail: condur@ngs.ru

Yolkina Tatyana Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor, head of polyclinic pediatrics chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: : 8 (383) 222-08-33, e-mail: julliiya@mail.ru

Zelenskaya Vera Viktorovna — doctor of medical sciences, professor of pediatrics chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 229-10-83, e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Timinskaya Natalia Gennadyevna — post-graduate student of pediatrics chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 223-67-21, e-mail: nata985@ngs.ru

Steinberg Maria Vladimirovna — post-graduate student of pediatrics chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 223-67-21, e-mail: pediater_fpk@ngs.ru

List of the Literature:

1. Geppe N. A. Relevance of bronchial asthma problem at children / N. A. Geppe // Pediatrics. — 2012. — V. 91, № 3. — P. 76-82.
2. Zhavbert E. S. Immunotropic properties of anaferon and anaferon for children / E. S. Zhavbert, Y. L. Dugina, O. I. Epstein // Antibiotics and chemotherapy. — 2013. — V. 58, № 5-6. — P. 17-23.
3. Therapeutic effect and prophylaxis of acute respiratory infections using repeated courses of inductors of endogenic interferon at children / A. L. Zaplatnikov, E. I. Burtseva, L. M Shamray [etc.] // Pediatrics — 2009. — V. 88, № 6. — P. 111-115.
4. Assessment of efficiency of repeated preventive and medical courses of anaferon for children for of development of the rational schemes application at children' ARVI / A. L. Zaplatnikov, G. A. Mingalimova, V. I. Dalechin [etc.] // Effective pharmacotherapy. Pediatrics. — 2010. — № 4. — P. 47-52.
5. Nonspecific prophylaxis of acute respiratory diseases at children with bronchial asthma / E. I. Kondratyeva, T. A. Shemyakina, E. V. Golikova, I. R. Pan // Pediatrics. — 2007. — № 2. — P. 76-79.
6. Dynamics of epidemiology of bronchial asthma at 1st grade pupils of Novosibirsk / E. G. Kondyurina, T. N. Yolkina, V. V. Zelenskaya [etc.] // Scient. — pract. medical reviewed journ. «Doctor.Ru». Otorhinolaryngology. Pulmonology. — 2013. — № 8 (86). — P. 56-62.
7. Kondyurina E. G. Prophylaxis of respiratory infections at bronchial asthma at children of early age / E. G. Kondyurina, T. N. Yolkina, M. V. Steinberg // Pediatrics. — 2006. — № 5. — P. 72-77.
8. Kondyurina E. G. Anaferon for children. Clinical and immunotropic effects in pediatrics / E. G. Kondyurina, A. B. Malakhov, V. A. Revyakina // the Pharmacotherapeutic almanac. the 1st iss / Under the editorship of F. I. Ershov. — SPb. 2008. — P. 80-87.
9. Modern aspects of prophylaxis of respiratory infections at children with atopy / A. B. Malakhov, E. G. Kondyurina, T. N. Yolkina, V. A. Revyakina // Attending physician. — 2007. — № 7. — P. 91-93.
10. Shamsheva O. V. Experience of application of Anaferon in pediatric practice / O. V. Shamsheva // Effective pharmacotherapy. Allergology. Immunology. — 2013. — № 2. — P. 30-36.
11. Epstein O. I. Release activity — from phenomenon to creation of new medicines / O. I. Epstein // Bulletin the exerim. biology and medicine. — 2012. — V. 154, № 7. — P. 62-67.
12. Asthma : a chronic infectious disease? / G. Caramori, N. Papadopoulos, M. Contoli [et al.] // Clin. Chest. Med. — 2012. — Sep. 33 (3). — P. 473-84.
13. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three : a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius [et al.] and ISAAC Phase Three Study Group // Allergol. Immunopathol. (Madr). — 2013. — Mar-Apr. — Vol. 41 (2). — P. 73-85.
14. Infections and Asthma Committee, Environmental and Occupational Respiratory Diseases Interest Section, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Viral

respiratory tract infections and asthma : the course ahead / L. A. Rosenthal, P. C. Avila, P. W. Heymann [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Jun. — Vol. 125 (6). — P. 1212–7.