

Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему

А.Д. Царегородцев¹, Е.А. Ружицкая¹, Л.Б. Кистенева²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ ФНИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Persistent infections in pediatrics: A modern view on the problem

A.D. Tsaregorodtsev¹, E.A. Ruzhitskaya¹, L.B. Kisteneva²

¹Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Honored Academician N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Клиническое и социальное значение персистирующих инфекций сохраняет свою актуальность. Основными аспектами этой педиатрической проблемы: эпидемиология и патогенез персистирующих инфекций, клинические проявления, возможности лечения и профилактики, предикции активного размножения инфекционных агентов. Недостаточно изученными остаются вопросы взаимодействия в организме человека персистирующих вирусов и вирусов, вызывающих острые инфекционные заболевания. Нет ответа на вопрос о характере этого взаимодействия (синергического, конкурентного) или отсутствии такового. Неясно, каково взаимодействие персистирующих вирусов с геномом хозяина. Недостаточно изучены семейные и межсемейные варианты персистирующих инфекций, что имеет ключевое значение для предупреждения контаминации не только ребенка, но и плода. В настоящей работе внимание акцентировано на наиболее важных и интересных медицинских и биологических аспектах проблемы персистирующих инфекций, даны ответы на некоторые из них.

Ключевые слова: дети, персистирующие инфекции, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В.

Для цитирования: Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 5–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9

The clinical and social impacts of persistent infections remain relevant. The main aspects of this pediatric problem are the epidemiology and pathogenesis of persistent infections, their clinical manifestations, possibilities for their treatment and prevention, and prediction of the active reproduction of infectious agents. The issues of the human body's interaction of persistent viruses with viruses that cause acute infectious diseases remain inadequately studied. There is no answer to the question as to the nature of this (synergistic, competitive) interaction or lack thereof. It is unclear how the persistent viruses interact with the host genome. The family and interfamily types of persistent infections, which is of key value in infection prevention in not only a baby, but also in a fetus, have not been adequately explored. This paper focuses on the most important and interesting medical and biological aspects of the problem of persistent infections and gives answers to some of them.

Key words: children, persistent infections, cytomegalovirus, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus.

For citation: Tsaregorodtsev A.D., Ruzhitskaya E.A., Kisteneva L.B. Persistent infections in pediatrics: A modern view on the problem. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62: (1): 5–9 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9

Проблема персистирующих инфекций по-прежнему представляет научный и практический интерес для современной педиатрии. Персистирующие инфекционные агенты (вирусы, хламидии, микоплазма и пр.) могут длительное время находиться в организме человека в латентном состоянии, без клинической манифестации. Индуцировать их внутриклеточное размножение способно изменение

экзогенных и/или эндогенных условий (изменение климата, недостаточность иммунной системы, стрессы, эндокринные нарушения и пр.), следствием чего может быть поражение многих органов и тканей ребенка, а нередко и развитие тяжелого хронического заболевания [1].

Важными вопросами этой медицинской, в частности педиатрической проблемы являются эпидемиология и патогенез персистирующих инфекций, их клинические проявления, возможности и особенности диагностики, терапевтическая тактика и профилактика вызванных ими заболеваний.

Риск контаминации инфекции определяется разными факторами, в том числе природой возбудителя, возрастом, состоянием иммунитета ребенка и его матери, социальной средой. Так, герпесвирусами ребенок может инфицироваться внутриутробно или в течение первых лет жизни [2, 3]. Дети в пубертатном

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., советник ректора РНИМУ имени Н.И. Пирогова
Ружицкая Елена Аполосовна – к.м.н., вед.н.сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул.Талдомская, д.2

Кистенева Лидия Борисовна – д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского
123098 Москва, ул. Гамалеи, д.16

периоде и подростки представляют собой группу высокого риска заражения внутриклеточными паразитами, что обусловлено не только биологическими и физиологическими особенностями организма в этом возрасте, но и характером социальных контактов. Инфекции, которые передаются преимущественно аэрозольным путем, например *Mycoplasma pneumoniae*, могут представлять опасность в любом возрасте [4].

В настоящее время доказана этиологическая роль персистирующих инфекций в развитии широкого ряда хронических заболеваний, обострение которых совпадает с периодом активного размножения микроорганизмов или непосредственно следует за ним. Практически каждая из персистирующих инфекций может при определенных условиях вызвать от одного до нескольких серьезных заболеваний.

У детей, особенно в раннем возрасте, заболевания могут протекать в острой форме, что чаще наблюдается при первичном инфицировании [3, 5]. Клинические проявления, вызванные персистирующими инфекциями, можно считать маркером иммунного неблагополучия. Так, вследствие несовершенства иммунной системы в младенческом возрасте у детей чаще развиваются заболевания, связанные с персистирующими вирусами и внутриклеточными паразитами.

Клиническая картина, типичная для конкретного возбудителя, не всегда развивается в полной мере, однако можно выявить признаки (чаще лабораторные), которые указывают на его присутствие. Так, при персистенции цитомегаловируса у лиц без иммунной недостаточности, как правило, не наблюдается каких-либо клинических проявлений. У большинства же иммунокомпрометированных лиц, в том числе у ВИЧ-инфицированных, а также у больных, получающих иммуносупрессирующую терапию, цитомегаловирус может вызвать серьезное заболевание, вплоть до смертельного исхода [6].

Персистирующий инфекционный процесс с неverified инфицированным возбудителем зачастую протекает с неопределенной симптоматикой: аденопатия, бронхолегочная патология с минимальными признаками (трахеиты, бронхиты), слабовыраженные неврологические проявления, вялотекущие заболевания системы органов пищеварения, хронические абдоминальные боли и/или дискомфорт неясного генеза, вялотекущие воспалительные заболевания почек и мочевыводящей системы и пр. Нечеткость клинической картины или многообразие клинических проявлений заболеваний, вызванных персистирующими инфекциями, нередко препятствует ранней постановке диагноза и своевременному назначению адекватного специфического лечения.

Еще немногим более 20 лет назад выявление персистирующих инфекций вызывало значительные трудности. Результатом чего была неверная оценка частоты инфицирования: при отсутствии адекватного

методического арсенала для проведения исследования допускалась гиподиагностика, при применении иммунофлюоресцентных методов — гипердиагностика. С внедрением в лабораторную практику методов полимеразной цепной реакции диагностика персистирующих инфекций перешла на новый качественный уровень. В настоящее время всестороннее обследование ребенка и членов его семьи позволяет не только констатировать наличие конкретной инфекции, но и определить штамм возбудителя, иммуногенность, степень патогенности, стадию биологического цикла, степень активности вегетации и нередко — точную локализацию области активного размножения.

Благодаря современному высокому уровню диагностики стало возможным выявлять инфекции уже в латентном периоде биологического цикла. По сути это доклиническая диагностика, которая открывает перспективы для прогноза заболевания, вызванного персистирующей инфекцией [1].

Косвенными признаками состояния, которые дают основание для доклинического обследования ребенка, являются:

- наличие в ближайшем окружении ребенка людей с латентными или клиническими формами внутриклеточной персистирующей инфекции;
- немотивированная транзиторная лихорадка;
- лимфоаденопатии;
- наличие у ребенка вялотекущих заболеваний органов пищеварения, дыхания, нервной системы, хронических абдоминальных болей, воспалительных заболеваний мочевыводительной системы, половых органов, суставов неясного генеза;
- наличие хронических воспалительных заболеваний и их частые обострения.

Решение задач лечения, профилактики и прогнозирования активного размножения инфекции в настоящее время не столь успешно, как в области диагностики.

Несмотря на широкий спектр противовирусных, антибактериальных, иммунотропных препаратов, полноценного терапевтического эффекта не всегда удается достичь, особенно при лечении детей. Причин несколько. Основные из них: а) токсичность и побочные действия многих медикаментозных средств, что ограничивает их применение в педиатрии, особенно у детей раннего возраста; б) отсутствие целенаправленного эффекта; в) бессмысленность применения препаратов в латентном периоде биологического цикла инфекционного процесса; г) дороговизна некоторых из них, например противовирусных препаратов; д) необходимость длительного применения медикаментозных средств и сложность курса лечения; е) отсутствие возможности профессионального наблюдения и динамического лабораторного контроля.

Программа профилактики развития заболеваний должна быть дифференцированной для тех инфек-

ций, которыми ребенок заражается внутриутробно или в первые годы жизни, и тех, которые чаще передаются половым и парентеральным путем и представляют повышенную опасность для подростков и взрослых репродуктивного возраста. Если в первом случае важно избежать передачи инфекции плоду или младенцу в первые 3 года жизни, так как именно в этом возрасте клинические проявления вызванных инфекциями заболеваний наиболее опасны, то во втором случае важно в принципе предотвратить контаминацию.

Важнейшим условием профилактики активных персистирующих инфекций, в том числе цитомегаловирусной инфекции, у беременных является квалифицированная и систематизированная медицинская помощь. Профилактические меры, помимо средств и навыков гигиены, должны включать максимальную информированность населения, обучение навыкам использования доступных профилактических средств, например контрацептивов, особенно в старшем школьном и юношеском возрасте. Врачи всех специальностей должны быть осведомлены о возможном влиянии этой инфекции на организм беременной женщины, о воздействии цитомегаловируса на иммунную систему, об основных направлениях профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции.

В настоящее время завершается работа по внедрению активной вакцинации против цитомегаловирусной инфекции, что является оптимальным способом предотвращения первичной инфекции: разработаны и оценены в 1-й и 2-й фазах клинических испытаний две вакцины — аттенуированная живая HCMV-вакцина Towne 125 и вакцина субъединичного гликопротеина В [7, 8]. Однако в целом проблема профилактики персистирующих инфекций на современном этапе требует серьезного решения.

Изучение тематической литературы показало, какие аспекты проблемы персистирующих инфекций составляют предмет современного научного исследования. Внимание специалистов в наибольшей степени привлекают вопросы вакцинации против цитомегаловируса [9], исследование патогенетической роли вируса простого герпеса 1-го типа при заболеваниях центральной нервной системы [10] и ассоциации цитомегаловируса с синдромом дефицита внимания и гиперактивности у детей [11]. По-прежнему актуально изучение эпидемиологии, профилактики и лечения перинатальных инфекций, ассоциированных с цитомегаловирусом и вирусом герпеса зостер [12]. Современные ученые ищут «диагностические ключи» к разгадке энцефалитов, ассоциированных с вирусом герпеса человека 6-го типа, энцефалопатии Wernicke's и энцефалопатии после трансплантации костного мозга детям [13]; проводится изучение патогенетической роли персистирующих вирусов (цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита В,

парвовируса) в развитии стероидрезистентного нефротического синдрома у детей [14]. Ведется анализ особенностей течения атипичной пневмонии, ассоциированной с *Mycoplasma pneumoniae*; при этом заболевании исследуются вопросы резистентности к макролидам и способы лечения детей, изучают факторы воспаления при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* [4, 15, 16].

Таким образом, можно сказать, что в последнее время исследователей интересуют в основном те же вопросы, что и 15–20 лет назад. Очевидно, что, несмотря на чрезвычайно большой объем накопленных за этот период знаний, до сих пор не существует единого мнения даже по такому сугубо практическому разделу, как лечение: лечить или не лечить персистирующие инфекции, а если лечить, то чем и когда. Кроме того, специалистами утрачена свежесть восприятия проблемы.

Мы решили осветить ряд неординарных вопросов, которые могут способствовать выходу из научного тупика. Прежде всего следует напомнить, что некоторые инфекции, в частности герпесвирусы, присутствуют в организме подавляющего большинства населения (у 80–100% индивидуумов) с раннего возраста, являясь нормальной составляющей нашего биологического микромира. Инфицированный этими вирусами человек остается инфицированным практически в течение всей жизни. Поэтому активность персистирующих вирусов направлена не на уничтожение хозяина, а на адаптацию к длительному существованию в его организме. Однако те возбудители, которые инфицируют организм человека не в раннем возрасте, а позднее, как правило, более агрессивны по отношению к нему.

Сотрудниками Центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи опубликована работа (2015 г.), в которой показано, что частота инфицирования ребенка разными респираторными вирусами находится в зависимости от активности герпесвирусов, персистирующих в его организме [17, 18]. Вопрос взаимодействия в организме человека персистирующих герпесвирусов и вирусов, вызывающих острые инфекционные заболевания, практически не изучен. Не получен пока ответ на вопрос о характере этого взаимодействия: синергичного, конкурентного или отсутствие такового. Неясно, существует ли в природе феномен антагонизма инфекций, пожизненно присутствующих в организме, и тех, которые при выздоровлении элиминируются. Неизвестно, каковы механизмы указанного и можно ли их использовать для профилактики острых инфекционных заболеваний.

Более того, практически не исследованы механизмы взаимодействия различных герпесвирусов при активных микст-инфекциях; нет объяснения, по каким причинам у некоторых детей активна только одна персистирующая инфекция, а у других — несколько.

Не изучены, в частности, дефекты иммунных механизмов, определяющих такое различие.

Известно, что большинство внутриклеточных инфекций обладает эпителиотропностью, что увеличивает вероятность контаминации при контактах между людьми, так как в основном именно эпителиальные клетки покидают организм в составе секретов и испражнений. В то же время контаминация персистирующими инфекциями, которые передаются преимущественно парентеральным путем (например, гепатит В, ВИЧ), затруднена; такие возбудители, как правило, более агрессивны по отношению к организму хозяина, и патогенность этих инфекций выражена в большей степени.

Известно, что наследственный материал персистирующих герпесвирусов после контаминации локализуется в ядре зараженной клетки, однако до конца неясно, каково его взаимодействие с геномом хозяина. Ведь, если клетка погибает, то вместе с ней теряется и геном вируса. С биологической точки зрения оправдана возможность выделенных вместе с секретами и испражнениями нежизнеспособных клеток стать источником контаминации другого человека.

Подробно механизмы взаимодействия персистирующих инфекций с организмом-хозяином до настоящего времени не изучены. В частности, до сих пор неясно, каково их участие в межклеточной кооперации, которая является интегрирующей основой не только функционирования, но и самого существования организма человека. В этой связи возникает вопрос, насколько древним с эволюционной точки зрения является взаимодействие системы человек–инфекция. Ведь механизмы адаптации например герпесвирусов к организму человека настолько совершенны, что по сути эти вирусы пожизненно представляют собой часть внутреннего микромира. Одна из причин этого – индукция высокой степени толерантности, причем чаще всего не врожденной, а формирующейся в первые годы жизни ребенка. Все специалисты, имеющие отношение к медицине, знают, каких усилий стоит достижение кратковременной толерантности, например при трансплантациях. Возможно, исследование приспособительных механизмов персистирующих инфекций перспективно и в этом отношении. Перечисленные вопросы касаются не только медицины, но и биологии, но от этого их исследование не становится менее важным.

К практическим с точки зрения педиатрии, но малоизученным к настоящему моменту аспектам проблемы персистирующих инфекций относятся следующие:

– Все специалисты знают, что при интерпретации лабораторных данных, относящихся к специфическим иммунным реакциям, нужно учитывать возрастные особенности титров антител, что представляет собой значительные трудности, особенно в течение первого года жизни, когда в биологических

жидкостях достаточно высок уровень материнских антител. На практике мало кто из педиатров учитывает индивидуальные особенности продукции антител у детей первых лет жизни, хотя это крайне необходимо для оценки активности инфекции и, следовательно, для решения вопроса о назначении терапии.

– Будучи частью внутреннего микромира человека, персистирующие инфекции не могут не реагировать на назначенное ребенку медикаментозное лечение. Так, сотрудниками Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева показано, что применение иммуносупрессивной терапии, в частности кортикостероидов, ассоциировано с активацией репликации герпесвирусов. Однако эта проблема остается малоисследованной, как и вопрос о влиянии на размножение вирусов большинства медикаментозных средств, которые не считаются противовирусными или иммулотропными.

– Недостаточно изученными в настоящее время остаются ассоциации персистирующих инфекций с соматическими заболеваниями. Научные сведения по этому вопросу крайне фрагментарны и не всегда известны педиатрам. Например, существуют данные о важной роли хламидийной инфекции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, а вируса Эпштейна–Барр – в развитии артритов и артрозов, однако этот аспект проблемы требует более детального исследования.

– Малоизученной остается роль персистирующих инфекций в развитии ЛОР-патологии (ринитов, отитов, синуситов), а также заболеваний желудочно-кишечного тракта, хотя по малочисленным работам перспективность таких исследований очевидна, да и материал для научного анализа вполне доступен.

– Прямым следствием высокого методического уровня лабораторных исследований явилось изучение в последние годы герпесвирусов 7-го и 8-го типов, однако их взаимодействие с организмом ребенка остается неясным.

– Недостаточно изучены семейные и межсемейные варианты персистирующих инфекций, а это имеет ключевое значение для предупреждения контаминации не только ребенка, но и плода.

– Следует помнить, что персистирующие инфекции даже в латентном состоянии представляют собой угрозу развития заболевания. Поэтому практически важным, но малоизученным вопросом остается предикция возникновения клинических проявлений патологии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на чрезвычайно тесные, пожизненные контакты человека с персистирующими инфекциями, многие важные для медицины и для педиатрии, в частности явления, связанные с их жизнедеятельностью, по-прежнему остаются для нас тайной. Объем знаний, накопленных за последние два десятилетия

тилетия, чрезвычайно велик, но до сих пор нет единого мнения по поводу длинного перечня вопросов. Коллектив авторов надеется, что, благодаря сохраняющемуся интересу к проблеме персистиру-

ющих инфекций и продолжению исследований сотрудниками ряда научно-исследовательских учреждений, на некоторые из них ответ будет найден.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Bale J.F.Jr.* Cytomegalovirus infections. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: (3): 101–106.
2. *Адиева А.А.* Роль цитомегаловирусной инфекции в патологии плода и новорожденного. Поиск новых противовирусных средств. Автореф. дисс...д.б.н. М 2009; 49. [Adieva A.A. The role of cytomegalovirus infection in pathology of the fetus and newborn. The search for new antiviral agents. Avtoref. diss. ... doctor boil. Sci. Moscow, 2009; 38. (in Russ)]
3. *Кистенева Л.Б.* Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии. *Детские инфекции* 2013; (12): 44–47. [Kisteneva L.B. The role of cytomegalovirus infection in the formation of perinatal pathology. *Detskie infectii* 2013; 12: (3): 44–47. (in Russ)]
4. *Pereyre S., Goret J., Bebear C.* Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol* 2016; 7: 974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974.
5. *Кравченко Л.В.* Состояние иммунной системы у детей первых месяцев жизни с герпесвирусной инфекцией. *Педиатрия* 2008; 87: (1): 52–58. [Kravchenko L.V. The immune system in children of first months of life with herpes. *Pediatriya* 2008; 87: (1): 52–58. (in Russ)]
6. *Singh L., Mishra S., Prasanna S., Cariappa M.P.* Seroprevalence of TORCH infections in antenatal and HIV positive patient populations. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: (2): 135–138.
7. *Krause P.R., Bialek S.R., Boppana S., Griffiths P.D., Laughlin C.A., Ljungman P. et al.* Priorities for CMV vaccine development. *Vaccine* 2013; 32: (1): 4–10. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.042.
8. *Rieder F., Steiner C.* Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: Suppl (5): 95–102.
9. *McCormick A.L., Mocarski E.S.* A universal cytomegalovirus (CMV) vaccination promises to reduce the burden of the developmental damage transplacental transmission would reduce CMV congenital disease and CMV-associated still births and leave populations less susceptible to opportunistic CMV disease. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 170–179.
10. *Lafaille F.G., Ciancanelli M.J., Studer L., Smith G., Notarangelo L., Casanova J.-L., Zhang S.-Y.* Herpes simplex virus 1 (HSV-1) is a common virus that can rarely invade the human central nervous system (CNS), causing devastating encephalitis. *Front Microbiol* 2015; 6: 208. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00208.
11. *Zhou R., Xia Q., Shen H., Yang X., Zhang Y., Xu J.* Diagnosis of children's attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its association with cytomegalovirus infection with ADHD: a historical review. *Int J Exp Med* 2015; 8: (8): 13969–13975. www.ijcem.com/ISSN: 1940-5901/IJ-CEM0008221.
12. *Bialas Kristy M.* Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol* 2015; 42: (1): 61–71. DOI: 10/1016/J.clp.2014.10.006.
13. *Sadighi Z.* Diagnostic Clues to Human Herpesvirus 6 Encephalitis and Encephalopathy after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *J Child Neurol* 2015; 30: (10): 1307–1314. DOI: 10.1177/0883073814560628.
14. *Dettmar A.K., Oh J.* Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is the most common cause of steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Bio Med Res Int* 2016; 2016: 7351964. DOI: 10.1155/2016/7351964.
15. *Meyer Sauteur P.M., Unger W.W., Nadal D., Berger C., Vink C., van Rossum A.M.* Infection with and Carriage of Mycoplasma pneumoniae in Children. *Front Microbiol* 2016; (7): 329. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00329.
16. *Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Куц А.А.* Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания. *Педиатрия* 2014; 93: (1): 44–49. [Klimova R.R., Okolisheva N.V., Chochev E.V., Tulenev Y.A., Kisteneva L.B., Malinovskaya V.V., Kusch A.A. The frequency of detection of herpesvirus infections in frequently ill children with acute respiratory infections and their influence on disease severity. *Pediatriya* 2014; 93: (1): 44–49. (in Russ)]
17. *Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Чешик С.Г., Парфенов В.В. и др.* Влияние виферонотерапии на вирусологическую и клинико-иммунологическую характеристику детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60: (2): 78–86. [Okolisheva N.V., Kisteneva L.B., Vishlova E.N., Malinovskaya V.V., Cheshik S.G., Parfenov V.V. et al. The influence of viferon therapy on virological and clinico-immunological characteristics in children of early age with acute respiratory viral infection. *Ross Vestn Perinatol i Pediatr* 2015; 60: (2): 78–86. (in Russ)]

Поступила 07.12.16

Received on 2016.12.07

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported