Profilaktyka zakażeń wirusowych u dzieci w okresie wczesnodziecięcym i przedszkolnym

Jarosław Paśnik, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zakażenia wirusowe u dzieci – etiologia

W codziennej praktyce ambulatoryjnej lekarza pediatry spotykamy się bardzo często z infekcjami wirusowymi. Szacuje się, że spośród dzieci zgłaszających się do lekarza 60-80% choruje na wirusowe zakażenia dróg oddechowych[1,2]. Trudno jednoznacznie wskazać na przyczynę tak dużej częstości zakażeń tym czynnikiem etiologicznym. Prawdopodobnie może ona tkwić w dużej liczbie i różnorodności wirusów. Najczęściej zakażenia wirusowe układu oddechowego u dzieci spowodowane są przez rinowirusy, wirusy grypy, paragrypy, adenowirusy i koronawirusy. W zależności od wieku dziecka różny jest udział poszczególnych wirusów w patogenezie zakażeń dróg oddechowych. Należy podkreślić stosunkowo częstą zapadalność na infekcje wywołane wirusem RS (ang. *respiratory syncytial*) w okresie niemowlęcym. Liczba zakażeń tym wirusem zmniejsza się w okresie wczesnodziecięcym i przedszkolnym. Odmienną serologię wirusowych zakażeń dróg oddechowych notuje się w grupie dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. W tej niewielkiej liczbowo populacji częściej notuje się zakażenia dróg oddechowych wirusem *herpes* czy też cytomegalii. Infekcje dróg oddechowych o etiologii wirusowej u tych dzieci przebiegają bardziej dynamicznie, szybko dochodzi do nadkażeń bakteryjnych i proces zapalny ma większą tendencję do uogólniania się.

Najbardziej narażeni na zakażenia dróg oddechowych są pacjenci w okresie wczesnodziecięcym i przedszkolnym. Młodsze dzieci, zwłaszcza do 6. miesiąca życia, chorują znacznie rzadziej, ponieważ dysponują przeciwciałami, które otrzymały od matki. Po ukończeniu pierwszego półrocza życia układ odpornościowy dziecka samodzielnie uczy się rozpoznawać patogeny i nie ma jeszcze w pełni wydolnych mechanizmów obronnych w postaci przeciwciał i komórek pamięci immunologicznej[3]. Dzieci te przechodzą infekcje dróg oddechowych od 6 do 8 razy w roku. Po tym okresie zapadalność na zakażenia, przede wszystkim wirusowe, znacznie spada, co świadczy o większej dojrzałości systemu odporności. Duża częstość zakażeń wirusowych u dzieci wynikać może także z dotychczasowego braku skutecznej i celowanej terapii przeciwwirusowej. Próby stosowania powszechnie przypisywanych preparatów, często możliwych do nabycia bez recepty, nie zawsze kończą się pomyślnie. Niekiedy ze względu na utrzymujący się stan zapalny, rozwijające się wtórnie zakażenie bakteryjne, konieczne jest stosowanie antybiotyku.

Mechanizmy rozwoju zakażenia wirusowego

Prawidłowo prowadzone leczenie zakażenia wirusowego zazwyczaj skupia się na walce z gorączką, bólem, a także z obfitym surowiczym wyciekiem z nosa, uczuciem zatkania nosa, suchym, napadowym kaszlem i z zaleganiem gęstej, śluzowej wydzieliny. Terapia zakażeń wirusowych dróg oddechowych u dzieci wymaga znajomości przyczyn powstawania tych objawów.

Pierwsza faza inwazji wirusa w drogach oddechowych określana jest jako **faza naczyniowa** i wynika z odpowiedzi ustroju na wniknięcie patogenów. Nagły atak wirusów prowadzi do częściowej martwicy komórek nabłonka dróg oddechowych i zaburzenia funkcji aparatu rzęskowego. Wtórnie uruchamia to mechanizmy obronne ustroju pochodzące z mobilizacji układu odpornościowego. Wydzielane są zarówno pierwotne, jak i wtórne mediatory stanu zapalnego, takie jak czynnik martwicy guza (ang. *tumor necrosis factor*, TNF) czy też interleukiny 1, 6, 8, bradykinina, histamina, prostaglandyny, leukotrieny oraz tlenek azotu (NO)[2,3]. Masywne uwalnianie tych związków powoduje wystąpienie pierwszych objawów klinicznych zakażenia, takich jak: ból, gorączka, rozszerzenie naczyń i wzrost ich przepuszczalności, który prowadzi do wodnistego wycieku z nosa. Rozszerzenie naczyń w obrębie zatok żylnych jamy nosa powoduje uczucie zatkania nosa, a także trudności w oddychaniu.

W trakcie fazy naczyniowej zakażenia wirusowego dochodzi do namnażania wirusów, które wcześniej pokonują naturalne bariery ochronne nosogardzieli, w komórkach limfoepitelialnych grudek chłonnych. Po tym „dozbrojeniu" wirusy atakują komórki nabłonka urzęsionego, stanowiącego wyściółkę nosogardła, prowadząc do martwicy oraz złuszczania komórek nabłonka urzęsionego. Niszczą aparat rzęskowy oraz elementy wydzielnicze, czyli komórki kubkowe i komórki produkujące substancje obronne, pobudzają makrofagi, które wydzielają interleukinę 1 i 6, działającą na podwzgórze. Efektem tego ciągu zdarzeń jest **gorączka**.

Ból i nadwrażliwość mięśniówki gładkiej związane są z obniżeniem stężenia obojętnej endopeptydazy, degradacją substancji P, która pełni krytyczną rolę w wyzwalaniu skurczu mięśni gładkich i bólu. Uszkodzenie tkanek przez wirusy prowadzi do aktywacji fosfolipazy A i uwolnienia kwasu arachidonowego. Kwas ten, pod wpływem cyklooksygenazy 2 (COX-2) przekształca się w prostacykliny i prostaglandyny, powodujące rozszerzenie naczyń, zwiększenie ich przepuszczalności, a także zwiększenie kurczliwości mięśni gładkich oskrzeli[2,3].

W trakcie zakażenia wirusowego dochodzi także do uwolnienia z ziarnistości komórek tucznych – endogennych amin, w tym histaminy. Powoduje ona **rozszerzenie naczyń**, zwiększenie ich przepuszczalności i wpływa na wzrost kurczliwości mięśni gładkich. Jest czynnikiem decydującym o wystąpieniu przekrwienia i obrzęku w przebiegu infekcji wirusowych, szczególnie u dzieci podatnych na choroby alergiczne. W tym okresie reakcji zapalnej dochodzi do tworzenia kinin tkankowych, takich jak bradykinina, która przyczynia się do rozszerzenia naczyń i zwiększenia przepuszczalności kapilarów, powodując zwiększenie przesięku. Wpływa także na wzrost wytwarzania wydzieliny surowiczej w drogach oddechowych, co szczególnie dotkliwie odczuwane jest w nosie. Bradykinina odpowiada za obniżenie progu pobudliwości nocyceptorów. Efektem jest nasilenie wrażliwości na ból[1,2,3]. Istotne znaczenie dla rozszerzenia naczyń i percepcji bólu w trakcie zakażenia ma wydzielany w tym czasie tlenek azotu[2].

Faza naczyniowa trwa zwykle około 3-5 dni. W tym okresie najbardziej odpowiednie jest stosowanie leków obkurczających naczynia, łagodzących kaszel i powodujących zmniejszenie wysięku. Najczęściej włączane są leki przeciwzapalne (niesterydowe leki przeciwzapalne – NLPZ, lub fenspiryd,), a także leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe (paracetamol, NLPZ). W postępowaniu zwraca się uwagę na dobre działanie chłodnego powietrza, które przyczynia się do obkurczenia naczyń i powoduje zmniejszenie przesięku[2].

Zmniejszenie obrzęku uzyskujemy na ogół za pomocą preparatów powodujących obkurczenie naczyń, czyli α-sympatykomimetyków, wspomaganych przez leki antyhistaminowe, których zadaniem jest głównie ograniczenie sekrecji[2].

Drugą fazę zakażenia wirusowego stanowi **faza komórkowa**, zwana inaczej **fazą obturacji gęstej**. W jej trakcie w wyniku wydzielania cytokin zapalnych dochodzi do zmiany struktury śluzu komórkowego i powstania nacieku komórkowego w miejsce obecnego dotychczas obrzęku. Zagęszczenie śluzu jest tym większe, im większy jest stopień odwodnienia spowodowanego chorobą, stosowanymi lekami i przyjmowaniem przez dziecko zbyt małej ilości płynów. W tym czasie obserwuje się zmianę charakteru wydzieliny z nosa, a także zmianę charakteru kaszlu, który staje się produktywny. Do zalegania gęstej wydzieliny w drogach oddechowych prowadzą zaburzenia funkcji i ruchu rzęsek. Jednocześnie tworzą się wtedy korzystne warunki do rozwoju bakterii kolonizujących drogi oddechowe. Staje się to podstawą do rozwoju wtórnego zakażenia bakteryjnego, który jest **trzecią fazą zakażenia dróg** oddechowych[1,2,3].

Celem leczenia w drugiej fazie zakażenia dróg oddechowych jest przeciwdziałanie zagęszczaniu wydzieliny i zahamowanie możliwości nadkażenia bakteryjnego. Można to osiągnąć poprzez odpowiednie nawodnienie pacjenta i nawilżenie powietrza, uzupełnione leczeniem mukokinetycznym, mukolitycznym i właściwym drenażem. W przypadku niepowodzenia leczenia tej fazy przy nadkażeniu bakteryjnym jedynym leczeniem przyczynowym pozostaje antybiotykoterapia.

Bardzo ważnym składnikiem obrazu klinicznego zakażenia wirusowego jest kaszel. Stanowi on jeden z najskuteczniejszych elementów odporności nieswoistej. Początkowo suchy, napadowy i uciążliwy charakter kaszlu jest wynikiem podrażnienia receptorów kaszlu wydzielanych w pierwszej fazie zakażenia (substancja P, bradykinina, tlenek azotu). W fazie naczyniowej (obrzękowej), gdy obfita surowicza wydzielina, spływając, podrażnia śluzówkę dróg oddechowych, staje się on szczególnie dokuczliwy. W tej fazie choroby co najwyżej dopuszczalne jest stosowanie leków przeciwkaszlowych, jednak powinno być ono ograniczone do minimum. W miarę trwania zakażenia i przejścia procesu zapalnego w drugą fazę zmianie ulega też charakter kaszlu. Pojawienie się wilgotnego, produktywnego kaszlu stanowi wskazanie do odstawienia leków przeciwkaszlowych i zastosowania leków mukolitycznych i wykrztuśnych[2,3]. Ma to na celu przyspieszenie ewakuacji gęstej, zalegającej wydzieliny i zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań bakteryjnych.

Profilaktyka zakażeń wirusowych u dzieci

Terapia zakażeń wirusowych u dzieci w okresie wczesnodziecięcym i szkolnym powinna być prowadzona dwukierunkowo. Najważniejsze jest wyleczenie stanu ostrego. W drugim etapie konieczne jest także działanie profilaktyczne zapobiegające powtórnym zachorowaniom. Bardzo ważne jest prowadzenie **szczepień ochronnych** podstawowych i uzupełniających. W kalendarzu w okresie wczesnodziecięcym i szkolnym umieszczone są szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, wirusowi polio, świnki, odry, różyczki i ospy wietrznej[4]. Wśród szczepień polecanych rodzice mogą rozważyć te przeciwko ospie

wietrznej, wirusowi ROTA, wirusowi brodawczaka ludzkiego i grypy. Z punktu widzenia infekcji szczególnie to ostatnie wymienione szczepienie rodzi wiele pytań ze strony rodziców. Zakażenie wirusem grypy przenosi się bardzo szybko z człowieka na człowieka. Dziecko może się zarazić od rodziców lub rodzeństwa, ale także od gościa, przechodnia lub w sklepie; zagrożenie stanowią zwłaszcza osoby, które częściej kontaktują się z innymi osobami. Choroba przebiega dużo ciężej u dzieci w pierwszych 4 latach życia niż u starszych dzieci i młodych dorosłych, częściej także w tej grupie wiekowej wymaga hospitalizacji. Co roku do szpitala trafia z powodu grypy 1 na 140-420 niemowląt do 6. miesiąca życia i 1 na 530-5000 dzieci w wieku od 6. miesiąca do 5 lat[5,6]. Ryzyko wystąpienia powikłań związanych z grypą jest 2-4 razy większe niż przeciętne u dzieci i dorosłych z tzw. grup ryzyka, do których należą chorzy na niektóre choroby przewlekłe. Osoby te, a także dorośli w podeszłym wieku (np. dziadkowie), często zakażają się wirusem grypy właśnie od dzieci. Jak wskazują statystyki, szczepienie przeciwko grypie zmniejsza to ryzyko zachorowania i ogranicza możliwość wystąpienia skutków ubocznych. Wśród dzieci zaszczepionych przeciwko grypie 47-76% nie zachoruje na grypę, a 77-91% uniknie jej powikłań ze strony układu oddechowego[4,5]. Szczepienie nie zapobiega jednak chorobom grypopodobnym (przeziębieniu) wywołanym przez inne wirusy. Pomimo tak zachęcających obserwacji naukowych szczepienie dzieci przeciwko grypie w naszym kraju jest wciąż na niskim poziomie. Przeciętnie w ciągu sezonu jesienno-zimowego szczepi się mniej niż 10% populacji pediatrycznej. W przeciwieństwie do naszego kraju w ciągu ostatnich dziesięciu lat w Stanach Zjednoczonych odnotowano wzrost zaszczepionych dzieci z 16,2% do 47,1%[5].

Szczególną uwagę przy szczepieniach przeciwko grypie należy zwrócić na dzieci chorujące na alergię. Stosowane w naszym kraju szczepionki przeciwko odrze i śwince oraz przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu są produkowane na fibroblastach zarodków kurzych. Te szczepionki zawierają nieznaczną ilość białka jaja kurzego i można je stosować u dzieci ze stwierdzoną alergią na to białko. W przypadku wirusów szczepionkowych wykorzystywanych w szczepionkach przeciwko grypie i żółtej gorączce, które są hodowane na zarodkach kurzych zagnieżdżonych w jajach jest zupełnie inaczej. Te szczepionki zawierają owoalbuminę, dlatego ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej po ich podaniu jest znacznie większe[7,9].

W profilaktyce przeciwwirusowej u dzieci w okresie wczesnodziecięcym i przedszkolnym dużą rolę przypisuje się edukacji prowadzącej do wypracowania prawidłowych **nawyków higienicznych**. W trakcie sezonu infekcyjnego, w okresie wzmożonych zachorowań konieczne jest przestrzeganie zasad higieny, takich jak częste mycie rąk (bezwzględnie po wyjściu z toalety). Jeśli jest to możliwe, wskazane jest stosowanie środków dezynfekcyjnych do rąk o spektrum działania uwzględniającym również wirusy, stosowanie ręczników jednorazowych[2]. W przypadku zachorowania w najbliższym otoczeniu dziecka konieczne jest zahamowanie rozprzestrzeniania się zakażenia. Do rozważenia przez rodziców pozostaje wtedy profilaktyczne zatrzymanie dziecka w domu. Konieczne jest wyłączenie drogi kontaktowej i kropelkowej polegającej na ochronie oczu i dróg oddechowych poprzez użycie maseczek. W warunkach domowych realizowanie profilaktyki przeciwwirusowej odbywa się przez częstsze mycie sprzętów: stołów, krzesełek, zabawek, dezynfekcję klamek i powierzchni drzwi w miejscach dotykowych, pojemników na mydło, częstsze stosowanie środków dezynfekcyjnych w miejscach dotykowych (włączniki światła), toaleta, wanna, częstsze mycie podłogi w mieszkaniu i wreszcie bardzo częste jego wietrzenie. Warunkiem dobrej profilaktyki przeciwwirusowej jest odpowiednie żywienie dziecka, hartowanie ciała poprzez właściwie dozowany ruch i wysiłek fizyczny. Niezbędne jest usuwanie zagrożeń środowiskowych, takich jak palenie tytoniu i smog wywołany zbyt dużym zanieczyszczeniem powietrza. W przypadku nawrotowych infekcji wirusowych wskazane jest leczenie klimatyczne. Wszystkie opisane wyżej działania behawioralne bardzo często wystarczają do zminimalizowania intensywności zachorowań na infekcje wirusowe[2].

W biegnącym coraz szybciej dniu powszednim, w dobie notorycznego braku czasu szuka się jednak magicznych leków, które mają zahamować błędne koło zakażeń. Nadzieje pokłada się w **leczeniu farmakologicznym** wykorzystującym metody immunomodulacji.

Zdeterminowani rodzice chorujących dzieci często poszukują leku, który pozwoli im rozwiązać problem infekcji u podopiecznych, i chętnie stosują różne modne środki. Większość preparatów dostępnych na rynku nie ma jednak udokumentowanej skuteczności, a czasami i bezpieczeństwa działania.

Jednym z leków o działaniu przeciwwirusowym, który stosowany jest także jako lek immunostymulujący, jest *inosine pranobex* – IP. Jest to syntetyczny preparat zawierający połączenie 1 cząsteczki inozyny z 3 cząsteczkami 4 (acetyloamino) – benzoesanu 1-(dimetyloamino-2-propanolu). Jak wskazują dotychczasowe badania *in vitro* i *in vivo*, IP jest środkiem immunostymulującym, który aktywuje układ odpornościowy do odpowiedzi na zakażenie wirusowe i skraca jego przebieg. Mimo że podstawowym przeznaczeniem tego

leku jest terapia zakażeń wirusowych, wydaje się, że pierwotnym efektem jego działania jest immunostymulacja. W warunkach in vitro hodowla limfocytów T i B z IP zwiększa ich różnicowanie i proliferację[10,11]. Udowodniony jest aktywujący wpływ IP na syntezę i uwalnianie cytokin: IL-1, IL-2, IL-10, TNF-α, IFN-γ, a także IgG przez komórki układu odpornościowego[11]. Badania prowadzone na modelach zwierzęcych i ludzkich potwierdzają działanie IP jedynie na aktywowane komórki układu odpornościowego. Brak dowodów wpływu IP na komórki spoczynkowe wydaje się potwierdzać hipotezę o wtórnym przeciwwirusowym działaniu tego leku[12]. Aktywujący wpływ na RNA własnych komórek układu odpornościowego przy jednoczesnym hamowaniu syntezy wirusowego RNA przez IP determinuje podwójne działanie tego leku. Za efekt immunostymulujący IP odpowiedzialny jest jego protekcyjny wpływ na RNA i białka w komórkach poddanych zakażeniu wirusowemu. Działanie przeciwwirusowe IP zależne jest natomiast od jego destrukcyjnego wpływu na transkrypcję wirusa. W piśmiennictwie światowym pojawiają się prace wskazujące na skuteczność IP jako środka immunostymulującego u dzieci z zakażeniami dróg oddechowych. W analizie przeprowadzonej przez Cochrane Collaboration IP stosowano u dzieci w przedziale wieku od 2. do 15. roku życia. Ocenie poddano 58 badań, w których udział wzięło 3819 dzieci w przedziale wieku od 6. miesiąca do 18. roku życia[13]. Stosowano leczenie przewlekłe (od 4 do 6 razy w ciągu 6 miesięcy) w dawce 50 mg/kg masy ciała na dobę. W zależności od grup wiekowych dzieci i schematów podawania leku obserwowano spadek liczby infekcji o 20, 19 i 25%. W badaniach przeprowadzonych przez Wiedermanna i wsp. w grupie 27 dzieci z nawracającymi ZDO wykazano wzrost liczby limfocytów T[14]. Poprawie wskaźników immunologicznych u badanych dzieci towarzyszyła poprawa stanu klinicznego. Notowano zmniejszenie częstości infekcji w kolejnych miesiącach obserwacji. Przydatność terapeutyczną IP u dzieci z częstymi ZDO potwierdziły także badania polskie, przeprowadzone przez Gołębiowską-Wawrzyniak i wsp.[15]. W dwóch grupach liczących po 30 dzieci porównywano leczenie preparatem IP, podawanym przez 10 dni przez trzy kolejne miesiące w dawce 50 mg/kg m.c./dobę, i preparatem liofilizowanego czosnku. U dzieci z grupy IP zanotowano wzrost liczby bezwzględnej limfocytów o fenotypie CD3+ i CD3+/CD4+ (helper) i poprawę czynnościową tych komórek mierzoną testem transformacji blastycznej. U dzieci, u których stosowano przewlekle przez trzy miesiące preparat IP, obserwowano zmniejszenie liczby ZDO, skrócenie czasu trwania infekcji oraz zmniejszenie liczby antybiotykoterapii. Brak korelacji pomiędzy poprawą wskaźników układu odpornościowego i poprawą stanu klinicznego u badanych dzieci zdaniem autorów opracowania jest związany ze zbyt krótkim okresem stosowania IP. Wskazuje to na potrzebę dalszych badań, na dużej liczbie pacjentów, w których poddana będzie ocenie skuteczność immunostymulującego działania IP po dłuższej przewlekłej terapii.

Lekiem immunomodulującym, który można skutecznie stosować w profilaktyce przeciwwirusowej u dzieci w okresie wczesnodziecięcym i przedszkolnym, jest **Engystol**. Zgodnie z zasadami leczenia bioregulacyjnego podczas zakażenia wirusowego czas działa na niekorzyść komórki. Im szybciej rozpocznie się detoksykacja i usuwanie homotoksyn z komórki zajętej wirusem, tym lepiej dla niej i dla całego ustroju. Wśród bioregulacyjnych leków Engystol jest podstawowym immunomodulatorem skutecznie hamującym proliferację wirusów. Działa on głównie poprzez zmianę wydzielania mediatorów kontrolujących procesy zapalne podczas infekcji wirusowych. Dotychczasowe badania wskazują, że wpływa na składowe odporności nieswoistej i swoistej. W badaniach Obserbauma i wsp. Engystol hamował proliferację wirusów w modelach doświadczalnych *in vitro*[16]. Proliferacja wirusa opryszczki zwykłej była hamowana o prawie 80%, adenowirusa o niemal 60%, a replikacja wirusa RSV o niemal 40%. W mniejszym stopniu zahamowana została replikacja rinowirusa V14 i wirusa grypy typu A.

Nowsze doniesienia potwierdziły działanie aktywujące leku Engystol na komórki układu odporności swoistej. W hodowlach ludzkich limfocytów T preparat powodował zwiększenie wydzielania interferonu-gamma przez limfocyty T o 24%. Prowadzi to do wzrostu ekspresji antygenów MHC klasy I, aktywacji fagocytozy komórek żernych (33,5%). Jednocześnie działając na wirusy, Engystol hamował proliferację wirusów poprzez bezpośrednią ochronę komórki przed wnikaniem wirusów do jej wnętrza[17].

Ocena skuteczności leczenia immunostymulującego opiera się zwykle na analizie skutków pojedynczego cyklu leczenia. W przypadkach stosowania preparatów immunoaktywujących spodziewany efekt osiągany jest często po przewlekłym, często seryjnym i opartym o określone schematy stosowaniu. Sprzeczne doniesienia dotyczące skuteczności leczenia poszczególnymi preparatami i według poszczególnych algorytmów terapii stwarzają potrzebę rewizji leczenia indywidualnie u każdego pacjenta. U dzieci, zwłaszcza uczęszczających do żłobków i przedszkoli, ze względu na dużą transmisję zakażeń wirusowych, dobry efekt osiągany po stosowaniu preparatu immunostymulującego w pojedynczym cyklu predysponuje do podawania go w kolejnych. Niepowodzenie leczenia związane z notowanym zwiększeniem liczby i ciężkości zachorowań lub z wystąpieniem ob-

jawów ubocznych uzasadnia natomiast przerwanie stosowania danego preparatu. W tym miejscu należy podkreślić, że dobór środka immunostymulującego i schematu terapii powinien być przez lekarza przeprowadzony bardzo rozsądnie, gdyż nie do końca wiadomo, czy ingerencja immunofarmakologiczna w dojrzewający układ odpornościowy jest bezpieczna.

PIŚMIENNICTWO

1. Albrecht P., Radzikowski A., Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych u dzieci, *Standardy Med.* 2001; 3: 6-35.
2. Teasdale E., Santer M., Geraghty A.W., Little P., Yardley L., Public perceptions of non-pharmaceutical interventions for reducing transmission of respiratory infection: systematic review and synthesis of qualitative studies, *BMC Public Health* 2014; 11, 14: 589.
3. Lasek W., Układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi, [w:] Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa T., Immunologia, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007; 263-276.
4. Murray M.T., Cohen B., Neu N., Hutcheon G., Simpser E., Larson E., Saiman L., Infection prevention and control practices in pediatric long-term care facilities, *Am J Infect Control* 2014; 42(11): 1233-4.
5. Santibanez T.A., Lu P.J., O'Halloran A., Meghani A., Grabowsky M., Singleton J.A., Trends in childhood influenza vaccination coverage-U.S., 2004-2012, *Public Health Rep* 2014; 129(5): 417-27.
6. Czarkowski M.P., Hallmann-Szelińska E., Staszewska E., Bednarska K., Kondratiuk K., Brydak L.B., Influenza in Poland in 2011-2012 and in 2011/2012 and 2012/2013 epidemic seasons, *Przegl. Epidemiol.* 2014; 68(3): 455-63, 559-65.
7. Turner P.J., Southern J., Andrews N.J., Miller E., Erlewyn-Lajeunesse M., SNIFFLE Study Investigators: Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy, *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 376-81.
8. Jaiwong C., Ngamphaiboon J., Effects of inactivated influenza vaccine on respiratory illnesses and asthma-related events in children with mild persistent asthma in Asia, Asian *Pac J Allergy Immunol* 2015; 33(1): 3-7.
9. des Roches A. i wsp., Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza, *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1213-1216.
10. Jersey P., Bindon C., Bradley M., Hasic E., Efect of isoprinosine on interleukin 1 and 2 productionand on suppressor cell activity in pokeweed mitogen stimulated cultures of B and T cells, *Int Immunopharmacol* 1984; 6: 321-328.
11. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z., Isporinosine affects serum cytokines levels in healthy adults, *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30: 223-228.
12. Ginsberg T., Glasky A.J., Inosiplex an immunomodulation model for the treatment of viral disease, *Ann N.Y. Acad Sci* 1977; 284: 128-138.
13. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa R.F., Flenady V., Sienna-Monge J.J.L., Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children, *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006; 4: Art. CD004974, DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
14. Wiedermann D., Wiedermannova D., Lokaj J., Immunorestoration in children with recurrent respiratory infections treated with Isoprinosine, *Int J Immunopharmacol* 1987; 9: 947-949.
15. Gołębiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwieńska-Kartowicz I., Jastrzębska-Janas K., Wacławek J., Wawrzyniak Z.M., Siwińska-Gołębowska H., Immunologiczne i kliniczne badania nad przydatnością terapeutyczną inozyny pranobeks, *Pol. Merk. Lek.* 2005; 111: 379-382.
16. Oberbaum M., Glatthaar-Saalmüller B. i wsp., *J. Alternat. Complement. Med.* 2005; 11(5): 855-62.
17. Enbergs H., *Immunological Investigations* 2006; 35:19-27.