

А.В. Караулов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей?

Контактная информация:

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 395-64-97, e-mail: drkaraulov@mail.ru

Статья поступила: 10.03.2015 г., принята к печати: 27.04.2015 г.

Недостаточно эффективный контроль многих инфекционных болезней при помощи этиотропных химиопрепаратов определяет актуальность поиска альтернативных методов, в частности, основанных на модуляции иммунитета. В обзоре современной литературы проанализированы рациональные подходы при дисфункции иммунитета у часто болеющих детей. Обращается внимание на то, что применение иммуномодуляторов способствует снижению частоты и уменьшению степени тяжести респираторных заболеваний, предупреждает развитие осложнений. Рассмотрены преимущества применения инозина пранобекса, сочетающего свойства иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью. Продемонстрирована возможность использования инозина пранобекса для профилактики и лечения респираторных инфекций у часто болеющих детей, представлены рациональные схемы его применения.

Ключевые слова: дети, респираторные инфекции, иммунотерапия, эффективность, инозин пранобекс.

(Для цитирования: Караулов А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (2): 260–264. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1295)

Следствием длительного применения этиотропных химиотерапевтических препаратов в борьбе с бактериальными инфекциями явились распространение микробов с множественной лекарственной устойчивостью и высокая изменчивость вирусов, ведущая к быстрой селекции и экспансии резистентных к противовирусным средствам штаммов. Это говорит о целесообразности поиска других направлений лечения/профилактики инфекционных болезней, основанных на модуляции иммунитета [1, 2].

У детей с рецидивирующими вирусными респираторными инфекциями или часто болеющих детей (ЧБД) также широко (и нередко неоправданно) используют большое число медикаментов, в т.ч. жаропонижающие средства, антибиотики и противовирусные препараты. При этом результаты исследования иммунной системы у этой группы детей достаточно противоречивы и в большинстве случаев могут указывать на наличие ее дисфункции [3, 4]. С учетом гетерогенности и многочисленности доли ЧБД в детской популяции исследова-

A.V. Karaulov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Immunity Dysfunction in Respiratory Diseases: Do Frequently Ill Children Need Immunomodulators?

Insufficient control of many infectious diseases using etiotropic drugs determines the relevance of a search for alternative methods, in particular based on the modulation of the immune system. The review of recent literature analyzes rational approaches to the immunity dysfunction in frequently ill children. Attention is drawn to the fact that the use of immunomodulators reduces the frequency and severity of respiratory diseases and prevents complications. The article examines the advantages of the use of inosine pranobex that combines the properties of an immunomodulator and a direct antiviral activity. It is shown that inosine pranobex can be used for the prevention and treatment of respiratory infections in frequently ill children, and the rational schemes of its application are presented.

Key words: children, respiratory infections, immunotherapy, efficiency, inosine pranobex.

(For citation: Karaulov A. V. Immunity Dysfunction in Respiratory Diseases: Do Frequently Ill Children Need Immunomodulators? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (2): 260–264. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1295)

тели постоянно дискутируют на тему целесообразности использования иммуномодуляторов как с позиций доказательной медицины, так и с точки зрения возможной коррекции выявляемых нарушений мукозального иммунитета, которые могут приводить к развитию осложнений (синуситов, отитов, бронхитов) [4, 5].

Между тем иммунотерапию рассматривают как возможное решение проблемы стремительного распространения множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов [6]. Кроме того, иммуномодуляция позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с недостаточностью противоинфекционной защиты, у которых антимикробные препараты часто оказываются недостаточно эффективными. Наконец, иммунотропные средства, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической экстренной терапии при появлении нового возбудителя или биологической атаке [1, 6].

Направленная иммунотерапия при респираторных вирусных инфекциях до недавнего времени оставалась лишь названием и не имела под собой строгой доказательной базы [5]. Тем не менее именно респираторные заболевания у детей являются не только самыми распространенными инфекционными болезнями, но и наиболее частой патологией с точки зрения назначения иммуномодуляторов. В инструкциях по применению большинства иммуномодуляторов острые респираторные вирусные заболевания внесены в перечень показаний, и множится число публикаций, свидетельствующих об их эффективности в комплексной терапии острых и хронических респираторных инфекций.

Значительные фенотипические и генетические индивидуальные особенности восприимчивости к патогенам, динамичность иммунного ответа в процессе взаимодействия хозяина и возбудителя затрудняют разработку адекватных методов иммунотерапии. Реагируя на инвазию патогена, иммунная система постоянно претерпевает перестройки. Именно поэтому введение одного и того же иммуномодулятора в разные периоды времени может иметь непохожий противоинфекционный ответ [7]. Применительно к ЧБД назначение иммунотропных препаратов ограничивается недостаточной доказательной базой и отсутствием надежных лабораторных критериев для их назначения. Многочисленные исследования показали, что изменения при рецидивирующих респираторных заболеваниях у детей в результатах иммунологического обследования, доступного в большинстве лечебно-профилактических учреждений, могут не выявляться. При более детальном обследовании обнаруживаются признаки иммунного дисбаланса, которые могут выражаться в количественных и функциональных изменениях субпопуляций Т лимфоцитов, изменении синтеза цитокинов, транзитном дефиците IgG и IgA, гранулоцитарном хемотаксисе, антимикробной активности, нарушении процессов интерференообразования, снижении синтеза sIgA и лизоцима у данной группы больных [3, 4, 8]. Измененные параметры иммунного статуса, отмеченные у длительно и часто болеющих детей, могут оказаться стартовым механизмом формирования хронической вос-

палительной патологии, поэтому применение иммуномодуляторов должно приводить не только к снижению частоты и степени тяжести респираторных заболеваний, но и способствовать профилактике возможных осложнений. В настоящее время в клинической практике доступны иммуномодуляторы с высоким уровнем доказанной эффективности [3, 4, 6, 8], однако анализ применения наиболее распространенных групп препаратов для профилактики и лечения рецидивирующих респираторных вирусных инфекций у детей указывает либо на их низкую клиническую эффективность, либо на отсутствие достаточных доказательств эффективности и безопасности их применения [5].

Клинический опыт убеждает специалистов в возможности применения иммуномодуляторов у ЧБД при наличии аллергических болезней. Так, до 80% обострений бронхиальной астмы связаны с риновирусной инфекцией, поэтому важно назначение препаратов, обладающих одновременно иммуномодулирующими и противовирусными свойствами [4, 9].

Эффективная терапия респираторных инфекций может приводить к восстановлению иммунитета. Однако при помощи иммунотропных препаратов тот же результат достижим в более ранние сроки с элиминацией возбудителя гораздо меньшим объемом химиопрепаратов и с меньшей «ценой» для организма ребенка. В перспективе создание «идеальных» иммуномодуляторов приведет к минимизации этиотропного лечения, что важно не только по экономическим соображениям. Хорошо известно об ингибирующем воздействии антибиотиков на эффекторы иммунитета и стимулирующем влиянии на продукцию провоспалительных цитокинов [2, 4, 6, 7]. Ввиду тенденции к повышению доз и расширению возрастных рамок применяемых антибактериальных препаратов, эти эффекты могут иметь особое значение. Также следует отметить, что все антибиотики в той или иной степени способны оказывать нефротоксическое или другое тяжелое побочное действие.

Другая сфера применения иммуномодуляции при респираторных инфекциях основана на новом понимании того, что составляет адекватный или неадекватный иммунный ответ. Так, адекватный ответ на вирусную инфекцию достигается назначением препаратов, одновременно обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, что может ограничить избыточную активацию Т клеток и/или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль (например с T_{H2} на T_{H1} у детей и лиц с аллергическими заболеваниями), что оптимально для осуществления противовирусного действия [1].

К дополнительным требованиям, предъявляемым к таким иммуномодуляторам, относятся клинически доказанная высокая противовирусная эффективность, безопасность, отсутствие побочных (в т.ч. канцерогенных) эффектов, а также изученные схемы метаболизма и путей выведения из организма, возможность сочетания с другими лекарственными средствами, применяемыми при респираторных инфекциях [4, 7].

К группе «оптимальных» иммуномодуляторов можно отнести синтетические аналоги инозина, предше-

ственниками которых являются природные пурины. Среди препаратов этой группы — инозин пранобекс, состоящий из соли пара-ацетамидобензойной кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанола и β-изомера инозина в соотношении 3:1. Препарат получен путем соединения инозина со вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и таким образом усиливает его иммуностимулирующие свойства [10].

Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Инозин, обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствами, принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. Клинические исследования показали, что он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что, по-видимому, обусловлено близостью (родственностью) составляющих препарата веществ, обнаруженным в организме человека [10]. Инозин ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами. Инозин пранобекс, стимулируя дифференцировку Т лимфоцитов в цитотоксические Т клетки и Т хелперы, повышает продукцию интерлейкинов 1, 2 и интерферона γ и функциональную активность клеток-киллеров. Препарат также модулирует функцию нейтрофилов и моноцитов, усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, тем самым нормализуя ключевые параметры врожденного иммунитета. Вместе с тем, стимулируя дифференцировку В лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, инозин повышает концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител [11].

Активация механизмов противовирусного иммунитета сопровождается подавлением синтеза вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Комплекс инозина и вспомогательного вещества, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации [12]. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется с ошибками, или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, повышается скорость транскрипции РНК лимфоцитов. Следовательно, инозин пранобекс обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет [13].

В международной анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения инозин пранобекс зарегистрирован в группе иммуномодуляторов (L) и противомикробных антивирусных препаратов (J) для системного использования [14].

Комплексное действие инозина пранобекса объясняет его успешное применение при респираторных вирусных инфекциях. Показано, что препарат обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А,

в т.ч. пандемического штамма А (H1N1), и В. В частности, экспериментально подтверждено, что инозин пранобекс снижает репродукцию вирусов гриппа А при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме и проявляет умеренную активность в отношении вирусов гриппа типа В [12]. Ингибирующее влияние на репродукцию вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим).

Доказана высокая безопасность инозина пранобекса. Он не обладает антигенностью, не вызывает «передозировку» и гиперстимуляцию иммунитета, обеспечивая таким образом физиологичный иммунный ответ [15]. Препарат нетоксичен, хорошо переносится даже при длительных курсах лечения [13, 16]. Совместим с антибиотиками, интерферонами, противовирусными средствами. Инозин пранобекс можно назначать без специальных иммунологических исследований, основываясь на клинической симптоматике и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3 лет) [17].

Эффективность препарата для лечения и профилактики респираторных инфекций у детей изучалась на протяжении многих лет [17, 18]. Согласно данным Л.В. Осидак и соавт., инозин пранобекс у детей, включая лиц с неблагоприятным преморбидным фоном, сокращал продолжительность практически всех симптомов заболевания, в т.ч. температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке. При этом продолжительность эпизодов острой респираторной вирусной инфекции (ОРИ) не превышала 6–8 сут у 64–70% детей, принимавших препарат, что существенно превосходит аналогичный показатель у детей контрольной группы (4–25%) [18]. В другом исследовании показана профилактическая эффективность иммуномодулятора в отношении снижения частоты и продолжительности эпизодов ОРИ. Так, после применения инозина пранобекса число детей, перенесших первичные и повторные эпизоды ОРИ, уменьшилось в 3,5 раза по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Авторы исследования полагают, что подтверждением лечебно-профилактической эффективности иммуномодулятора является сравнительно более легкое течение ОРИ, снижение в 3–4 раза частоты развития таких осложнений, как острый бронхит, пневмония и отит [18].

Инозин пранобекс (Гроприносин, Гедеон Рихтер, Венгрия) выпускается в таблетках по 500 мг. Назначают его перорально, после еды, через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3–4 раза/сут. Для лечения гриппа и других ОРИ у детей в возрасте от 3 до 12 лет лечебная суточная доза препарата составляет 50 мг/кг массы тела (в среднем 1 таблетка на 10 кг/массы тела 3 раза в день в течение 5–7 сут). Возможны и другие схемы использования инозина пранобекса. При острой герпетической инфекции его назначают в суточной дозе 3 г, по 2 таблетки 3 раза/сут в течение 5–10 сут до исчезновения симптомов. Для профилактики обострений в период ремиссии — в суточной дозе 1 г, по 1 таблетке 2 раза/сут в течение 30 сут с последующим перерывом 8 дней.

В 2010 г. был представлен систематический обзор и метаанализ оценки клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов. Проанализировано 10 опубликованных исследований, в которых у 2500 участников (детей и взрослых) инозин пранобекс использовали с лечебно-профилактической целью. У 275 больных применяли традиционные методы лечения ОРИ, 74 человека составили группу плацебо, а 10 здоровых детей — группу контроля. Кроме того, 67 здоровых добровольцев были инфицированы вирусом гриппа/риновирусом на фоне применения инозина пранобекса ($n = 34$) или плацебо ($n = 33$). Снижение частоты новых эпизодов респираторных инфекций при профилактическом режиме приема препарата, уменьшение степени тяжести и длительности проявлений респираторных инфекций при назначении препарата в лечебном режиме на фоне восстановления нарушенных ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета свидетельствуют об эффективности инозина пранобекса. Более того, в 3–4 раза снизилась частота осложнений респираторных инфекций: острого бронхита, пневмонии и отита. В результате применения препарата удалось сократить частоту использования антибиотиков у детей на 93,5%, других неантибактериальных препаратов — на 78,3% [19].

Клинический, иммуномодулирующий и противовирусный эффекты инозина наблюдали у 60 детей в возрасте 5–14 лет с персистирующей атопической бронхиальной астмой: 30 больных при ОРИ получали инозин пранобекс по 50 мг/кг массы тела на 3 или 4 приема в течение 5–7 сут, другие 30 человек — только симптоматическую терапию [16]. На фоне приема инозина пранобекса уменьшалась выраженность клинических проявлений респираторной инфекции и предупреждалось развитие вызываемых ими обострений бронхиальной астмы. Установлена активация T_{H1} -зависимого иммунного ответа с повышением продукции интерферона γ и интерлейкина 12 с последующей активацией эффекторных звеньев врожденного иммунитета. Частота обнаружения смешанных респираторных инфекций также снижалась: с 46,7 до 26,7% [20].

Клинический опыт и результаты вышеописанных исследований убеждают в том, что чем раньше было начато лечение, тем выше оказывалась его эффективность. При гриппе, других вирусных инфекциях, остром бронхите или обострении хронического бронхита прием инозина пранобекса начинают с момента появления первых признаков заболевания (недомогание, кашель, насморк). Раннее начало лечения гарантирует сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на 2–3-и сут заболевания снижается вероятность развития осложнений.

Вместе с тем в плацебоконтролируемом исследовании, выполненном с целью изучения возможности профилактики острой рецидивирующей респираторной инфекции у детей в возрасте 4–8 лет, J. Litzman и соавт. не обнаружили существенных различий в эффектах инозина пранобекса и плацебо [21]. Выводы авторов базировались на изучении записей в дневниках родителей, которые регистрировали признаки респираторных

инфекций. Одновременно при исследовании иммунного статуса авторы отметили увеличение числа Т лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+ клеток) в периферической крови на фоне применения препарата. Аналогичные данные по динамике параметров клеточного иммунитета представили W. Feleszko и соавт., изучавшие эффективность инозина пранобекса у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями [5].

Клинические наблюдения указывают на целесообразность более раннего лечебного применения иммуномодуляторов одновременно с этиотропной химиотерапией. Иммуномодуляторы могут быть использованы и в целях иммунопрофилактики и иммунореабилитации. На этих этапах применения иммуномодуляторы чаще назначают в виде монотерапии. При этом данные иммунного статуса не должны быть единственным критерием для их применения. Так, у практически здоровых лиц могут обнаруживаться различные изменения при иммунодиагностическом обследовании, что не должно рассматриваться в качестве основания для применения иммуномодуляторов. Напротив, после перенесенной тяжелой респираторной инфекции, сопряженной с различными стрессовыми воздействиями, ребенок нуждается в проведении иммунореабилитации вне зависимости от результатов иммунологического обследования, чаще всего проводящегося в ограниченном объеме [1, 4, 7]. Это справедливо и для инозина пранобекса, при применении которого прослеживается тенденция к сокращению длительности и снижению степени тяжести респираторной инфекции на фоне корригирующего действия в отношении исходно измененных показателей клеточного иммунитета.

При развитии рецидивирующих респираторных инфекций мы сталкиваемся не только с недостаточностью иммунного ответа, но и с его избыточностью, что приводит к повреждениям в макроорганизме [22, 23]. Цель иммуномодуляции и заключается в том, чтобы интенсивность иммунных реакций на возбудителя предотвращала его патогенное действие (в идеале — вызвала эрадикацию патогена), но при этом не приводила бы к существенной альтерации организма. Это в корне отличается от цели традиционной терапии, состоящей в уничтожении возбудителя. Применение бифункционального средства инозина пранобекса, способного оказывать как иммуностимулирующее, так и противовирусное действие, является важным его преимуществом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инозин пранобекс — это эффективный иммуномодулятор, применение которого оправдано в т.ч. и у детей с аллергическими болезнями, при которых целью иммунотерапии является не только ликвидация инфекционного очага, но и уменьшение степени выраженности воспалительной реакции и улучшение клинической картины основного заболевания. Включение инозина пранобекса в комплексную терапию респираторных вирусных инфекций обеспечивает локализацию очагов инфекции, снижает риск развития осложнений, а также уменьшает потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. В. Караулов — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Abbott, Gedeon Richter, «Санофи», ЗАО «Пептек», НПО «Петровакс Фарма».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013; 11: 100–108.
2. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. *Washington: National Academies Press*. 2006. P. 37–38.
3. Намазова-Баранова Л. С., Харит С. М., Тузанкина И. А., Кожевникова Т. И., Таранушенко Т. Е., Алексеева А. А. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у частоболеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 2: 40–44.
4. Караулов А. В., Пинегин Б. В., Ильина Н. И. и др. Полиоксидоний в клинической практике. Терапия, хирургия, гинекология, урология, онкология. Под ред. А. В. Караулова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 135 с.
5. Feleszko W., Marek Ruszczynski, Bartlomiej Mateusz Zalewski Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr. Respir. Rev.* 2014; 15: 200–206.
6. Labro M.-T. Immunomodulation and infection: back to the future. *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2012; 10 (3): 245–247.
7. Караулов А. В., Сокуренок С. И., Бармотин В. Г. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний. *Лечащий врач*. 2000; 1: 44–45.
8. Маркова Т. П. Применение иммуностропных препаратов в комплексном лечении и вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2011. 48 с.
9. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С. Профилактика аллергии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 61–65.
10. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. М.: Медицина. 1998. 192 с.
11. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwi ska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janak K., Wacawek J., Wawrzyniak Z. M., Siwiska-Goleblowska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur Lek.* 2005; 19 (111): 379–382.
12. Сергиенко Е. Н., Шмелёва Н. П., Германенко И. Г., Грибкова Н. В. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии. *Медицинские новости*. 2009; 14: 1–4.
13. Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H., Okura M., Tajima H., Suzuki Y. Protective effects of inosiplex in viral infections. Comparison with other immunostimulants. *Kansenshogaku Zasshi*. 1981; 55 (8): 551–557.
14. Индекс АТС, 2009. Классификатор системы АТС/DDD. URL: <http://www.whocc.no/atcddd> (дата обращения: 06.03.2015).
15. Darlath W., Wybran J. Therapeutic experience with the immunostimulator inosine pranobex. *Fortschr. Med.* 1984; 4; 102 (37): 932–934.
16. Беляева Л. М. Гроприносин в комплексном лечении часто болеющих детей и подростков. *Медицинские новости*. 2007; 8: 43–45.
17. Исаков В. А., Исаков Д. В. Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Пульмонология*. 2014; 4: 118–124.
18. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В., Эрман Е. С., Дринеvский В. П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 35–41.
19. Елисеева М. Ю., Царёв В. Н., Масихи К. Н., Осидак Л. В., Баринский И. Ф., Царёва Т. В., Мынбаев О. А. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекса при ОРВИ. *РМЖ*. 2010; 5: 313–320.
20. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Катосова Л. К., Седова М. О., Зубкова И. В. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (5): 30–37.
21. Litzman J., Lokaj J., Krejci M., Pesak S., Morgan G. Isoprinisone does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158: 35–37.
22. Schneider D. S., Ayres J. S. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (11): 889–895.
23. Casadevall A., Pirofski L.-A. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2003; 1: 17–24.