

И.М. МЕЛЬНИКОВА, д.м.н., Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ЧАСТЫХ ПОВТОРНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Одной из актуальных задач педиатрии является повышение эффективности реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ, что обусловлено высокой распространенностью респираторной патологии, риском развития осложнений и обострений хронических заболеваний, снижением качества жизни, высокими социальными и экономическими издержками [1–5]. Согласно ориентировочным экспертным оценкам, экономический ущерб от острых инфекций верхних дыхательных путей в 2014 г. составил более 376 млрд руб. При этом ОРВИ сохраняют в течение 10 лет стабильно высокий уровень в рейтинге оценки экономического ущерба, наносимого инфекционными болезнями (без учета туберкулеза и ВИЧ-инфекции). В 2014 г. ОРВИ переболело около 20% населения страны, заболеваемость ОРВИ варьировала в диапазоне от 5 до 40 тыс. случаев на 100 тыс. населения [6].

Ключевые слова:

острые респираторные инфекции
дети
иммунокоррекция
инозин пранобекс

Следует заметить, что термин «часто болеющий ребенок» не является диагнозом, а лишь обозначает группу диспансерного наблюдения, имеющего целью выяснение причин частой респираторной заболеваемости, установление лежащего в основе истинного клинического диагноза и осуществление комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий [1, 7]. При этом особого внимания требуют дети с повторными эпизодами ОРВИ нижних дыхательных путей.

Дети с частыми и повторными заболеваниями респираторного тракта представляют клинически разнородную группу [1, 7]. Под клиникой «частых острых респираторных инфекций» могут скрываться аллергические заболевания респираторного тракта, в т. ч. бронхиальная астма; хроническая инфекционная патология носоглотки; тубинфицированность; различные врожденные и наследственные заболевания (пороки развития органов дыхания, сердца, муковисцидоз, нарушение мукоцилиарного клиренса и т. д.); иммунологическая недостаточность; нарушения или незрелость механизмов адаптации и т. п.

По нашим данным, среди часто болеющих детей в возрасте от 2 до 7 лет под клиникой «частых ОРВИ» скрывались аллергические заболевания респираторного тракта (у 1/3 детей); бронхиальная астма (у 20% детей); частые повторные ОРВИ нижних дыхательных путей (ларинготрахеиты, трахеиты, бронхиты) – у 36% детей. У 76% детей с частыми ОРВИ верхних дыхательных путей при углубленном обследовании выявлялись хронический аденоидит,

аденоидные вегетации 2–3-й степени, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин, рецидивирующий отит [1]. Также у отдельных обследованных нами детей с частыми респираторными заболеваниями были выявлены: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, врожденный стридор, инородное тело бронхов, респираторно-аффективный синдром, доброкачественная нейтропения и др. Совершенно очевидно, что прогноз этой разнобразной патологии во многом зависел от своевременности диагностики и своевременности начатого адекватного лечения [7].

Респираторная вирусная инфекция оказывает мощное местное и генерализованное иммуносупрессивное действие, что, с одной стороны, облегчает присоединение вторичной бактериальной инфекции, а с другой – утяжеляет обострение хронической патологии и усложняет лечение, в частности, респираторные вирусные инфекции являются наиважнейшими триггерами бронхиальной астмы

В качестве этиологических факторов частых и повторных респираторных заболеваний выступает огромное множество различных микроорганизмов. Вирусная этиология обуславливает более 95% всех заболеваний верхних дыхательных путей. Известно более 200 возбудителей ОРВИ у человека, которые относятся к 6 таксономическим семействам: Orthomyxoviridae (вирус гриппа), Paramyxoviridae (вирус парагриппа, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус), Adenoviridae (аденовирус), Parvoviridae (бокавирус), Picornaviridae (энтеровирус, риновирус), Coronaviridae (коронавирусы 229E, HKU1, NL63, OC43, возбудитель тяжелого острого респираторно-синдрома ТОРС, возбудитель ближневосточного респи-

раторного синдрома MERS-CoV) [8–10]. В последнее время установлена значительная распространенность у данной категории пациентов оппортунистических инфекций (герпесвирусные инфекции: простой и опоясывающий герпес, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус; грибы рода *Candida*, а также хламидофилы, микоплазмы и другие патогены). Однако лечение оппортунистической инфекции является архисложной задачей, что обусловлено отсутствием адекватной иммунной защиты у этих пациентов. Более того, все еще отсутствуют терапевтические средства, направленные на полную эрадикацию некоторых других патогенов, способных персистировать в человеческом организме, что диктует необходимость разработки новых подходов к их лечению [11–13].

Нередки и смешанные вирусные инфекции, характеризующиеся суммацией патологических проявлений различных ОРВИ и, соответственно, видоизмененной клинической картиной. Бактериальные же инфекции обычно являются осложнением вирусных.

После перенесенной вирусной инфекции формируется нестойкий специфический иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3 года и только относительно данного вида вируса. Именно высокая изменчивость вируса гриппа за счет мутаций в вирусном геноме обуславливает возникновение эпидемий. Для парагриппозной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции формируется более продолжительный иммунитет – в течение 3–5 лет. Относительно более стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам [3].

Респираторная вирусная инфекция оказывает мощное местное и генерализованное иммуносупрессивное действие, что, с одной стороны, облегчает присоединение вторичной бактериальной инфекции, а с другой – утяжеляет обострение хронической патологии и усложняет лечение, в частности, респираторные вирусные инфекции являются наиважнейшими триггерами бронхиальной астмы. За этим следует увеличение объема и спектра терапевтических воздействий, что невольно ведет к полипрагмазии.

По мнению Д.В. Стефани и Ю.Е. Вельтищева, патология иммунной системы является столь существенной и определяющей для возникновения, течения и исхода многих бронхолегочных заболеваний, что в настоящее время можно говорить об иммунопневмологических болезнях и целом направлении иммунопульмонологии [14].

Одновременно в области иммунокоррекции сохраняется множество нерешенных и дискуссионных вопросов: отсутствуют четкие дифференцированные показания к назначению иммунокорректоров; неоднозначны данные об их клинической эффективности у детей с частыми респираторными инфекциями.

Это поставило перед нами задачу сформулировать принципы иммунокоррекции, основываясь на современных данных литературы и собственном опыте многолетних исследований [1].

Основу иммунореабилитации при частых респираторных инфекциях в детском возрасте составляют неме-

дикаментозные методы: лечебно-охранительный режим, обеспечение здоровой окружающей среды (грудное вскармливание, по крайней мере до 6 мес.; снижение загрязненности воздуха внутри помещений; мытье рук), рациональная диета, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия [15].

Для осуществления эффективных мероприятий, направленных на профилактику частых респираторных инфекций, особое внимание должно уделяться образовательным программам, воспитанию здорового образа жизни для пациентов и членов их семей (школы респираторного здоровья, астма-школы и др.) [16].

Медикаментозное лечение в комплексе профилактических мероприятий при частых ОРВИ проводится при наличии показаний, требует дифференцированного подхода в зависимости от вида патологии и должно ограничиваться необходимым минимумом. Важным принципом иммунокорректирующей терапии является то, что она не заменяет, а дополняет традиционное лечение, играя роль вспомогательного компонента реабилитации

Медикаментозное лечение в комплексе профилактических мероприятий при частых ОРВИ проводится при наличии показаний, требует дифференцированного подхода в зависимости от вида патологии и должно ограничиваться необходимым минимумом.

Важным принципом иммунокорректирующей терапии является то, что она не заменяет, а дополняет традиционное лечение, играя роль вспомогательного компонента реабилитации [17].

Сообщается об эффективности применения различных групп иммунокорректирующих препаратов: микробного происхождения (Бронхо-Ваксом, ИРС-19, Имудон, Рибомунил, нуклеинат натрия и др.), интерферонов (Амиксин, Кагоцел, Анаферон и др.), активаторов тех или иных звеньев иммунитета (Арбидол, Галавит, инозин пранобекс, Имунорикс, Оциллококцидум и пр.).

Совершенно очевидно, что каждый из иммунокорректирующих препаратов не может быть одинаково эффективным во всех случаях и имеет свою «оптимальную функциональную нишу». При этом назначение иммунокоррекции требует строгого учета показаний и противопоказаний, динамического клинического и иммунологического контроля, разработки эффективных алгоритмов иммунокорректирующей терапии. Курсы иммунокорректоров обычно проводят не чаще чем 1–2 раза в год.

Выбор эффективных и безопасных химиотерапевтических средств этиотропной терапии при ОРВИ весьма ограничен. Оптимальным методом иммунопрофилактики и иммунотерапии респираторных инфекций считается специфическая вакцинация против гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекции, применение иммуномодуляторов микробного происхождения (бактериальных лизатов), использование препаратов с комбиниро-

ванным иммуномодулирующим и противовирусным действием [1, 2, 18, 19].

Несмотря на это, грипп и другие ОРВИ по-прежнему плохо поддаются контролю, что связано не только с их полиэтиологичностью, но и с уникально высокой изменчивостью вирусов. Кроме того, методы этиологической диагностики в подавляющем числе имеют ретроспективный характер. Поэтому при назначении терапии врачи руководствуются клиническими показаниями, эпидемиологической ситуацией и в основном используют те препараты, которые характеризуются широким противовирусным спектром действия за счет неспецифических механизмов (производные интерферона и индукторы эндогенного интерферона) [20, 21].

Каждый из иммунокорректирующих препаратов не может быть одинаково эффективным во всех случаях и имеет свою «оптимальную функциональную нишу». При этом назначение иммунокоррекции требует строгого учета показаний и противопоказаний, динамического клинического и иммунологического контроля, разработки эффективных алгоритмов иммунокорректирующей терапии

Особое место среди противовирусных препаратов занимает разнородная по составу группа индукторов выработки эндогенного интерферона, в которой выделяют синтетические препараты (Амиксин, Арбидол, Циклоферон, Полудан, Неовир, Амплиген и др.) и природные соединения (Кагоцел, Мегосин, Ридостин, Рогасин, Саврац). Многие из них разработаны и зарегистрированы в России. Механизм противовирусной активности полностью совпадает с воздействием экзогенных интерферонов, при этом у индукторов выработки интерферона имеется ряд преимуществ: они лишены антигенности, не дают симптомов передозировки, вызывают продукцию интерферона в необходимых терапевтических дозах. Среди противовирусных препаратов, эффективных при гриппе, известны также амантадин, римантадин, занамивир, озельтамивир, в стадии исследований – перамивир, фавипиравир [22]. Следует учесть, что противовирусные свойства препаратов проявляются в полной мере при их назначении до развития инфекции либо в первые дни болезни.

Одним из современных противовирусных препаратов, сочетающих неспецифическое противовирусное действие с иммуномодулирующей активностью, является инозин пранобекс (Изопринозин). Инозин пранобекс представляет собой комплекс, содержащий инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1:3. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствует в пище и входит в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (аденозин трифосфат, гуанидин трифосфат) и циклических пуриновых нуклеоти-

дов [2]. Наиболее известным из пуринов является аденозин, состоящий из пуринового основания (аденина) и моносахарида (рибозы), который способен ингибировать образование провоспалительных цитокинов ФНО-α и интерлейкина-1β, а также обладает антиоксидантной активностью, тормозит образование свободных радикалов, в т. ч. супероксида [23]. Дезаминирование аденозина приводит к образованию инозина, обладающего аналогичными свойствами, включая противовоспалительный эффект. Второй компонент комплекса повышает его доступность для лимфоцитов. Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под влиянием глюкокортикостероидов, нормализует включение в них тимидина. Изопринозин оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию IgG, интерферона-γ, интерлейкинов (ИЛ) 1 и 2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Препарат также проявляет противовирусную активность in vivo в отношении вирусов Herpes simplex, цитомегаловируса, гриппа А и В, ЕСНО-вирусов. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации ряда вирусов. Усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами интерферонов-α и -γ, обладающих противовирусными свойствами.

Комплексное действие данного препарата объясняет его применение при различных, в т. ч. трудно поддающихся терапии, инфекциях. Препарат успешно используется для лечения кори, эпидемического паротита, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции, подострого склерозирующего панэнцефалита и др. [2].

В настоящее время накоплен достаточно убедительный положительный опыт применения инозина пранобекса, свидетельствующий о его высокой клинической эффективности, широком спектре противовирусной и иммуномодулирующей активности и безопасности

Инозин пранобекс разрешен к применению детям с 3 лет, назначается внутрь в таблетках: детям в возрасте от 3 до 12 лет по 50 мг/кг/сут; старше 12 лет – от 500 мг до 4 г/сут (регистрационное удостоверение П №15167/01 от 18.09.2008, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ).

Как препарат с двойной активностью – противовирусной (доказано экспериментально) и иммуномодули-

рующей – инозин пранобекс был запатентован под названием инозиплекс (inosiplex) в США в 1972 г. [24]. Данный препарат также зарегистрирован в более чем 70 странах мира под различными торговыми наименованиями в 2 лекарственных формах (сироп и таблетки). Кратность приема, курс лечения, частота проведения повторных курсов зависят от характера и течения заболевания, применяемой схемы лечения. Продолжительность назначения инозина пранобекса, по данным различных источников, составляет от 5 дней до 3 мес., однократно или с многократными повторениями, 5- или 10-дневными курсами. Препарат малотоксичен, хорошо переносится.

В настоящее время накоплен достаточно убедительный положительный опыт применения инозина пранобекса, свидетельствующий о его высокой клинической эффективности, широком спектре противовирусной и иммуномодулирующей активности и безопасности [2, 5, 12, 24–29].

В результате исследования, проведенного В.А. Булгаковой, И.И. Балаболкиным с соавт. (2010), установлено, что применение инозина пранобекса способствовало уменьшению проявлений острых вирусных инфекций и длительности симптомов у детей с атопической бронхиальной астмой, предупреждало развитие ее обострений. Достижимый применением данного препарата терапевтический эффект, по мнению авторов, обусловлен активацией Th1-иммунного ответа, проявляемой повышением продукции гамма-интерферона и ИЛ-12, которые вызывают пролиферацию NK-клеток, оказывающих противовирусное действие. Отмечаемое под влиянием инозина пранобекса усиление продукции интерферона-γ способствовало снижению активности Th2-клеток и вторично – уменьшению продукции sCD30, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО альфа, IgE, снижению выраженности хемотаксиса эозинофилов, аллергического воспаления в бронхах и, следовательно, уменьшению клинических проявлений не только вирусной инфекции, но и самой бронхиальной астмы, снижению лекарственной нагрузки на пациентов.

В ходе многоцентрового исследования, проведенного отечественными исследователями, по оценке эффективности включения изопринозина в схемы лечения ОРВИ, в которое было включено 2 500 детей, выявлено, что препарат статистически значимо обладает лечебно-профилактической эффективностью. Показано, что изопринозин при включении его в терапию гриппа и ОРВИ у детей дошкольного и школьного возраста, в т. ч. и с отягощенным преморбидным фоном, обладает доказанной клинической эффективностью, способствуя статистически значимому сокращению продолжительности симптомов (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке) и, соответственно, длительности ОРВИ. При применении изопринозина в 20–22% случаев общая продолжительность ОРВИ составила менее пяти дней, при этом число осложнений ОРВИ у детей этой группы было достоверно более редким. Авторами убедительно доказано, что увеличение коли-

чества курсов до 3 при профилактическом применении изопринозина статистически значимо уменьшало частоту развития ОРВИ [25].

В исследовании, проведенном Т.П. Марковой (2009), выявлено, что применение изопринозина в виде 3 курсов комплексного лечения по 10 дней с интервалом 10 дней у детей с частыми эпизодами ОРВИ после санации очагов хронической инфекции в рото- и носоглотке снижало частоту ОРВИ в 3 раза, частоту обострений рецидивирующего бронхита – в 2,3 раза, а также уменьшало потребность в назначении антибиотиков. У часто болеющих детей с клиническими проявлениями герпесвирусной инфекции (высыпания в носогубной области, афтозный стоматит) через 6 мес. после приема данного препарата количество ее обострений снизилось в 3 раза. Наряду с этим, уровень IgM-антител к ВПГ-1 в сыворотке у них не определялся, и только у 10% пациентов вирус простого герпеса 1 определялся в слюне методом ПЦР-диагностики [27].

Течение гриппа и других ОРВИ по-прежнему плохо поддается контролю. Это связано не только с полиэтиологичностью данных заболеваний, но и с уникальной изменчивостью вирусов. Кроме того, многообразие симптомов ОРВИ приводит к тому, что одному пациенту нередко назначается не менее 3–5 препаратов одновременно

Систематический обзор и мета-анализ отечественных и зарубежных источников литературы позволил оценить эффективность иммунотерапии изопринозином у пациентов с частыми ОРВИ. Обобщенные результаты данных исследований свидетельствуют о значительном снижении частоты эпизодов ОРВИ после лечебно-профилактического курса изопринозина, особенно у контингента, имеющего признаки иммунодефицита, а также отягощенный преморбидный фон. При лечении изопринозином у пациентов, как правило, сокращалась длительность и степень тяжести ОРВИ [26, 30, 31].

Известно, что спектр препаратов, используемых при лечении ОРВИ и гриппа, широк и разнообразен. Он включает лекарственные средства этиотропного, патогенетического действия, симптоматические препараты, а также средства, применяющиеся с целью иммунокоррекции. Однако течение гриппа и других ОРВИ по-прежнему плохо поддается контролю. Это связано не только с полиэтиологичностью данных заболеваний, но и с уникальной изменчивостью вирусов. Кроме того, многообразие симптомов ОРВИ приводит к тому, что одному пациенту нередко назначается не менее 3–5 препаратов одновременно. Поскольку изопринозин обладает комплексным (иммуномодулирующим и противовирусным) действием, его назначение детям способствует более быстрому купированию основных симптомов вирусной инфекции и одновременно позволяет снизить лекарственную нагрузку, уменьшает риск полипрагмазии [13, 20].

Таким образом, разнородность группы пациентов, часто болеющих респираторными заболеваниями, требует дифференцированных подходов с учетом конкретного диагноза, факторов, влияющих на частоту ОРВИ, ведущих патогенетических нарушений (иммунных, метаболических, функциональных и др.). В современных условиях инозин пранобекс становится одним из препаратов выбора при профилактике и лечении ОРВИ у

детей с частыми повторными респираторными инфекциями, особенно в тех случаях, когда требуется комплексный противовирусный и иммуномодулирующий эффект. При отсутствии эффекта от проводимых профилактических мероприятий в течение 3 мес. показано углубленное обследование ребенка в условиях поликлиники или стационара и индивидуальный подбор соответствующего лечения.



Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru
ISPR-RU-00081-DOK-PHARM-05102017

ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М.: «Оверлей», 2009. 144 с. <http://www.pedklin.ru>.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С., Шмакова С.Г., Зубкова И.В., Королькова Е.Л. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с атопической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2010. 7. 3: 58–65.
- Савенкова М.С. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей. Аспекты противовирусной терапии. *Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение*. 2015. 1. http://pediatr-nmo.geotar.ru/ru/articles_ped/8.html?SSr=0901337a1e01fffff27c_07df080e010912-40fa.
- Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *Медицинский совет*. 2014. 5: 22–30.
- Якупова Р.Ш., Скачкова М.А., Чолоян С.Б., Карпова Е.Г. Эффективность иммуномодулирующих препаратов у детей с респираторными заболеваниями в экологически неблагоприятных районах. *Гигиена и санитария*. 2012. 3: 33–35.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 206 с.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Частые острые респираторные заболевания у детей: современные представления. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2009. 3: 7–13.
- Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева). 2003. 3: 25–27.
- Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. *Инфекционные болезни*. 2012. 10(3): 15–23.
- Шмелева Н.П., Сивец Н.В., Грибкова Н.В., Лапо Т.П., Чешенок Е.В., Аношко О.Н. Этиологический спектр возбудителей ОРВИ у детей Беларуси в 2010–2014 гг. *Проблемы эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней*. 2014. 10. <http://www.zdrav.by/etiologicheskiy-spektr-vozбудителей-orvi-u-detey-belarusi-v-2010-2014-gg>.
- Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Масихи К.Н., Манухин И.Б., Царев В.Н. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе. *Трудный пациент*. 2009. 7. 8–9: 5–12.
- Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения. *Педиатрия*. 2007. 86. 4: 79–85.
- Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Моргунова С.Л., Стойко Т.Ю., Бодаревская О.П. Рациональная терапия острых респираторных инфекций и гриппа. *Медицинский совет*. 2015. 1: 66–70.
- Иммунология и иммунопатология детского возраста (под ред. Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтишева). М.: Медицина, 1996. 384 с.
- Global action plan for prevention and control of pneumonia (World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF)). 2009.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современные представления о причинах частых заболеваний органов дыхания у детей. Здоровье и здоровый образ жизни: состояние и перспективы (медико-психологические, социальные, правовые и экологические аспекты). Смоленск, 2008: 169–174.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и др. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии. М.: 2007. 450 с.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М.: 4Мпресс, 2013. 432 с.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. Значение бактериальных лизатов в алгоритмах комплексного восстановительного лечения детей с частыми респираторными инфекциями. *Вопр. практ. педиатрии*. 2013. 8(1): 58–62.
- Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? *Лечащий врач*. 2014. 10. <http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073/>.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике и комплексной терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей. *Фарматека*. 2014. 3: 30–37.
- Ison M.G. Optimizing antiviral therapy for influenza: understanding the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Apr, 13(4): 417–425.
- Образцова Е.В., Осидак Л.В., Гончарова Е.В. Современные тенденции в лечении ОРВИ: как избежать полипрагмазии? *Медицинский совет*. 2015. 1: 79–83.
- Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can. J. Microbiol*. 1972. 18: 1463–1470.
- Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2012. 10: 1–4.
- Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н., Осидак Л.В., Баринский И.Ф., Царева Т.В., Мынбаев О.А. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения Инозина Пранобекс. *РМЖ*. 2010. 18(5): 313–321.
- Маркова Т.П. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Фарматека*. 2009. 6: 49–52.
- Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapala Ł, Bocian K, Dreła N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015. Jun 1, 65(2): 171–180.
- Ohnishi H, Kosuzume H, Inaba H, Ohkura M, Shimada S, Suzuki Y. The immunomodulatory action of inosiplex in relation to its effects in experimental viral infections. *Int J Immunopharmacol*. 1983. 5(3): 181–196.
- Litzman J, Lokaj J, Krejčí M, Pešák S, Morgan G. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr*. 1999. Jan. 158(1): 32–37.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Доровская Н.Л., Марушков В.И. Иммунологические и метаболические особенности детей с частыми заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности дифференцированного комплексного оздоровления с включением селексена с аскорбиновой кислотой. *Пульмонология*. 2007. 4: 46–50.