

В.А. Булгакова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

## Острые респираторные инфекции: расширение возможностей противовирусной терапии

### Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГБУ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: bulgakova@nczd.ru

Статья поступила: 11.10.2103 г., принята к печати: 28.10.2013 г.

Проблема эффективного и безопасного лечения и профилактики острых инфекций дыхательных путей является одной из актуальных в клинической педиатрии. В статье рассматривается возможность применения в лечении острых респираторных вирусных инфекций иммуностимулирующего средства с противовирусным действием инозина пранобекса. Приведены данные о механизме комбинированного иммуномодулирующего и противовирусного действия препарата, об эффективности и переносимости при применении у детей. Представленные данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют, что прием инозина пранобекса ослабляет симптомы острой респираторной инфекции вирусной этиологии, предотвращает осложнения и восстанавливает ослабленный иммунитет, позволяет снизить потребность в назначении других лекарственных средств и медикаментозную нагрузку на организм. Свойства препарата расширяют возможности фармакотерапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Анализ публикаций по результатам изучения эффективности применения, а также собственные данные исследования препарата позволяют рекомендовать инозин пранобекс для лечения острых респираторных инфекций у детей, склонных к частой заболеваемости респираторными инфекциями, пациентов с хронической патологией, в т. ч. с аллергическими болезнями органов дыхания и интеркуррентными острыми респираторными инфекциями.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, противовирусные препараты, иммунитет, иммуномодуляторы, инозин пранобекс.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 74–79)

Острые инфекционные болезни дыхательных путей являются наиболее распространенной патологией у детей и взрослых и занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения. При этом проблема острых респираторных инфекций (ОРИ) наиболее актуальна в педиатрической практике, что обусловлено их значительной распространенностью в детской популяции, а также высоким риском развития осложнений [1, 2].

Достижения медицинской науки и иммунопрофилактики за последние годы позволили раскрыть многие стороны сложной и многоплановой проблемы лечения и профилактики ОРИ. Эффективным методом профилактики любой инфекции является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности [3]. В отношении большого числа респираторных возбудителей специфическая иммунопрофилактика ограничена вакцинацией против гриппа, пневмококковой инфек-

ции и *Haemophilus influenzae* типа b. В настоящее время также возможно проведение специфической пассивной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции. Однако даже вакцинация только против этих инфекций позволяет существенно сократить бремя ОРИ у детей [4].

Кроме того, для профилактики острых инфекционных заболеваний органов дыхания в нашей стране многие годы используют методы неспецифической активации иммунной системы с применением иммуномодулирующих препаратов, например бактериальных вакцин и синтетических иммуномодуляторов [5].

Хорошо известно, что 90–95% всех острых инфекционных заболеваний дыхательных путей имеют вирусное происхождение. Благодаря развитию молекулярно-биологических лабораторных методов исследования в последние годы произошли значительные изменения в структуре респираторных инфекций. Если в прежние

V.A. Bulgakova

Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

## Acute Respiratory Tract Infections: Widening of Possibilities of Antiviral Treatment

Problem of effective and safe treatment and prophylaxis of acute respiratory tract infections is one of the most topical problems in clinical pediatrics. In this article the possibility of usage in treatment of acute respiratory viral infections an immunostimulating drug with antiviral action — pranobex. The author describes mechanisms of combined immunomodulatory and antiviral action of this drug, shows data on its efficacy and tolerability in children. The demonstrated data of literature review and the results of the author's own studies evidenced that administration of inosine pranobex relieved symptoms of acute respiratory viral infection, prevent development of complications and restores the weakened immunity, allows decreasing of the requirements of other drugs and medicinal load to the organism. Characteristics of this drug widen the possibilities of pharmacotherapy of acute respiratory viral infections in children. Anaysis of publications on efficacy of this drug, as well as the author's own data allow to recommend inosine pranobex for treatment of acute respiratory tract infections in frequently ill children, patients with chronic diseases (including allergic disorders of the respiratory tract) and intercurrent acute respiratory tract infections.

Key words: acute respiratory tract infections, antiviral drugs, immunity, immunomodulators, inosine pranobex.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 74–79)

годы при постановке ребенку диагноза ОРИ прежде всего предполагали хорошо изученные и известные возбудители, такие как вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирусы, то в последние годы возрос удельный вес герпесвирусов и атипичных возбудителей, обнаружены ранее не известные вирусы, вызывающие инфекции респираторного тракта человека: коронавирусы, метапневмо- и бокавирус [6–11].

Процессы, вызванные вирусной инфекцией, в значительной степени определяют характер течения инфекционного процесса и его исход. Степень виремии — «вирусной нагрузки» — прямо коррелирует с проявлениями токсикоза, тяжестью состояния больного, лихорадкой, реакцией иммунной системы. Важными биологическими особенностями вирусов являются возможности персистенции в организме и развития хронической или латентной вирусной инфекции [12]. Персистенция вирусов вызывает дефекты иммуногенной реактивности и создает благоприятные условия для бактериальной инфекции. Ускользая от иммунной системы, персистирующие вирусы вынуждены «пользоваться» различными механизмами иммуносупрессии, способствуя при этом снижению резистентности хозяина к воздействию агентов, для которых персистенция не характерна, в т. ч. и возбудителей острых респираторных заболеваний. Показано, например, что в результате взаимодействия большинства герпесвирусов с макрофагами образуются иммуносупрессивные факторы, приводящие к формированию стойкого иммунодефицита [13]. Вместе с тем установлено, что и вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, РС-вирус могут длительное время персистировать в организме после перенесенной ОРИ [14].

Воздействие патогенных факторов усиливается при развитии повторных инфекционных заболеваний органов дыхания [15–18]. ОРИ, чаще вирусной этиологии (грипп, парагрипп, аденовирусные инфекции), персистирующие возбудители (чаще герпесвирусы) у детей, склонных к рецидивирующим респираторным инфекциям, способствуют хроническому течению инфекционно-воспалительного процесса, протекающему на фоне продолжительного иммунного дисбаланса, а нередко — развитию иммунных нарушений [12, 13, 19]. Все это объясняет необходимость проведения адекватной этиопатогенетической терапии, включающей выбор противовирусных и иммуномодулирующих средств [20–24]. Во многом этим требованиям отвечает препарат инозин пранобекс, используемый в лечении и профилактике вирусных инфекций, преимуществом которого является его комплексное действие — противовирусное и иммуномодулирующее [25]. Инозин пранобекс, в соответствии с международной анатомо-терапевтическо-химической классификацией лекарственных средств, относится к группе противомикробных противовирусных препаратов для системного использования и к группе иммуномодуляторов.

Впервые как иммуномодулирующее средство с противовирусной активностью (доказано *in vitro*) инозин пранобекс был запатентован в 1972 г. в США [26]. В 90-е гг. препарат был зарегистрирован и разрешен к применению уже более чем в 70 странах мира под различными торговыми наименованиями. В Российской Федерации оригинальный препарат Изопринозин производства компании «Тева» был зарегистрирован в 1997 г. (регистрационное удостоверение П N015167/01-290411) для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике ([www.drugreg.ru](http://www.drugreg.ru)). В России применение препарата в форме таблеток разрешено у детей с 3 лет,

за рубежом он доступен также в форме сиропа и не имеет возрастных ограничений.

Химически инозин пранобекс представляет собой синтетический аналог инозина, состоит из соли параацетамидобензойной кислоты и N,N-диметил-амино-2-пропанола и β-изомера инозина в соотношении 3:1, получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и таким образом усиливает его иммуностимулирующие свойства. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коззимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Возможно, что сходство инозина пранобекса с образующимися в организме соединениями и обуславливает относительно высокую переносимость препарата [27].

Противовирусное действие инозина пранобекса заключается в подавлении процесса репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, в результате чего в клетке нарушается синтез вирусных белков и снижается интенсивность размножения вируса [28]. Полагают, что противовирусный механизм препарата реализуется уже к концу 1-х сут приема [29]. Инозин пранобекс нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что впоследствии делает невозможными процессы репликации полноценных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов, т.е. нарушается воспроизводство вирусов и снижается виремия [30–32]. При этом инозин пранобекс не влияет на развитие и функции здоровых клеток (отсутствие токсического эффекта), что очень важно при выборе лекарственного средства в педиатрической практике [27].

Противовирусная активность препарата в отношении респираторных вирусов, включая вирусы гриппа А и В, аденовирусы, РС-вирус, вирусы парагриппа, подтверждена исследованиями, проведенными в НИИ гриппа (Санкт-Петербург, 2008–2009 гг.) [33]. Ингибирующее влияние препарата на репродукцию вирусов гриппа установлено как в профилактическом (при предварительной обработке культуры клеток), так и в терапевтическом режиме (при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток) (табл.).

Как известно, сохранение постоянства внутренней среды организма иммунная система осуществляет с помощью факторов врожденного и приобретенного

Таблица. Противовирусная активность инозина пранобекса\*

Респираторные вирусы	Противовирусная активность
Вирусы гриппа А и В	Установлена
Вирус H1N1	Установлена
Вирус H5N1	Установлена
Вирус парагриппа	Установлена
Аденовирус	Установлена
Респираторно-синцитиальный вирус	Установлена

Примечание. \* — отчет НИИ гриппа СЗО РАМН «Изучение противовирусной активности препарата Изопринозин в отношении респираторных вирусов человека». Санкт-Петербург. 2008; отчет НИИ гриппа СЗО РАМН о проведении научно-исследовательской работы «Изучение противовирусной активности препарата Изопринозин в отношении вируса «свиного гриппа (штамм A/California/07/09(H1N1)swl)». Санкт-Петербург. 2009.

иммунитета путем распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы, как экзо- (в основном это возбудители инфекции), так и эндогенного происхождения (клетки, измененные вирусы, митохондрии, злокачественные клетки и т.д.). Противовирусное действие инозина пранобекса активно обсуждалось в исследованиях прежних лет и считалось главным свойством препарата. Было установлено, что инозин пранобекс, проникнув в инфицированные клетки, ингибирует синтез вирусных матричных РНК, а в нормальных клетках, наоборот, повышает уровень экспрессии как тотальной, так и матричной РНК, что особенно важно для клеток иммунной системы. С одной стороны, препарат блокирует размножение вирионов, ингибируя вирусную матричную РНК в инфицированных клетках, а с другой — поддерживает функциональную активность иммунокомпетентных клеток [34]. Таким образом, этиотропная противовирусная эффективность инозина пранобекса может быть дополнительно связана и с его иммуномодулирующими возможностями. В последующем на основании результатов дополнительных исследований действия препарата было показано, что наряду с антивирусным эффектом он обладает свойствами иммуномодулятора [35–37]. Стимулируя дифференцировку Т лимфоцитов в цитотоксические Т клетки и Т хелперы, а также повышая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке интерлейкинов 1, 2, интерферона  $\gamma$ . Инозин пранобекс повышает функциональную активность НК-клеток; усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов. В то же время, стимулируя дифференцировку В лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нормализует гуморальный иммунитет; при этом происходит повышение концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител. Активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс еще и опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции.

По данным зарубежных авторов, после применения оригинального препарата Изопринозин для лечения вирусных инфекций органов дыхания у детей и взрослых клиническое улучшение наблюдается в 89,6% случаев (у 1573 из 1754 пациентов), при этом иммунологическое улучшение достоверно установлено в 93,1% случаев (у 1273 из 1376 пациентов) [32]. Показано, что инозин пранобекс потенцирует хемотаксис и фагоцитирующую активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагальных клеток, повышает функциональную активность цитотоксических Т лимфоцитов, НК-клеток и продукцию вируснейтрализующих антител, влияет на цитокиновый статус [38–40]. Таким образом, происходит модулирование неспецифического иммунитета, повышение резистентности организма к широкому спектру вирусов.

Известно, что снижение эффективности иммунитета может быть обусловлено недостаточным поступлением субстратов энергетического обмена в клетку, вследствие чего иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии энергетического дефицита и не могут адекватно ответить на инфекцию. Эти состояния зачастую формируют вторичную иммунную недостаточность, когда изменений в количественном составе иммунокомпетентных клеток при иммунологических исследованиях не выявляется, а причина частой заболеваемости до конца не ясна. Само по себе частое чередование инфекционных процессов, например у часто болеющих респираторными инфекциями детей, также сопровождается развитием энер-

годефицитных состояний и снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток [41], что, в свою очередь, способствует как обострению имеющихся хронических воспалительных заболеваний, так и хронизации вирусной инфекции. Необходимо также учитывать, что вторичная иммунная недостаточность приводит к т.н. синдрому послевирусной астении, который может развиваться у больных в течение 1 мес после начала инфекции и отличается разнообразной клинической симптоматикой, из которой ведущими являются усталость и эмоциональные нарушения. Назначение инозина пранобекса в подобной ситуации способствует нормализации энергетического обмена в клетках. Проникая в клетки, он повышает их энергетический потенциал, усиливает устойчивость к цитопатогенному действию вирусов и препятствует развитию синдрома поствирусной астении, особенно характерном при гриппе и повторных ОРВИ [42].

Установлено, что применение инозина пранобекса при ОРВИ вирусной этиологии и гриппе сокращает продолжительность и степень выраженности симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных явлений в носоглотке). Показано уменьшение продолжительности болезни и купирование симптомов заболевания через 48–72 ч после назначения препарата детям в возрасте от 1 мес до 12 лет при ОРВИ вирусной этиологии (ринофарингит, острый ринофарингит). У пациентов, принимавших препарат, температура была невысокой и держалась не более 2 сут, общие симптомы исчезали за 1–2 сут [43]. Результаты использования препарата при бронхiolите (возраст пациентов от 2 до 17 мес), остром бронхите (дети в возрасте от 1 мес до 8 лет) и бронхопневмоните (пациенты от 15 мес до 3 лет) свидетельствуют о быстром улучшении состояния и наступлении ремиссии через 3–4 сут [44].

Применение инозина пранобекса для лечения ОРВИ у иммунокомпрометированных пациентов позволяет снизить потребность в назначении антибиотиков, не требует дополнительного назначения других лекарственных средств, сокращает сроки госпитализации [45–48]. Результаты клинического исследования по его применению в терапии рецидивирующих бронхитов на протяжении 3–6 мес (50 пациентов в возрасте от 18 мес до 17 лет) говорят о том, что у 75% пациентов с изменениями в иммунограмме (иммунодефицит) и у 58% детей, у которых не выявлено отклонений в иммунологическом статусе, имеет место уменьшение частоты рецидивов и длительности и числа курсов антибиотикотерапии как во время обострения, так и после проведенного лечения. У остальных 25% пациентов с изменениями в иммунограмме и у 22,7% детей без отклонений в иммунологическом статусе было достигнуто полное выздоровление, рецидивы более не наблюдались [45]. Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей после санации очагов хронической инфекции снижало частоту эпизодов ОРВИ в 3, частоту рецидивирующего бронхита — в 2,3 и хронического фарингита — в 2,5 раза, а также значительно сокращало частоту приема антибактериальных препаратов [48].

Лечебно-профилактическая эффективность инозина пранобекса, в т.ч. при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих детей, пациентов с аллергией, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта), продемонстрирована в многоцентровом постмаркетинговом исследовании в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенном в 13 городах РФ (2007) с участием 2503 детей в возрасте 12 мес и старше с респираторными инфекциями [33]. Согласно результатам исследования, применение инозина пранобекса у детей, включая лиц с неблагоприятным преморбидным фоном, способствовало сокращению продолжительности



практически всех симптомов заболевания, в т.ч. температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке. При этом продолжительность эпизодов ОРВИ не превышала 6–8 сут у 64–70% детей, принимавших препарат, что существенно превосходит аналогичный показатель у детей контрольной группы (4–25%). Сходные данные по результатам обследования детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями представлены М. Golebiowska-Wawrzyniak и соавт. (2005): после курса лечения отмечено урежение рецидивов респираторных инфекции, снижение степени тяжести и продолжительности ОРВИ, сокращение частоты применения антибиотиков и других лекарственных препаратов [27].

Метаанализ, посвященный оценке клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов, по данным 10 опубликованных исследований, в которых 2534 пациентам (детям и взрослым) препарат был назначен с лечебно-профилактической целью, также подтвердил его эффективность [49]. Доказано снижение частоты новых эпизодов ОРВИ при профилактическом режиме назначения препарата, снижение степени тяжести и укорочение длительности проявления ОРВИ вирусной этиологии при назначении его в лечебном режиме с одновременным восстановлением морфофункциональной потенции иммунной системы.

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в связи с этим имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуномодулирующими средствами с противовирусной активностью. Клинические исследования продемонстрировали хорошую переносимость препарата. По данным исследователей, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечены головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата. При длительном приеме (более 2 нед) может наблюдаться повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, которое нормализуется после прекращения лечения [49].

При острых респираторных вирусных инфекциях препарат назначают из расчета 50 мг/кг в сут, разделенных на 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 сут): взрослым — 6–8 таблеток в сут, детям (с 3 лет) — по 1 таблетке на 10 кг массы тела в сут.

Инозин пранобекс является препаратом выбора для лечения детей с герпесвирусными и смешанными респираторными инфекциями, оптимизации программы лече-

ния часто болеющих детей [50–52]. В настоящей работе применяли оригинальный препарат для лечения ОРВИ у детей с бронхиальной астмой [53]. Препарат назначали внутрь в лечебных дозах, из расчета 50 мг/кг массы тела на 3 или 4 приема (в зависимости от суточной дозы) в течение 5–7 сут. При этом исключали использование противовирусных химиопрепаратов, интерферонов и их индукторов, обычно применяемых для лечения ОРВИ вирусной этиологии. Эффективность препарата оценивали по срокам уменьшения степени выраженности симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, по данным лабораторного исследования, свидетельствующим об активности патологического процесса, элиминации вирусов со слизистой оболочки полости носа, данным иммунного статуса. Результаты клинического мониторинга позволили констатировать более легкое течение гриппа и ОРВИ у детей, получавших исследуемый препарат. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, причем у всех наблюдаемых — свыше 2 сут, а почти у 1/3 — до 4 сут и более. В основной группе у 27 (90%) больных продолжительность лихорадки составила не более 2 сут. Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако длительность в группе сравнения — в 1,5–2 раза дольше ( $p < 0,05$ ). У детей, получавших препарат, в динамике по окончании терапии установлены повышение содержания растворимых медиаторов иммунного ответа sCD4+, sCD25, интерлейкинов 8 и 12 ( $p < 0,05$ ) и уменьшение концентрации sCD30, фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $p < 0,05$ ); обнаружена тенденция к незначительному снижению уровня интерлейкина 4 ( $p > 0,05$ ), увеличению концентрации интерферона  $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), сохранившимся и в период реконвалесценции. По всей вероятности, достигаемый терапевтический эффект был связан с активацией  $T_{H1}$ -иммунного ответа, проявляемой повышением продукции интерферона  $\gamma$  и интерлейкина 12, которые вызывают пролиферацию NK-клеток, оказывающих противовирусное действие.

Таким образом, Изопринозин — это препарат многоцелевого влияния: помимо направленного этиотропного, он обладает иммуномодулирующим эффектом [54]. Наличие в арсенале врача эффективного и безопасного лекарственного средства всегда является дополнительным резервом для лечения пациентов. Анализ публикаций по результатам изучения эффективности применения, а также собственные данные исследования препарата позволяют рекомендовать инозин пранобекс для лечения острых респираторных инфекций у детей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самсыгина Г.А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2013; 92 (3): 38–42.
2. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (1): 74–86.
3. Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. Достижения и проблемы иммунопрофилактики. *Вестник РАМН*. 2011; 6: 21–26.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Росс. педиатрич. журн.* 2013; 5: 4–14.
5. Борисова В.Н., Булгакова В.А., Ванеева Н.П. и др. Иммуномодуляторы и вакцинация. Под ред. М.П. Костинова, И.Л. Соловьевой. М.: 4МПресс. 2013. 272 с.
6. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. Метапневмовирус — один из лидирующих вирусов, вызывающих респираторные заболевания у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2011; 90 (2): 108–113.

7. Кондратьева Т.Ю. Бокавирус человека — недавно открытый вирус, ассоциирующийся с острыми респираторными заболеваниями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008; 3: 31–40.
8. Яцышина С.Б., Коновалов А.В., Магкоева З.Г., Прадед М.Н., Шелковская Л.П., Перевозчикова Л.А., Андропова М.М., Горелов А.В. Лабораторная диагностика в оценке заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2013; 1: 34–38.
9. Булгакова В.А., Зубкова И.В. Хламидийная и микоплазменная инфекции при atopической бронхиальной астме у детей. *Инфекционные болезни*. 2008; 6 (3): 56–60.
10. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. *Лечащий врач*. 2011; 3: 58–64.

11. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Сенцова Т. Б. Респираторная вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической патологией. *Детские инфекции*. 2005; 4 (4): 17–24.
12. Жукова О. Б., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты. *Бюлл. сибирской медицины*. 2003; 4: 113–119.
13. Боковой А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте. *Эпидемиол. и инфекцион. болезни*. 2007; 6: 34–39.
14. Замахина Е. В., Фомина В. Л., Кладова О. В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРЗ детей. *Педиатрия*. 2009; 87 (3): 42–47.
15. Балаболкин И. И., Сенцова Т. Б., Булгакова В. А., Рылева И. В. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями. *Иммунология*. 2005; 26 (1): 21–25.
16. Самсыгина Г. А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта и диспансерной группе часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2012; 11 (3): 52–53.
17. Спичак Т. В., Катосова Л. К., Нисевич Л. Л. Инфекционные факторы в патогенезе хронического воспаления при облитерирующем бронхите у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. 2001; 5: 31–34.
18. Намазова Л. С., Ботвиньева В. В., Торшхоева Р. М., Тагизаде Т. Г. Часто болеющие дети мегаполисов; лечение и профилактика острых респираторных инфекций. *Педиатрич. фармакология*. 2005; 2 (1): 3–7.
19. Караулов А. В. Иммуномодуляция при респираторных инфекциях: от понимания целей и механизмов действия к клинической эффективности. *Детские инфекции*. 2012; 11 (3): 62–64.
20. Мазанкова Л. Н., Чебуркин А. А. Тактика и стратегия этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (6): 126–130.
21. Серода Е. В., Лукина О. Ф., Селимзянова Л. Р. Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. 2010; 89 (5): 77–86.
22. Чеботарева Т. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н., Выжлова Е. Н. Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. *Детские инфекции*. 2013; 12 (2): 35–38.
23. Булгакова В. А., Ханова Н. И., Антонова Е. В., Молочкова О. В. Лечебно-профилактическая эффективность отечественного противовирусного препарата в педиатрии. *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. 2013; 92 (3): 78–85.
24. Селимзянова Л. Р., Промыслова Е. А., Вишнёва Е. А. Респираторные патогены и противоинфекционный иммунитет: особенности взаимодействия и возможности терапии топическим бактериальным лизатом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (1): 103–107.
25. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwinska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janak K., Wacławek J., Wawrzyniak Z. M., Siwinska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2005; 19 (111): 379–382.
26. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of isoprinosine. *Can. J. Microbiol.* 1972; 18 (9): 1463–1470.
27. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Siwinska-Golebiowska H. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2004; 13/54 (Suppl. 2): 33–36.
28. Campoli-Richards Deborah M., Sorkin Eugene M., Heel Rennie C. Inosine Pranobex: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1986; 32 (5): 383–424.
29. Cohen A. L., Antonini G. M., Stefano J. C., Spataro R., Genoves M., Buey O., Nately M. H. C. Clinical study of different viral diseases treated with the syrup dosage form of metisoprinol. *La Prensa Medica Argentina*. 1973; 60: 267–278.
30. Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H., Okura M., Morita Y., Mochizuki H., Suzuki Y. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent. *Infect. Immun.* 1982; 38 (1): 243–250.
31. Елисеева М. Ю., Манухин И. Б., Мынбаев О. А., Зверева Н. С., Мишутина А. А., Царев В. Н. Противовирусный эффект инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 107–114.
32. Khakoo R. A., Watson G. W., Waldman R. H., Ganguly R. Effect of inosiplex (Isoprinosine) on induced human influenza A infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; 7: 389–397.
33. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В., Эрман Е. С., Дриневский В. П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 35–41.
34. Земсков В. М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов. *Усп. совр. биол.* 1989; 107 (1): 69–78.
35. Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies. *Clin. Exp. Immunol.* 2002; 130: 363–369.
36. Stenzel T., Tykalowski B., Smialek M., Koncicki A., Kwiatkowska-Stenzel A. The effect of different doses of methisoprinol on the percentage of CD4+ and CD8+ T-lymphocyte subpopulation and the antibody titers in pigeons immunised against PPMV-1. *Pol. J. Vet. Sci.* 2011; 14 (3): 367–371.
37. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (4): 223–228.
38. Kozma D., Pokhodziej I. V., Drosz A., Molnar E. Isoprinosine® vs.  $\alpha$ -interferon in viral infections of the upper respiratory tract. Presented at a Roundtable Symposium on Immunology, Hungarian Immunology Congress. Szeged, Hungary. 1989.
39. Wiedermann D., Wiedermannova D., Lokaj J. Immunorestitution in children with recurrent respiratory infections treated with Isoprinosine. *Int. J. Immunopharmacol.* 1987; 9 (8): 947–949.
40. Hersey P., Bindon C., Bradley M., Hasic E. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in poke weed in mitogen stimulated cultures of B and T cells. *Int. J. Immunopharm.* 1984; 6 (4): 321–328.
41. Измайлова Т. Д., Радыгина Т. В., Петричук С. В. Митохондриальная активность популяций лимфоцитов у здоровых детей дошкольного и раннего школьного возраста. *Росс. педиатрич. журн.* 2007; 1: 11.
42. Исаков В. А., Беляева Т. В., Афанасьева О. И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (1): 136–140.
43. Lo Lacono F., Angello D., Malizia R., Balsamo M. Metisoprinol in the treatment of certain diseases of the upper respiratory tract in children. *Aggiornamento Pediatrico*. 1982; 33 (1–2): 85–90.
44. Robert J., Ghipponi J., Guerrier G., Noiret A., Springer G., Carron R. Prevention des infections respiratoires recidivantes de l'enfant par Isoprinosine. *Gazette Medicale*. 1987; 94 (45): 60–62.
45. Краснов В., Кулова А., Кулова Е., Воробьева В., Бушуев М., Обрядина А., Астраханцева И. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активной герпетической инфекции. *Врач*. 2007; 12: 68–70.
46. Абелевич М. М., Иванова Е. Л., Лукушкина Е. Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний. *НМЖ*. 2008; 1: 60–64.
47. Куприна Н. П., Аралова Е. В., Матвеева Т. А., Кирьянова Л. В., Попова М. В. Оптимизация комплексной терапии ОРВИ у детей. *Журн. инфектологии*. 2009; 1 (2): 38.
48. Маркова Т. П. Применение иммуностропных препаратов в комплексном лечении и вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2011. 48 с.
49. Елисеева М. Ю., Царев В. Н., Масихи К. Н., Осидак Л. В., Баринский И. Ф., Царева Т. В., Мынбаев О. А. Эффективность вспомогательной иммуноотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекса при ОРВИ. *РМЖ*. 2010; 18 (5): 313–320.
50. Симованьян Э. Н., Бадалянц Э. Е., Сизякина Л. П., Лебеденко А. А., Денисенко В. Б., Ким М. А. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрич. фармакол.* 2013; 10 (1): 83–90.
51. Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Минасян В. С., Тюркина С. И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (4): 83–88.
52. 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.
53. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Седова М. С., Шмакова С. Г., Зубкова И. В., Королькова Е. Л. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекса при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой. *Педиатрич. фармакол.* 2010; 7 (3): 98–105.
54. Осидак Л. В., Образцова Е. В. Эффективность молекулы инозина пранобекса в терапевтической и педиатрической практике. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012; 4: 26–32.