Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ¹, д.м.н., профессор, И.М. МЕЛЬНИКОВА², д.м.н.

¹ НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ПРОБЛЕМА ПОЛИПРАГМАЗИИ

Авторами подытоживаются данные литературы в отношении клинической эффективности противовирусного и иммуномодулирующего препарата инозин пранобекс в лечении респираторных инфекций у детей. Разностороннее действие препарата позволяет избежать полипрагмации и оказать эффективную помощь.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, иммунокоррекция, инозин пранобекс, Изопринозин.

Y.L. MIZERNITSKY¹, MD, Prof., I.M. MELNIKOVA², MD

¹ Veltischev SRCI of Pediatrics of Pirogov Russian Scientific and Research Medical University of the Ministry of Health of RF

² Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of RF

ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN: PROBLEM OF POLYPHARMACY

The authors sum up literature data concerning clinical effectiveness of antiviral and immunomodulating drug Inosine Pranobex in therapy of respiratory infections in children. The manifold effect of the drug allows preventing polypharmacy and render effective aid.

Keywords: acute respiratory infections, children, immunocorrection, inosine pranobex, Isoprinosine.

Заболевания органов дыхания всегда представляют собой большую проблему, они упорно лидируют в структуре общей заболеваемости как у детей (1/2), так и у подростков (1/3) [1]. Подавляющую их часть составляют острые респираторные инфекции (ОРИ). Наиболее высока заболеваемость ОРИ в периоды эпидемических подъемов. С проблемами поиска оптимальных терапевтических воздействий сталкиваются прежде всего педиатры амбулаторного звена [2, 3]. Желание максимально быстро облегчить состояние больных детей нередко приводит к одновременному назначению им 3–5 и более препаратов, что совершенно недопустимо увеличивает медикаментозную нагрузку на ребенка, ведет к полипрагмации. Несмотря на целый ряд публикаций последнего времени [4–8], интерес педиатров к данной тематике не уменьшается, что заставляет нас вновь и вновь возвращаться к данному вопросу.

В качестве этиологических факторов ОРИ 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 респираторного синдрома (ТОРС), возбудитель ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV) [4, 9]. В последнее время установлена значительная распространенность у данной категории пациентов оппортунистических инфекций (герпесвирусные инфекции: простой и опоясывающий герпес, вирус Эпштейна – Барр, цитомега-

ловирус; 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 таких возбудителей, как, например, герпесвирусов и некоторых других патогенов, способных персистировать в человеческом организме, что диктует необходимость разработки новых подходов к их лечению [8, 10, 11].

Нередки и смешанные вирусные инфекции, характеризующиеся суммацией патологических проявлений различных ОРВИ и, соответственно, видоизмененной клинической картины. 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 [4].

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.

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 [12].

Безусловно, вирусные инфекции оказывают иммуносупрессивное действие на ребенка, что в ряде случаев ставит вопрос о необходимости иммунокоррекции. Однако в этой области сохраняется множество нерешенных и дискуссионных вопросов: отсутствуют четкие дифференцированные показания к назначению иммунокорректоров; неоднозначны данные об их клинической эффективности [13].

Сообщается об эффективности применения различных групп иммунокорригирующих препаратов: микробного происхождения (бронхо-ваксом, ИРС-19, имудон, рибомунил, нуклеинат натрия и др.), интерферогенов (амиксин, кагоцел, анаферон и др.), активаторов тех или иных звеньев иммунитета (арбидол, галавит, инозин пранобекс, иммунорикс, оциллококцидум и пр.).

Совершенно очевидно, что каждый из иммунокорригирующих 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, следования алгоритмам иммунокорригирующей терапии.

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 комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием [13–17].

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) [5, 18, 19].

Одним из современных иммуномодулирующих препаратов является инозин пранобекс (ИП) (Изопринозин), обладающий неспецифическим противовирусным действием [20]. ИП является синтетическим аналогом инозина, природного пуринового соединения, полученным путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает его биодоступность для лимфоцитов и таким образом усиливает его иммуномодулирующие свойства [8, 20, 21]. Активность ИП одинаково высока как в первые

часы заболевания, так и в последующие дни. Одновременно ИП модулирует неспецифический иммунитет, увеличивая резистентность организма к различным типам вирусов.

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. ИП оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию IgG, интерферона гамма, 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 альфа и гамма, обладающих противовирусными свойствами [17, 20, 21].

Комплексное действие данного препарата объясняет его применение при различных, в т. ч. трудно поддающихся терапии инфекциях. Препарат успешно используется для лечения кори тяжелого течения, цитомегаловирусной и герпетической инфекций, папилломавирусной инфекции и др. [14, 21, 30].

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

ИП разрешен к применению детям с 3 лет, назначается внутрь в таблетках: детям в возрасте от 3 лет по 50 мг/кг/сут [30].

Как препарат с двойной активностью – противовирусной (доказано экспериментально) и иммуномодулирующей ИП был запатентован под названием инозиплекс (inosiplex) в США в 1972 г. [22, 23]. Данный препарат также зарегистрирован в более чем 70 странах мира под различными торговыми наименованиями. Кратность приема, курс лечения, частота проведения повторных курсов зависят от характера и течения заболевания, применяемой схемы лечения. Продолжительность назначения ИП составляет от 5 дней до нескольких месяцев, однократно или с многократными повторениями, чаще 5–10-дневны-

ми курсами [24, 25, 30]. При герпесвирусных инфекциях проводят лечение по 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания, в бессимптомный период назначают по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней для уменьшения риска рецидивов [30]. Препарат малотоксичен, хорошо переносится [21, 26].

В настоящее время накоплен достаточно убедительный положительный опыт применения ИП, свидетельствующий о его высокой клинической эффективности, широком спектре противовирусной и иммуномодулирующей активности и благоприятном профиле безопасности [7, 11, 14, 21, 24–29].

Показано, что инозин пранобекс 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 заболевания и, соответственно, длительности ОРИ

В результате исследования, проведенного В.А. Булгаковой, И.И. Балаболкиным с соавт. (2010), установлено, что применение ИП способствовало уменьшению проявлений острых вирусных инфекций и длительности симптомов у детей с atopической 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 ИП усиление продукции гамма интерферона 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 [14].

В ходе многоцентрового исследования, проведенного отечественными исследователями, по оценке эффективности включения ИП в схемы лечения ОРИ, в которое было включено более 2000 детей, выявлено, что препарат статистически значимо обладает лечебной эффективностью. Показано, что ИП 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 заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке) и, соответственно, длительности ОРИ. При применении ИП в 20–22% случаев общая продолжительность ОРИ составила менее 5 дней, при этом число осложнений ОРИ у детей этой группы было достоверно более редким [27].

В исследовании, проведенном Т.П. Марковой (2009), выявлено, что применение ИП в виде 3-х курсов комплексного лечения по 10 дней у детей с частыми эпизодами ОРИ после санации очагов хронической инфекции в рото- и носоглотке снижало частоту ОРИ 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 [29].

О.В. Шамшевой и В.П. Бойцовым (2013) показано, что ИП у детей в возрасте от 3 лет с ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом, стенозом гортани I степени приводит к сокращению основных симптомов заболевания в большинстве случаев уже на 2–3 сут терапии, по сравнению с группой детей, не получавших противовирусного лечения. При этом уже на 2-е сут лечения в 85% случаев отмечается снижение температурной реакции до нормальных значений, у 85% детей исчезают явления ринита, у 75% – ларинготрахеобронхита, у 60% детей появляется влажный продуктивный кашель. В то же время у детей, находящихся на симптоматическом лечении, эти симптомы исчезают на 3-й день лечения лишь в 50% случаев [24].

Многообразие симптомов ОРВИ нередко приводит к тому, что одному пациенту назначается несколько препаратов одновременно. Поскольку ИП обладает комплексным (иммуномодулирующим и противовирусным) действием, его назначение детям способствует купированию основных симптомов вирусной инфекции и одновременно позволяет снизить лекарственную нагрузку, уменьшает риск полипрагмазии [8, 18, 26].

Систематический обзор и метаанализ отечественных и зарубежных источников литературы позволили оценить эффективность иммунотерапии ИП при ОРВИ. Обобщенные результаты данных исследований свидетельствуют о значительном снижении частоты эпизодов ОРВИ после лечебного курса ИП, особенно у контингента, имеющего признаки иммунодефицита, а также отягощенный преморбидный фон. При лечении ИП у пациентов, как правило, уменьшались длительность и степень тяжести ОРВИ [21, 28].

Таким образом, в современных условиях инозин пранобекс становится одним из препаратов выбора при лечении ОРВИ у детей, особенно у лиц с отягощенным преморбидным фоном, в тех случаях, когда требуется комплексный противовирусный и иммуномодулирующий эффект.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валуева, дом 35.
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235. www.teva.ru
ISPR-RU-00282-DOK
На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2014, 59 (2): 4-12. / Mizernitsky Y.L. Pulmonology of infancy: achievements, tasks and prospects. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2014, 59(2): 4-12.
- Жаков Я.И., Медведева Л.В., Минина Е.Е. Анализ ведения группы часто болеющих детей (ЧБД) на педиатрическом участке. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: Медпрактика-М, 2014. 14: 131-132. / Zhakov Y.I., Medvedeva L.V., Minina E.E. Analysis of the management of the recurrent respiratory infection (RRI) children in the pediatric section. *Pulmonologia Detskogo Vozrasta: Problemy i Resheniya*. M.: Medpraktika-M, 2014; 14: 131-132.
- Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами. *Практическая медицина*, 2012. 7: 121-125. / Zemlyakova E.I., Shakirova E.M., Safina L.Z. Expert analysis of acute respiratory infections by district pediatricians. *Prakticheskaya Meditsina*, 2012, 7: 121-125.
- 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.geot.ru/ru/articles_ped/8.html?SSr=0901337a1e01fffff72c_07df080e010912-40fa. / Savenkova M.S. Flu and other acute respiratory viral infections in children. Aspects of antiviral therapy. *Klinicheskaya i Neotlozhnaya Pediatria: Novosti, Mneniya, Obucheniye*, 2015, 1. http://pediatr-nmo.geot.ru/ru/articles_ped/8.html?SSr=0901337a1e01fffff72c_07df080e010912-40fa.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике и комплексной терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей. *Фарматека*, 2014. 3: 30-37. / Mizernitsky Y.L., Sorokina E.V. Modern approaches to diagnostics and complex therapy of lower respiratory ways infections in children. *Farmateka*, 2014, 3: 30-37.
- Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *Медицинский совет*, 2014. 5: 22-30. / Zaytseva S.V., Zaytseva O.V. Acute respiratory infections in children: etiopathogenetic possibilities of modern therapy. *Meditsinsky Sovet*, 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. / Yakupova R.S., Skachkova M.A., Cholyan S.B., Karpova E.G. Effectiveness of immunomodulating drugs in children with respiratory diseases in environmentally unfavourable regions. *Gigiena i Sanitariya*, 2012, 3: 33-35.
- 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. / Ovsyannikova E.M., Korovina N.A., Morgunova S.L., Stoyko T.Y., Bodarevskaya O.P. Rational therapy of acute respiratory infections and flu. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 1: 66-70.
- Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(4): 284-289.
- 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. / Mynbaev O.A., Eliseeva M.Y., Masikhi K.N., Manukhin I.B., Tsarev V.N. Groprinosin – highly effective immunostimulant for difficult patients with disturbances in the immune system. *Tрудnyy Patient*, 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. / Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. Recurrent respiratory infection children: optimization of the therapeutic program. *Pediatria*, 2007, 86(4): 79-85.
- Иммунология и иммунопатология детского возраста (под ред. Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтишева). М.: Медицина, 1996. 384 с. / Immunology and Immunopathology of Infancy (ed. by D.V. Stefani, Y.E. Veltischeva). M.: Meditsina, 1996. 384 p.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М.: Оверлей, 2009. 144 с. <http://www.pedklin.ru> / Mizernitsky Y.L., Melnikova I.M. Differentiated immunocorrection in recurrent respiratory infection children. M.: Overlay, 2009, 144 p. <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 atopической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*, 2010, 7(3): 58-65. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sedova M.S., Shmakova S.G., Zubkova I.V., Korolkova E.L. Clinical and immunological effectiveness of inosine pranobex application for acute respiratory infections in children with atopical bronchial asthma. *Pediatricheeskaya Farmakologiya*, 2010, 7(3): 58-65.
- Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М.: 4Мпресс, 2013. 432 с. / Kostinov M.P. Vaccination of children with disturbed state of health. M.: 4Mpress, 2013: 432 p.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. Значение бактериальных лизатов в алгоритмах комплексного восстановительного лечения детей с частыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*, 2013, 8(1): 58-62. / Mizernitsky Y.L., Melnikova I.M., Marushkov V.I. Meaning of bacterial lysates in algorithms of complex restorative therapy of recurrent respiratory infection children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2013, 8(1): 58-62.
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Методы иммунокоррекции при частых повторных респираторных инфекциях в детском возрасте. *Медицинский совет*, 2015, 14: 84-88. / Melnikova I.M., Mizernitsky Y.L. Methods of immunocorrection at frequent repeated respiratory infections in infancy. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 14: 84-88.
- 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> / Krasnova E.I., Loskutova S.A., Panasenko L.M. Modern approach to antiviral therapy of acute respiratory viral infections in children. How to avoid polypharmacy? *Lechaschiy Vrach*, 2014, 10. <http://www.lvrach.ru/2014/10/15436073>
- Мизерницкий Ю.Л. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*, 2016, 1: 22-25. / Mizernitsky Y.L. Application of innovative domestic interferon inducer for prevention and therapy of acute respiratory viral infections in children. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 1: 22-25.
- Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов. *Успехи современной биологии*, 1989, 107(1): 69-78. / Zemskov V.M. Immunomodulating properties of inosine drugs and their analogues. *Uspekhi Sovremenniy Biologii*, 1989, 107(1): 69-78.
- Сичинава И.В. Применение Изопринозина в комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике. *ПМЖ*, 2015, 22: 1314-1316. / Sichinava I.V. Application of Isoprinosine in complex therapy of acute respiratory viral infections in pediatric practice. *PMZ*, 2015, 22: 1314-1316.
- Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can. J. Microbiol*, 1972, 18: 1463-1470.
- Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapata Ł, Bocian K, Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015 Jun 1, 65(2): 171-180.
- Шамшева О.В., Бойцов В.П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Лечащий врач*, 2013, 8: 92-95. / Shamsheva O.V., Boytsov V.P. Experience of use of various courses of Inosine Pranobex drug in therapy of SARS and flu in children. *Lechaschiy Vrach*, 2013, 8: 92-95.
- Чудакова Т.К., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. Эффективность противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2015, 10(1): 58-63. / Chudakova T.K., Mikhailova E.V., Shvedova N.M. Effectiveness of antiviral therapy of acute respiratory viral infections in recurrent respiratory infection children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2015, 10(1): 58-63.
- Булгакова В.А. Оптимизация этиотропной терапии ОРВИ и гриппа у детей как способ снижения медикаментозной нагрузки. *Вопросы практической педиатрии*, 2014, 9 (5): 26-34. / Bulgakova V.A. Optimization of ethiotropic SARS and flu therapy in children as a method to reduce drug load. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2014, 9(5): 26-34.
- 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. / Osidak L.V., Obratsova E.V. Results of study of inclusion of inosine pranobex inclusion in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Lechaschiy Vrach*, 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 метаанализ применения Инозина Пранобекс. *ПМЖ*, 2010, 18 (5): 313-321. / Eliseeva M.Y., Tsarev V.N., Masikhi K.N., Osidak L.V., Barinsky I.F., Tsareva T.V., Mynbaev O.A. Effectiveness of auxiliary immunotherapy in patients with immunodeficit and recurrent respiratory infection children: systematic review and meta-analysis of Inosine Pranobex use meta-analysis. *PMZ*, 2010, 18(5): 313-321.
- Маркова Т.П. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Фарматека*, 2009, 6: 49-52. / Markova T.P. Use of Isoprinosine for prevention of repeated respiratory infections in RRI children. *Farmateka*, 2009, 6: 49-52.
- http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_888.htm