

В.А. Булгакова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

## Острые респираторные инфекции: расширение возможностей противовирусной терапии

### Contacts:

Bulgakova Vilya Akhmyatovna, Doctor of Medical Sciences, Chief Scientific Officer of the Department of Forecasting and Planning of Scientific Research SCCH FSBI, RAMS

Address: 2 Lomonosovskiy prospect, Build. 1, Moscow 119991, e-mail: bulgakova@nczd.ru

Article received: 11.10.2103, Accepted for publication: 28.10.2013

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 sovremennoi 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 НК-клеток, оказывающих противовирусное действие.

Таким образом, Изапринозин — 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.

## REFERENCES

1. Samsygina G.A. Sovremennoe Lechenie Ostrykh Respiratornykh Zabolevaniy u Detey [Modern Treatment of Acute Respiratory Infections in Children]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Magazine named after G.N. Speranskiy]*. 2013; 92 (3): 38–42.
2. Ovsyannikov D.Yu., Illarionova T.Yu., Pushko L.V., Kuzmenko L.G. Chasto Bolelyushchie Deti: Chto Eshche Krome Infektsiy? [Sickly Children: What Else Besides Infections?] *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2013; 12 (1): 74–86.
3. Baranov A.A., Tatchenko V.K., Namazova-Baranova L.S. Dostizheniya i Problemy Immunoprofilaktiki [Immunization Achievements and Challenges]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2011; 6: 21–26.
4. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'in A.G. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal — Russian Pediatrics Journal*. 2013; 5: 4–14.
5. Borisova V.N., Bulgakova V.A., Vaneeva N.P. et al. *Immunomodulatory i Vaktsinatsiya [Immunomodulators and Vaccination]*.

Edited by M.P. Kostinov, I.L. Solovyova. Moscow, 4Mpress Publ., 2013. 272 p.

6. Kozulina I.S., Samsygina G.A., Isaeva E.I. Metapnevmonovirus — Odin iz Lidiruyushchikh Virusov, Vyzyvayushchikh Respiratornye Zabolevaniya u Detey [Metapneumovirus: One of the Leading Viruses that Cause Respiratory Infections in Children]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Magazine named after G.N. Speranskiy]*. 2011; 90 (2): 108–113.
7. Kondratyeva T.Yu. Bokavirus Cheloveka — Nedavno Otkryty Virus, Assotsiirovuyushchiysya s Ostryimi Respiratornymi Zabolevaniyami [Human Bocavirus: Recently Discovered Virus Associated with Acute Respiratory Diseases]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccination]*. 2008; 3: 31–40.
8. Yatsishina S.B., Kononov A.V., Magkoeva Z.G., Praded M.N., Shelkovskaya L.P., Perevozchikova L.A., Andronova M.M., Gorelov A.V. *Laboratornaya Diagnostika v Otsenke Zabolevaemosti Ostryimi Respiratornymi Virusnymi Infektsiyami v Epidemicheskoy*

- Sezone 2010–2011 gg [Laboratory Diagnosis in the Evaluation of Acute Respiratory Viral Infections Incidence in the Epidemic Season 2010–2011]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2013; 1: 34–38.
9. Bulgakova V.A., Zubkova I.V. Khlamidiynaya i Mikoplazmennaya Infektsii pri Atopicheskoy Bronkhial'noy Astme u Detey [Chlamydia and Mycoplasma Infections at Atopic Asthma in Children]. *Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]*. 2008; 6 (3): 56–60.
  10. Savenkova M.S. Mnogolikaya Ostraya Respiratornaya Infektsiya: ot Osnovnykh Vozbuditeley k Vyboru Preparatov [The Many Faces of Acute Respiratory Infection: From Major Pathogens to the Choice of Medications]. *Lechashchiy vrach [Doctor in Charge]*. 2011; 3: 58–64.
  11. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B. Respiratornaya Virusnaya Infektsiya u Detey i Podrostkov s Allergicheskoy Patologiyey [Respiratory Virus Infection in Children and Adolescents with Allergic Disorders]. *Detskie Infektsii [Childhood Infections]*. 2005; 4 (4): 17–24.
  12. Zhukova O.B., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V. Virusnaya Persistentsiya: Immunologicheskie i Molekulyarno-Geneticheskie Aspekty [Viral Persistence: Immunological and Molecular Genetic Aspects]. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2003; 4: 113–119.
  13. Bokovoy A.G. Gerpetsicheskie Infektsii kak Vedushchiy Faktor Formirovaniya Vtorichnykh Immunodefitsitov v Detskom Vozraste [Herpetical Infection as a Leading Factor in the Formation of Secondary Immunodeficiencies During Childhood]. *Epidemiologicheskie i Infektsionnye Bolezni [Epidemiological and Infectious Diseases]*. 2007; 6: 34–39.
  14. Zamakhina E.V., Fomina V.L., Kladova O.V. et al. Kliniko-Patogeneticheskoe Znachenie Persistentsii Respiratornykh Virusov u Chasto Bolelyushchikh ORZ Detey [Clinic and Pathogenetic Significance of the Persistence of Respiratory Viruses in Children Frequently Having ARI]. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2009; 87 (3): 42–47.
  15. Balabolkin I.I., Sentsova T.B., Bulgakova V.A., Ryleeva I.V. Vliyaniye Virusnykh Infektsiy na Sostoyaniye Gumoral'nogo i Kletochnogo Immuniteta u Detey s Allergicheskimi Zabolevaniyami [Influence of Viral Infections on the State of Humoral and Cellular Immunity in Children with Allergic Diseases]. *Immunologiya [Immunology]*. 2005; 26 (1): 21–25.
  16. Samsygina G.A. O Retsidiviruyushchey Infektsii Respiratornogo Trakta i Dispansernoy Gruppy Chasto Bolelyushchikh Detey [On Recurrent Respiratory Tract Infection and Dispensary Group of Sickly Children]. *Detskie Infektsii [Childhood Infections]*. 2012; 11 (3): 52–53.
  17. Spichak T.V., Katosova L.K., Nisevich L.L. Infektsionnye Faktory v Patogeneze Khronicheskogo Vospaleniya pri Obliteriruyushchem Bronkhiole u Detey [Infectious Agents in the Pathogenesis of Chronic Inflammation in Children with Obliterating Bronchiolitis]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Magazine named after G.N. Speranskiy]*. 2001; 5: 31–34.
  18. Namazova L.S., Botvinyeva V.V., Torshkheeva R.M., Tagizade T.G.K. Chasto Bolelyushchie Deti Megapolisov; Lechenie i Profilaktika Ostrykh Respiratornykh Infektsiy [Sickly Children from Megacities; Treatment and Prevention of Acute Respiratory Infections]. *Pediatricheskaya Farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2005; 2 (1): 3–7.
  19. Karaulov A.V. Immunomodulyatsiya pri Respiratornykh Infektsiyakh: ot Ponimaniya Tseyey i Mekhanizmov Deystviya k Klinicheskoy Effektivnosti [Immunomodulation at Respiratory Infections: From Understanding of the Objectives and Action Mechanisms to the Clinical Efficacy]. *Detskie Infektsii [Childhood Infections]*. 2012; 11 (3): 62–64.
  20. Mazankova L.N., Cheburkin A.A. Taktika i Strategiya Etiotropnoy Terapii ORVI i Grippe u Detey [Tactics and Strategy of Causal Treatment of URTI and Influenza in Children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2009; 8 (6): 126–130.
  21. Sereda E.V., Lukina O.F., Selimzyanova L.R. Mekhanizmy Bronkhial'noy Obstruktsii i Terapevticheskaya Taktika pri Bronkhitakh u Detey [Mechanisms of Bronchial Obstruction and Therapeutic Tactics for Bronchitis in Children]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Magazine named after G.N. Speranskiy]*. 2010; 89 (5): 77–86.
  22. Chebotaryova T.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Vyzhlova E.N. Sovremennyye Vozmozhnosti Interferonoterapii pri Grippe i Ostrykh Respiratornykh Infektsiyakh u Detey [Modern Possibilities of Interferon Therapy against Influenza and Acute Respiratory Infections in Children]. *Detskie Infektsii [Childhood Infections]*. 2013; 12 (2): 35–38.
  23. Bulgakova V.A., Khanova N.I., Antonova E.V., Molochkova O.V. Lechebno-Profilakticheskaya Effektivnost' Otechestvennogo Protivovirusnogo Preparata v Pediatrii [Therapeutic and Prophylactic Efficacy of Domestic Antiviral Drug in Pediatrics]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Magazine named after G.N. Speranskiy]*. 2013; 92 (3): 78–85.
  24. Selimzyanova L.R., Promyslova E.A., Vishnyova E.A. Respiratornye Patogeny i Protivoinfektsionnyy Immunitet: Osobennosti Vzaimodeystviya i Vozmozhnosti Terapii Topicheskimi Bakterial'nym Lizatom [Respiratory Pathogens and Anti-Infective Immunity: Peculiarities of Interaction and Possibilities of Therapy Using Topical Bacterial Lysate]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2013; 12 (1): 103–107.
  25. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwinska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janaszek K., Wawrzyniak Z.M., Siwinska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on the 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., Natelly 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. Eliseeva M.Yu., Manukhin I.B., Mynbaev O.A., Zvereva N.S., Mishutina A.A., Tsaryov V.N. Protivovirusnyy Effekt Inozina Pranobeksa pri Vpch-Assotsirovannykh Zabolevaniyakh [Antiviral Effect of Inosine Pranobex at HPV-Associated Diseases]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 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. Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obratsova E.V., Erman E.S., Drinevskiy V.P. Izoprinozin v Terapii ORVI u Chasto Bolelyushchikh Detey [Isoprinosine in the Treatment of URTI in Sickly Children]. *Detskie Infektsii [Childhood Infections]*. 2008; 4: 35–41.
  34. Zemskov V.M. Immunomoduliruyushchie Svoystva Preparatov Inozina i Ikh Analogov [Immunomodulating Properties of Inosine Medication and its Analogues]. *Uspekhi sovremennoy biologii [Advances in Modern Biology]*. 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., Wiedermann 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. Izmaylova T.D., Radygina T.V., Petrichuk S.V. Mitokhondrial'naya Aktivnost' Populyatsiy Limfotsitov u Zdorovykh Detey Doshkol'nogo i Rannego Shkol'nogo Vozrasta [Mitochondrial Activity of Lymphocyte Populations in Healthy Preschool and Early School Aged Children]. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal [Russian Journal of Pediatrics]*. 2007; 1: 11.

42. Isakov V.A., Belyaeva T.V., Afanasyeva O.I. Optimizatsiya Protivovirusnoy terapii [Optimization of Antiviral therapy]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 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., Ghisponi 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. Krasnov V., Kulova A., Kulova E., Vorobyova V., Bushuev M., Obryadina A., Astrakhantseva I. Reabilitatsiya v Zakrytykh Detskikh Uchrezhdeniyakh Chasto Bolelyushchikh Detey s Markerami Aktivnosti Gerpetcheskikh Infektsiy [Rehabilitation of Frequently Ill Children with Herpes Infections Activity Markers in Closed Institutions for Children]. *Vrach [Doctor]*. 2007; 12: 68–70.
46. Abelevich M.M., Ivanova E.L., Lukushkina E.F. Etiopatogenicheskaya Terapiya Inozinom Pranobeksom u Detey s Oslozhnennym Techeniem Allergicheskikh Zabolevaniy [Inosine Pranobex Etiopathogenetic Treatment of Children with Allergic Diseases Complications]. *NMZh [NMJ]*. 2008; 1: 60–64.
47. Kuprina N.P., Aralova E.V., Matveeva T.A., Kiryanova L.V., Popova M.V. Optimizatsiya Kompleksnoy Terapii ORVI u Detey [Optimization of Complex URTI Therapy in Children]. *Zhurnal Infektologii [Infectology Journal]*. 2009; 1 (2): 38.
48. Markova T.P. *Primenenie Immunotropnykh Preparatov v Kompleksnom Lechenii i Vaktsinatsii Detey s Immunodefitsitnymi Sostoyaniyami* [Application of Immune Preparations in Complex Treatment and Vaccination of Children with Immunodeficiency]. *Avtoreferat-dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Autoabstract-thesis of Doctor of Medical Science]*. Moscow, 2011. 48 p.
49. Eliseeva M.Yu., Tsarev V.N., Masikhi K.N., Osidak L.V., Barinskiy I.F., Tsarev T.V., Mynbaev O.A. Effektivnost' Vspomogatel'noy Immunoterapii u Patsientov s Immunodefitsitom i Chasto Bolelyushchikh Detey: Sistematicheskij Obzor i Meta-Analiz Primeniya Inozina Pranobeksa pri ORVI [The Effectiveness of Auxiliary Immunotherapy in Patients with Immunodeficiency and Frequently Ill Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Inosine Pranobex Application at URTI]. *RMJ [Russian Journal of Medicine]*. 2010; 18 (5): 313–320.
50. Simovanyan E.N., Badalyants E.E., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Denisenko V.B., Kim M.A. Sovershenstvovanie Programmy Lecheniya Ostrykh Respiratornykh Infektsiy u Detey [Improving the Treatment Program of Acute Respiratory Infections in Children]. *Pediatricheskaya Farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2013; 10 (1): 83–90.
51. Savenkova M.S., Afanasyeva A.A., Minasyan V.S., Tyurkina S.I. Lechenie Chasto Bolelyushchikh Detey so Smeshannoy Infektsiei [Treating Frequently Ill Children with Mixed Infection]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*. 2011; 10 (4): 83–88.
52. Yakupova R.Sh., Skachkova M.A., Choloyan S.B., Karpova E.G. Effektivnost' Immunomoduliruyushchikh Preparatov u Detey s Respiratornymi Zabolevaniyami v Ekologicheski Neblagopoluchnykh Rayonakh [Effectiveness of Immunomodulatory Drugs in Children with Respiratory Diseases in Environmentally Disadvantaged Areas]. *Gigiya i Sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2012; 3: 33.
53. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sedova M.S., Shmakova C.G., Zubkova I.V., Korol'kova E.L. Kliniko-Immunologicheskaya Effektivnost' Primeniya Inozina Pranobeksa pri Ostrykh Respiratornykh Infektsiyakh u Detey s Atopicheskoy Bronkhial'noy Astmoy [Clinical and Immunological Efficacy of Inosine Pranobex for Acute Respiratory Infections in Children with Atopic Asthma]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2010; 7 (3): 98–105.
54. Osidak L.V., Obratsova E.V. Effektivnost' Molekuly Inozina Pranobeksa v Terapevticheskoy i Pediatricheskoy Praktike [Effectiveness of Inosine Pranobex Molecule in the Therapeutic and Pediatric Practice]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Actual Issues]*. 2012; 4: 26–32.