

Э.Н. Симованьян, Э.Е. Бадальянц, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко, В.Б. Денисенко, М.А. Ким

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону

Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей

Контактная информация:

Симованьян Эмма Никитична, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 232-73-58; e-mail: detinfrostov@gmail.com

Статья поступила: 12.10.2012 г., принята к печати: 15.01.2013 г.

Высокая заболеваемость, частое развитие тяжелых форм осложнений, неблагоприятные отдаленные последствия для здоровья детей, недостаточная эффективность применяемых схем терапии острых респираторных инфекций диктуют необходимость совершенствования программы лечения этой группы заболеваний. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 72 детей в возрасте от 3 до 6 лет с острыми ринофарингитами и бронхитами. Выявлена зависимость клинической формы заболевания, особенностей течения от состояния преморбидного фона и выраженности изменений иммунного статуса. Установлено, что включение инозина пранобекс в комплексное лечение острых респираторных инфекций у детей способствует быстрой положительной динамике клинической симптоматики и показателей иммунного статуса, не сопровождается развитием побочных эффектов. Таким образом, высокая эффективность и безопасность применения инозина пранобекс позволяют рекомендовать включение этого препарата в программу лечения детей старше трех лет жизни с острыми респираторными инфекциями, независимо от формы заболевания и состояния иммунного статуса.

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

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 83–90)

Проблема острых респираторных инфекций (ОРИ) остается по-прежнему одной из наиболее актуальных в современной педиатрии и детской инфектологии. Это связано не только с высокой заболеваемостью ОРИ в популяции детского населения, но и с неблагоприятными последствиями инфекций респираторного тракта для здоровья ребенка, всего общества в целом [1–3]. В настоящее время заболеваемость ОРИ у детей сохраняется на высоком уровне (65–70 тыс. на 100 тыс.) и превышает аналогичный показатель у взрослых в 3–4 раза [4]. Наиболее высокий показатель заболеваемости регистрируют в возрастной группе от 2 до 6 лет [5]. На долю ОРИ приходится до 90% заболеваний детского возраста и до 80% обращений за медицинской помощью [3]. ОРИ у детей зача-

стую приобретают тяжелое течение и у 20–30% больных сопровождаются развитием осложнений [3, 6]. К неблагоприятным последствиям перенесенных ОРИ относятся возникновение вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС), дисбиоз слизистых оболочек, нарушение нормального роста и развития ребенка, созревание функциональных систем, формирование хронической патологии ЛОР-органов, легких, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы (ЦНС), аллергических заболеваний [7]. Проблема ОРИ имеет не только медицинские, но и социально-экономические аспекты. Доказано, что у детей с повторными эпизодами ОРИ достаточно часто возникает социальная дезадаптация, снижается успеваемость в школе, нарушается качество жизни не только

E.N. Simovanyan, E.E. Badalyants, L.P. Sizyakina, A.A. Lebedenko, V.B. Denisenko, M.A. Kim

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

An improvement of the child acute respiratory infection treatment program

High morbidity rate, frequent development of severe complication forms, unfavorable remote effects for children's health, insufficient efficacy of the used acute respiratory infection therapy schemes necessitate a treatment program improvement for this group of diseases. A complex clinical-laboratory examination of 72 3–6-year-old children with acute nasopharyngites and bronchites was conducted. Dependence of the disease's clinical form and course peculiarities from the premorbid setting state and immune status changes' intensity has been found. It has been established that the introduction of inosine pranobex in the complex treatment of acute respiratory infections in children favors rapid positive dynamics of clinical symptomatology and immune status parameters and is not accompanied by the development of side effects. Thus, high efficacy and safety of inosine pranobex's use allow to recommend introducing this drug into the treatment program for children of 3 years of age and older with acute respiratory infections regardless of the disease form and immune status state.

Key words: acute respiratory infections, children, inosine pranobex.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (1): 83–90)

самого ребенка, но и членов его семьи. Весьма высоким является экономический ущерб для государства и общества в целом [1, 3].

В связи с этим нуждается в совершенствовании тактика лечебных мероприятий, о чем свидетельствуют факты недостаточной эффективности применяемых схем, увеличения частоты заболеваний после окончания терапии, развития побочных эффектов, особенно в случае полипрагмазии [3, 6]. Это диктует необходимость разработки новых подходов к лечению больных ОРВИ с использованием препаратов комплексного этиопатогенетического действия, обладающих высокой эффективностью и безопасностью.

Перспективным направлением совершенствования терапии ОРВИ у детей представляется использование в комплексном лечении инозина пранобекс (Изопринозин, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль). Этот препарат обладает комплексной противовирусной, иммуномодулирующей и цитопротективной активностью. Инозин пранобекс тормозит репликацию широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов [8]. Противовирусная активность препарата обусловлена изменением стереохимической структуры рибосом за счет встраивания в них инозиноротовой кислоты [9]. В результате не происходит присоединения адениловой кислоты к вирусной РНК, и нарушается синтез вирусных белков. В опытах на культурах клеток, проведенных Л. В. Осидак и соавт., доказано наличие у инозина пранобекс противовирусной активности в отношении возбудителей ОРВИ, в том числе вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцициального вируса [10]. Подавление репликации вируса гриппа отмечено как до заражения культуры клеток (профилактический режим), так и после ее инфицирования (терапевтический режим). Кроме того, применение инозина пранобекс при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей приводило к снижению смертности лабораторных животных: в отличие от группы контроля отмечено уменьшение титра вируса гриппа в легочной ткани, что, по мнению авторов, является несомненным достоинством этого препарата.

Кроме того, инозин пранобекс обладает иммунокорригирующей активностью [8, 9, 11, 12]. Он модулирует иммунный ответ по клеточному типу — увеличивает функциональную активность Т-хелперов 1-го типа (Th1), продукцию интерлейкина (IL) 2, интерферона (IFN) γ , ускоряет дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в Т-хелперы и цитотоксические CD8-лимфоциты. Усиление иммунного ответа по клеточному типу связано также с повышением хемотаксической и фагоцитарной активности макрофагов, выработки этими клетками IL 1. Происходит улучшение функциональной активности нейтрофилов и естественных киллерных клеток. Сочетание прямого подавления репликации вирусов с активацией клеточного иммунитета потенцирует противовирусную активность препарата. Кроме того, инозин пранобекс оказывает влияние на иммунный ответ по гуморальному типу. Препарат способствует дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки и стимулирует продукцию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G. Установлено также, что инозин пранобекс улучшает обменные процессы в пораженных клетках.

Имеется опыт использования инозина пранобекс при различных инфекционных заболеваниях — герпесвирусных инфекциях, кори, эпидемическом паротите, вирусных гепатитах, папилломавирусной инфекции, подостром склерозирующем панэнцефалите и др. [11, 12]. Так, в проведенном нами исследовании установлено, что при назначении инозина пранобекс детям с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией имели место уменьшение частоты лимфопролиферативного, интоксикационного, инфекционного и церебрального синдромов, лабораторных маркеров

активности вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ); положительная динамика иммунологических показателей, характеризующих активацию иммунокомпетентных клеток, иммунный ответ по клеточному и гуморальному типу, факторы врожденной резистентности [13]. Аналогичные данные получены М. С. Савенковой и соавт., которые использовали инозин пранобекс у детей с хронической герпесвирусной инфекцией, вызванной ВЭБ, цитомегаловирусом, а также смешанной хламидийно-микоплазменной инфекцией [12]. На фоне лечения этим препаратом отмечена положительная динамика клинической симптоматики, уменьшение частоты выявления лабораторных показателей активности инфекционного процесса.

В последние годы появились данные об эффективности использования инозина пранобекс у детей при ОРВИ. Так, исследование, проведенное Л. В. Осидак и соавт., показало, что на фоне приема препарата происходило сокращение продолжительности симптомов ОРВИ — лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов [10]. В. А. Булгакова и соавт. исследовали эффективность препарата при ОРВИ у детей, страдающих atopической бронхиальной астмой [11]. Установлено, что назначение инозина пранобекс способствовало уменьшению длительности симптомов ОРВИ и предупреждало развитие обострений бронхиальной астмы. Эффективность препарата авторы связывают с противовирусным действием, что документировано снижением выделения из носоглоточной слизи респираторных вирусов, а также с его иммуномодулирующей активностью — поляризацией иммунного ответа в сторону Th1, повышением продукции IFN γ и IL 2.

Вместе с тем требует уточнения ряд аспектов применения инозина пранобекс при ОРВИ у детей. Это касается, прежде всего, оценки эффективности использования препарата при различных формах острой респираторной патологии. Кроме того, нуждаются в исследовании иммуномодулирующая активность инозина пранобекс, в том числе влияние препарата на систему IFN. Все это послужило предпосылкой для проведения данного клинико-иммунологического исследования.

Цель исследования — оценить эффективность включения инозина пранобекс в комплексную терапию ОРВИ у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 72 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет с острыми респираторными инфекциями, протекавшими в форме острого ринофарингита (38 человек; 52,8%) и острого бронхита (34 человека; 47,2%). Методом случайной выборки пациенты были распределены на две группы, сопоставимые по клинико-лабораторным показателям на момент начала лечения. Обе группы насчитывали по 36 детей, из них с острым ринофарингитом — по 19, с острым бронхитом — по 17, соответственно, в каждой группе. Пациентам 1-й группы назначали стандартное лечение: дезинтоксикационную терапию, поливитамины, местные антисептики, по показаниям антибиотики, муколитики, жаропонижающие, антигистаминные препараты, ингаляции и др. Пациентам 2-й группы помимо стандартной терапии назначали инозин пранобекс в дозе 50 мг/кг в сут в 3–4 приема внутрь в течение 10 дней.

Клинико-иммунологическое обследование пациентов осуществляли до начала лечения и через 10 дней. Определение различных типов иммунокомпетентных клеток проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих мышиных моноклональных антител («Сорбент ЛТД», Россия): для Т-лимфоцитов — CD3, для Т-хелперов — CD4, для цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8, для клеток в состоянии ранней

активации — CD25, для клеток в состоянии поздней активации — HLA-DR, для клеток с рецепторами апоптотического сигнала — CD95, для В лимфоцитов — CD20, для естественных киллерных клеток — CD16. Результаты учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL» фирмы «Coulter» (США). Содержание иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу Манчини (1965) с использованием моноспецифических сывороток производства «Имбио» (Россия). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови исследовали методом их осаждения полиэтиленгликолем. Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ сп., НСТ ст.). Коэффициент стимуляции НСТ-теста (К ст. НСТ) высчитывали по следующей формуле:

$$\text{К ст.} = \text{НСТ ст.} / \text{НСТ сп.}$$

Исследование интерферонового статуса включало определение количества клеток с CD119-рецепторами к IFN γ методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител производства «Caltag» (ЕС). Сывороточное содержание, спонтанную, стимулированную продукцию IFN γ и IFN α изучали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). О спонтанной и стимулированной фитогемагглютинином (доза 5 мкг/мл) продукции IFN γ и IFN α судили по содержанию этих цитокинов в супернатанте мононуклеаров периферической крови, полученном в 48-часовом тесте в CO₂-инкубаторе при 37°C. Коэффициент стимуляции выработки IFN γ и IFN α определяли по следующей формуле:

$$\text{К ст.} = \frac{\text{Стимулированная продукция IFN}}{\text{Спонтанная продукция IFN}}$$

Для этиологической расшифровки ОРВИ использовали реакцию иммунофлуоресценции (РИФ) мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа. С целью выработки нормативных показателей иммунного статуса обследованы 30 детей аналогичного возраста, относящихся к первой группе здоровья.

Достоверность различий показателей для абсолютных величин оценивали по критериям Манна–Уитни и Вилкоксона, для относительных величин — по точному тесту Фишера. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «OpenOffice.Calc».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных анамнеза жизни выявил отягощенный преморбидный фон у всех обследованных пациентов. Однако, у больных с острым бронхитом чаще, чем при остром ринофарингите, встречались указания в анамнезе на гестоз (52,9 и 26,3%, соответственно; $p < 0,05$) и угрозу прерывания беременности у матерей (35,3 и 13,2%, соответственно; $p < 0,05$), отставание в физическом развитии (26,5 и 7,9%, соответственно; $p < 0,05$), перинатальное поражение ЦНС (41,2 и 13,2%, соответственно; $p < 0,05$), перенесенные гнойно-септические заболевания у детей (32,4 и 10,5%, соответственно; $p < 0,05$).

При клиническом обследовании до начала лечения у всех пациентов выявлено сочетание общеинфекционного и катарального синдромов. Большинство пациентов с острым ринофарингитом поступали в стационар в состоянии средней тяжести (76,3%), с жалобами на повышение температуры тела до субфебрильных цифр (73,7%), уме-

ренные симптомы интоксикации (76,3%), выраженную ринорею (78,9%), сухой кашель (100%).

Больные острым бронхитом чаще, чем дети с острым ринофарингитом, поступали в стационар в тяжелом состоянии (47,1 и 23,7%, соответственно; $p < 0,05$). Почти у половины пациентов температура тела достигала фебрильных цифр, имели место выраженные симптомы интоксикации (47,1%). У 1/3 больных (32,4%) кашель имел влажный характер, у остальных детей он был сухим. При аускультации на фоне жесткого дыхания у всех пациентов выслушивались сухие хрипы, у 1/3 пациентов (35,3%) — крупно- и среднепузырчатые влажные хрипы. У детей с острым бронхитом по сравнению с больными острым ринофарингитом с более высокой частотой развились осложнения (32,4 и 10,5%, соответственно; $p < 0,05$).

Изучение этиологической структуры ОРВИ с помощью РИФ показало, что антигены вируса гриппа обнаружены у 27,8% больных, вируса парагриппа — у 15,3%, аденовирусов — у 13,8%, респираторно-синцициального вируса — у 4,2%; у 38,9% пациентов этиология заболевания оказалась нерасшифрованной.

При исследовании иммунного статуса до начала лечения у всех пациентов независимо от формы ОРВИ выявлены однонаправленные изменения (табл. 1). Со стороны Т-клеточного звена обнаружено снижение числа Т лимфоцитов и Т хелперов. Происходило нарушение процессов активации иммунокомпетентных клеток, о чем свидетельствовали уменьшение количества лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25), готовности к апоптозу (CD95) и увеличение экспрессии молекул поздней активации (HLA-DR). При исследовании В клеточного звена на фоне снижения числа CD20 лимфоцитов выявлено повышение IgM и ЦИК. Со стороны факторов врожденной резистентности обнаружено увеличение количества CD16 клеток, угнетение интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.). Значительные изменения выявлены в системе IFN — уменьшение числа CD119 клеток, повышение спонтанной продукции, сывороточного содержания IFN γ и IFN α , угнетение стимулированной выработки этих цитокинов.

Следует отметить, что у пациентов с острым бронхитом изменения иммунного статуса были выражены в большей степени. Имело место более значительное снижение количества Т лимфоцитов и Т хелперов. В отличие от больных с острым ринофарингитом, происходило уменьшение содержания цитотоксических CD8 лимфоцитов. Увеличение экспрессии маркера поздней активации (HLA-DR) и CD16 лимфоцитов было выражено в большей степени, чем при остром ринофарингите. Особенности IFN-статуса являлись более значительное снижение количества CD119 клеток, умеренное увеличение спонтанной продукции, сывороточного содержания IFN γ и IFN α , выраженное угнетение стимулированной выработки IFN γ .

Сопоставление продолжительности симптомов ОРВИ с учетом схемы терапии показало, что у пациентов, получавших инозин пранобекс, более быстро по сравнению со стандартной терапией исчезали лихорадка, интоксикация, ринорея, кашель, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, жесткое дыхание в легких, у детей с бронхитом — хрипы в легких (табл. 2). Препарат продемонстрировал эффективность у 94,4% пациентов. Побочные эффекты при приеме инозина пранобекса отсутствовали.

В отношении иммунного статуса у пациентов с острым ринофарингитом на фоне стандартной терапии сохранялись и даже прогрессировали его нарушения (табл. 3). Происходило дальнейшее уменьшение числа Т лимфоцитов и Т хелперов, отсутствовало увеличение CD8 клеток. Сохранялось снижение CD25 и CD95 лимфоцитов, проис-

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями с учетом формы заболевания

Показатели	Острый ринофарингит	Острый бронхит	Здоровые дети
CD3, %	65,8 ± 1,3 ^{0,1}	62,3 ± 1,2 ⁰	69,5 ± 1,2
CD3, 10 ⁹ /л	2,06 ± 0,05 ¹	1,79 ± 0,09 ⁰	2,1 ± 0,07
CD4, %	37,2 ± 1,3 ⁰	37,9 ± 1,1 ⁰	41,5 ± 1,3
CD4, 10 ⁹ /л	1,16 ± 0,03 ¹	1,01 ± 0,05 ⁰	1,21 ± 0,07
CD8, %	26,9 ± 1,3 ¹	21,8 ± 0,9 ⁰	26,5 ± 1,1
CD8, 10 ⁹ /л	0,84 ± 0,04 ¹	0,62 ± 0,05 ⁰	0,73 ± 0,05
CD4/CD8	1,43 ± 0,05 ¹	1,71 ± 0,05 ⁰	1,52 ± 0,05
CD25, %	0,82 ± 0,14 ⁰	0,88 ± 0,15 ⁰	2,12 ± 0,12
CD25, 10 ⁹ /л	0,02 ± 0,006 ⁰	0,02 ± 0,005 ⁰	0,06 ± 0,01
HLA-DR, %	12,6 ± 1,1 ^{0,1}	16,5 ± 1,6 ⁰	8,3 ± 0,2
HLA-DR, 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,02 ^{0,1}	0,47 ± 0,03 ⁰	0,31 ± 0,02
CD95, %	2,4 ± 0,8 ⁰	2,1 ± 0,2 ⁰	4,1 ± 0,3
CD95, 10 ⁹ /л	0,07 ± 0,01 ⁰	0,06 ± 0,01 ⁰	0,12 ± 0,02
CD20, %	9,7 ± 0,9 ⁰	12,1 ± 0,9 ⁰	21,4 ± 1,4
CD20, 10 ⁹ /л	0,34 ± 0,03 ⁰	0,33 ± 0,04 ⁰	0,64 ± 0,03
IgA, г/л	0,92 ± 0,11	0,98 ± 0,06	0,92 ± 0,03
IgM, г/л	1,15 ± 0,09 ⁰	1,12 ± 0,05 ⁰	0,86 ± 0,05
IgG, г/л	9,3 ± 0,3	9,8 ± 0,2	9,3 ± 0,4
ЦИК, усл. ед.	95,3 ± 7,9 ⁰	91,3 ± 4,6 ⁰	48,2 ± 4,4
CD16, %	15,8 ± 0,8 ^{0,1}	13,1 ± 0,6 ⁰	7,3 ± 1,4
CD16, 10 ⁹ /л	0,49 ± 0,03 ^{0,1}	0,37 ± 0,04 ⁰	0,21 ± 0,03
НСТ сп., усл. ед.	65,1 ± 5,3 ⁰	67,6 ± 3,7 ⁰	99,9 ± 5,3
К ст. НСТ	1,52 ± 0,07	1,50 ± 0,06	1,62 ± 0,04
CD119, %	18,1 ± 1,2 ^{0,1}	13,3 ± 1,3 ⁰	38,1 ± 1,4
CD119, 10 ⁹ /л	0,56 ± 0,04 ^{0,1}	0,38 ± 0,03 ⁰	1,15 ± 0,12
IFN γ сыв., пг/мл	16,8 ± 2,0 ^{0,1}	9,8 ± 1,6 ⁰	1,8 ± 0,4
IFN γ сп., пг/мл	18,8 ± 1,5 ^{0,1}	12,1 ± 1,1 ⁰	3,8 ± 0,4
К ст. IFN γ	31,3 ± 1,1 ^{0,1}	21,2 ± 1,5 ⁰	66,1 ± 1,6
IFN α сыв., пг/мл	18,1 ± 1,2 ^{0,1}	12,1 ± 1,5 ⁰	1,1 ± 0,3
IFN α сп., пг/мл	7,6 ± 0,6 ^{0,1}	4,6 ± 0,5 ⁰	2,2 ± 0,3
К ст. IFN α	1,43 ± 0,21 ⁰	1,33 ± 0,22 ⁰	3,12 ± 0,43

Примечание. ⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей между больными острым ринофарингитом и бронхитом. ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, НСТ — тест восстановления нитросинего тетразолия, К ст. — коэффициент стимуляции.

Таблица 2. Продолжительность симптомов острых респираторных инфекций у детей с учетом схемы терапии (в днях)

Симптомы	Острый ринофарингит		Острый бронхит	
	Стандартная терапия	Стандартная терапия + инозин пранобекс	Стандартная терапия	Стандартная терапия + инозин пранобекс
Лихорадка	3,6 ± 0,3	1,8 ± 0,2*	4,3 ± 0,3	2,5 ± 0,2*
Интоксикация	4,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2*	5,2 ± 0,3	3,5 ± 0,2*
Ринит	9,8 ± 0,2	6,7 ± 0,3*	8,9 ± 0,4	7,2 ± 0,2*
Катаральные симптомы	10,8 ± 0,3	7,6 ± 0,4*	10,2 ± 0,4	7,6 ± 0,3*
Кашель	10,3 ± 0,2	6,7 ± 0,3*	11,6 ± 0,4	7,9 ± 0,4*
Жесткое дыхание	11,3 ± 0,3	8,6 ± 0,2*	12,6 ± 0,3	9,6 ± 0,4*
Хрипы в легких	—	—	8,2 ± 0,4	6,2 ± 0,3*

Примечание. * — достоверность различий показателей.

Таблица 3. Показатели иммунного статуса у детей с острым ринофарингитом с учетом схемы терапии

Показатели	Стандартная терапия		Стандартная терапия + инозин пранобекс		Здоровые дети
	Разгар	Выздоровление	Разгар	Выздоровление	
CD3, %	65,8 ± 1,3 ⁰	66,1 ± 1,2 ^{0,2}	66,1 ± 1,2 ^{0,1}	69,8 ± 1,3	69,5 ± 1,2
CD3, 10 ⁹ /л	2,06 ± 0,05 ¹	1,91 ± 0,05 ^{0,2}	1,98 ± 0,05	2,13 ± 0,06	2,1 ± 0,07
CD4, %	37,2 ± 1,3 ⁰	36,3 ± 1,3 ^{0,2}	37,0 ± 1,2 ^{0,1}	39,9 ± 1,1	41,5 ± 1,3
CD4, 10 ⁹ /л	1,16 ± 0,03 ¹	1,04 ± 0,05 ^{0,2}	1,11 ± 0,05	1,19 ± 0,04	1,21 ± 0,07
CD8, %	26,9 ± 1,3	27,6 ± 1,3	26,6 ± 1,2 ¹	30,6 ± 1,3 ⁰	26,5 ± 1,1
CD8, 10 ⁹ /л	0,84 ± 0,04	0,79 ± 0,05 ²	0,81 ± 0,04 ¹	0,92 ± 0,04 ⁰	0,73 ± 0,05
CD4/CD8	1,43 ± 0,05	1,32 ± 0,05 ⁰	1,43 ± 0,12	1,33 ± 0,12	1,52 ± 0,05
CD25, %	0,82 ± 0,14 ⁰	1,15 ± 0,16 ^{0,2}	0,86 ± 0,12 ⁰	0,77 ± 0,11 ⁰	2,12 ± 0,12
CD25, 10 ⁹ /л	0,02 ± 0,006 ⁰	0,03 ± 0,005 ^{0,2}	0,02 ± 0,005 ⁰	0,02 ± 0,004 ⁰	0,06 ± 0,01
HLA-DR, %	12,6 ± 1,1 ^{0,1}	15,6 ± 1,1 ^{0,2}	12,9 ± 1,1 ^{0,1}	10,5 ± 1,3	8,3 ± 0,2
HLA-DR, 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,02 ^{0,1}	0,45 ± 0,02 ^{0,2}	0,40 ± 0,02 ⁰	0,32 ± 0,05	0,31 ± 0,02
CD95, %	2,4 ± 0,8 ⁰	2,7 ± 0,5 ^{0,2}	1,5 ± 0,8 ⁰	1,6 ± 0,2 ⁰	4,1 ± 0,3
CD95, 10 ⁹ /л	0,07 ± 0,01 ⁰	0,07 ± 0,01 ^{0,2}	0,05 ± 0,004 ⁰	0,05 ± 0,005 ⁰	0,12 ± 0,02
CD20, %	9,7 ± 0,9 ⁰	10,3 ± 1,3 ^{0,2}	9,4 ± 1,3 ^{0,1}	15,8 ± 1,3 ⁰	21,4 ± 1,4
CD20, 10 ⁹ /л	0,34 ± 0,03 ⁰	0,35 ± 0,04 ^{0,2}	0,28 ± 0,05 ^{0,1}	0,47 ± 0,04 ⁰	0,64 ± 0,03
IgA, г/л	0,92 ± 0,11	0,84 ± 0,05 ²	0,91 ± 0,11 ¹	1,25 ± 0,08 ⁰	0,92 ± 0,03
IgM, г/л	1,15 ± 0,09 ⁰	1,22 ± 0,10 ^{0,2}	1,14 ± 0,05 ^{0,1}	0,95 ± 0,03	0,86 ± 0,05
IgG, г/л	9,3 ± 0,3	9,5 ± 0,5 ²	9,2 ± 0,3 ¹	10,5 ± 0,3 ⁰	9,3 ± 0,4
ЦИК, усл. ед.	95,3 ± 7,9 ⁰	86,1 ± 6,8 ^{0,2}	93,3 ± 8,1 ^{0,1}	50,6 ± 6,1	48,2 ± 4,4
CD16, %	15,8 ± 0,8 ^{0,1}	13,3 ± 0,5 ^{0,2}	15,2 ± 1,1 ^{0,1}	17,5 ± 1,1 ⁰	7,3 ± 1,4
CD16, 10 ⁹ /л	0,49 ± 0,03 ^{0,1}	0,38 ± 0,04 ^{0,2}	0,45 ± 0,05 ⁰	0,52 ± 0,04 ⁰	0,21 ± 0,03
НСТ сп., усл. ед.	65,1 ± 5,3 ⁰	64,6 ± 6,2 ^{0,2}	66,1 ± 5,4 ^{0,1}	80,0 ± 4,6 ⁰	99,9 ± 5,3
К ст. НСТ	1,52 ± 0,07	1,61 ± 0,04 ²	1,51 ± 0,07 ¹	1,71 ± 0,06	1,62 ± 0,04
CD119, %	18,1 ± 1,2 ⁰	16,5 ± 1,2 ^{0,2}	18,3 ± 1,2 ^{0,1}	28,4 ± 1,2 ⁰	38,1 ± 1,4
CD119, 10 ⁹ /л	0,56 ± 0,04 ^{0,1}	0,47 ± 0,03 ^{0,2}	0,53 ± 0,05 ^{0,1}	0,84 ± 0,06 ⁰	1,15 ± 0,12
IFN γ сыв., пг/мл	16,8 ± 2,03 ^{0,1}	11,1 ± 1,8 ^{0,2}	17,3 ± 1,2 ⁰	17,5 ± 1,1 ⁰	1,8 ± 0,4
IFN γ сп., пг/мл	18,8 ± 1,5 ^{0,1}	11,5 ± 1,2 ^{0,2}	19,9 ± 1,7 ⁰	21,3 ± 1,6 ⁰	3,8 ± 0,4
К ст. IFN γ	31,3 ± 1,1 ^{0,1}	22,1 ± 1,3 ^{0,2}	34,7 ± 1,4 ^{0,1}	63,1 ± 1,8	66,1 ± 1,6
IFN α сыв., пг/мл	18,1 ± 1,2 ^{0,1}	12,1 ± 1,1 ^{0,2}	18,7 ± 1,2 ⁰	19,3 ± 1,1 ⁰	1,1 ± 0,3
IFN α сп., пг/мл	7,6 ± 0,6 ^{0,1}	5,8 ± 0,7 ^{0,2}	8,0 ± 0,7 ⁰	8,3 ± 0,5 ⁰	2,2 ± 0,3
К ст. IFN α	1,43 ± 0,21 ⁰	1,33 ± 0,21 ^{0,2}	1,61 ± 0,21 ^{0,1}	2,63 ± 0,22	3,12 ± 0,43

Примечание. ⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей между периодами разгара и выздоровления; ² — достоверность различий показателей у больных, получавших стандартную терапию и ее сочетание с инозина пранобекс. ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, НСТ — тест восстановления нитросинего тетразолия, К ст. — коэффициент стимуляции.

ходило неуклонное увеличение числа HLA-DR-позитивных клеток. Отсутствовали какие-либо сдвиги со стороны В-клеточного звена: регистрировались уменьшение CD20 лимфоцитов, повышение содержания IgM, ЦИК при нормальном уровне IgA и IgG. Наблюдалась тенденция к снижению числа CD16 клеток, стабильное угнетение кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Со стороны IFN-статуса на фоне дальнейшего уменьшения количества CD119 лимфоцитов сохранялось повышение спонтанной продукции, сывороточного содержания IFN γ и IFN α, депрессия стимулированной выработки этих цитокинов.

Включение инозина пранобекс в комплексное лечение больных острым ринофарингитом, напротив, способствовало положительной динамике показателей иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу, факторов врожденной резистентности. Происходили нормализация количества Т лимфоцитов, Т хелперов, увеличение числа

CD8 клеток. Имела место тенденция к восстановлению количества CD20 клеток, регистрировалось повышение содержания IgA, прекращение синтеза иммуноглобулином с класса М на класс G, нормализация уровня ЦИК. Наблюдалось дальнейшее увеличение количества CD16 лимфоцитов, тенденция к восстановлению метаболической активности нейтрофилов. Со стороны IFN-статуса имела место тенденция к нормализации экспрессии CD119 рецепторов, а также восстановление коэффициента стимуляции выработки IFN γ и IFN α.

Обследование больных острым бронхитом в динамике заболевания показало, что у пациентов, получавших стандартную терапию, также отмечалось углубление нарушений Т-клеточного звена — дальнейшее снижение CD3- и CD8 лимфоцитов (табл. 4). Сохранялись изменения показателей активации иммунокомпетентных клеток — уменьшение CD25- и CD95 лимфоцитов, повы-

Таблица 4. Показатели иммунного статуса у детей с острым бронхитом с учетом схемы терапии

Показатели	Стандартная терапия		Стандартная терапия + инозин пранобекс		Здоровые дети
	Разгар	Выздоровление	Разгар	Выздоровление	
CD3, %	62,31 ± 1,2 ⁰	60,2 ± 1,6 ^{0,2}	62,2 ± 1,2 ^{0,1}	66,7 ± 1,3	69,5 ± 1,2
CD3, 10 ⁹ /л	1,79 ± 0,09 ^{0,1}	1,54 ± 0,06 ^{0,2}	1,67 ± 0,04 ^{0,1}	2,02 ± 0,05	2,1 ± 0,07
CD4, %	37,9 ± 1,1 ⁰	37,7 ± 1,2 ^{0,2}	37,2 ± 1,0 ^{0,1}	40,1 ± 1,1	41,5 ± 1,3
CD4, 10 ⁹ /л	1,01 ± 0,05 ⁰	0,96 ± 0,06 ^{0,2}	1,02 ± 0,05 ^{0,1}	1,20 ± 0,04	1,21 ± 0,07
CD8, %	21,8 ± 0,9 ⁰	19,6 ± 1,2 ^{0,2}	20,7 ± 0,9 ^{0,1}	25,8 ± 1,1	26,5 ± 1,1
CD8, 10 ⁹ /л	0,62 ± 0,05 ^{0,1}	0,51 ± 0,04 ^{0,2}	0,56 ± 0,04 ^{0,1}	0,77 ± 0,05	0,73 ± 0,05
CD4/CD8	1,71 ± 0,05 ^{0,1}	1,90 ± 0,05 ^{0,2}	1,81 ± 0,12 ⁰	1,62 ± 0,11	1,52 ± 0,05
CD25, %	0,88 ± 0,15 ⁰	0,77 ± 0,14 ⁰	0,84 ± 0,12 ⁰	0,68 ± 0,06 ⁰	2,12 ± 0,12
CD25, 10 ⁹ /л	0,02 ± 0,005 ⁰	0,03 ± 0,005 ⁰	0,02 ± 0,004 ⁰	0,02 ± 0,005 ⁰	0,06 ± 0,01
HLA-DR, %	16,5 ± 1,6 ⁰	15,6 ± 0,3 ^{0,2}	16,9 ± 1,6 ^{0,1}	12,2 ± 1,4 ⁰	8,3 ± 0,2
HLA-DR, 10 ⁹ /л	0,47 ± 0,03 ⁰	0,41 ± 0,02 ⁰	0,45 ± 0,05 ⁰	0,36 ± 0,05	0,31 ± 0,02
CD95, %	2,1 ± 0,2 ^{0,1}	3,0 ± 0,3 ⁰	2,1 ± 0,2 ⁰	2,5 ± 0,3 ⁰	4,1 ± 0,3
CD95, 10 ⁹ /л	0,06 ± 0,01 ⁰	0,07 ± 0,01 ⁰	0,06 ± 0,01 ⁰	0,07 ± 0,01 ⁰	0,12 ± 0,02
CD20, %	12,1 ± 0,9 ⁰	12,6 ± 1,1 ⁰	12,5 ± 1,1 ^{0,1}	15,2 ± 1,3 ⁰	21,4 ± 1,4
CD20, 10 ⁹ /л	0,33 ± 0,04 ⁰	0,32 ± 0,03 ^{0,2}	0,33 ± 0,05 ^{0,1}	0,45 ± 0,04 ⁰	0,64 ± 0,03
IgA, г/л	0,98 ± 0,06	0,94 ± 0,04 ²	0,97 ± 0,05 ¹	1,14 ± 0,05 ⁰	0,92 ± 0,03
IgM, г/л	1,12 ± 0,05 ⁰	1,21 ± 0,05 ^{0,2}	1,17 ± 0,05 ^{0,1}	0,95 ± 0,05	0,86 ± 0,05
IgG, г/л	9,8 ± 0,2	9,8 ± 0,2	9,6 ± 0,2 ¹	10,6 ± 0,2 ⁰	9,3 ± 0,4
ЦИК, усл. ед.	91,3 ± 4,6 ⁰	84,1 ± 4,4 ^{0,2}	93,4 ± 4,5 ^{0,1}	74,8 ± 4,1 ⁰	48,2 ± 4,4
CD16, %	13,1 ± 0,6 ⁰	12,6 ± 0,9 ^{0,2}	12,6 ± 1,2 ^{0,1}	15,6 ± 1,1 ⁰	7,3 ± 1,4
CD16, 10 ⁹ /л	0,37 ± 0,04 ⁰	0,32 ± 0,03 ^{0,2}	0,34 ± 0,05 ^{0,1}	0,46 ± 0,04 ⁰	0,21 ± 0,03
НСТ сп., усл. ед.	67,6 ± 3,7 ⁰	72,6 ± 3,9 ⁰	68,1 ± 4,3 ^{0,1}	88,7 ± 5,1 ⁰	99,9 ± 5,3
К ст. НСТ	1,50 ± 0,06	1,51 ± 0,05 ²	1,51 ± 0,08 ¹	1,72 ± 0,06	1,62 ± 0,04
CD119, %	13,3 ± 1,3 ⁰	11,7 ± 1,3 ^{0,2}	12,8 ± 1,3 ^{0,1}	26,1 ± 1,3 ⁰	38,1 ± 1,4
CD119, 10 ⁹ /л	0,38 ± 0,03 ^{0,1}	0,29 ± 0,04 ^{0,2}	0,34 ± 0,06 ^{0,1}	0,78 ± 0,05 ⁰	1,15 ± 0,12
IFN γ сыв., пг/мл	9,8 ± 1,6 ^{0,1}	5,1 ± 1,1 ⁰	10,4 ± 1,3 ^{0,1}	6,5 ± 1,1 ⁰	1,8 ± 0,4
IFN γ сп., пг/мл	12,1 ± 1,1 ^{0,1}	5,8 ± 0,8 ^{0,2}	12,5 ± 1,4 ^{0,1}	8,3 ± 1,4 ⁰	3,8 ± 0,4
К ст. IFN γ	21,2 ± 1,5 ^{0,1}	13,1 ± 1,5 ^{0,2}	23,3 ± 1,7 ^{0,1}	44,3 ± 1,8 ⁰	66,1 ± 1,6
IFN α сыв., пг/мл	12,1 ± 1,5 ^{0,1}	8,8 ± 1,3 ⁰	12,5 ± 1,9 ^{0,1}	9,9 ± 1,4 ⁰	1,1 ± 0,3
IFN α сп., пг/мл	4,6 ± 0,5 ^{0,1}	2,1 ± 0,5 ²	5,0 ± 0,6 ⁰	5,9 ± 0,5 ⁰	2,2 ± 0,3
К ст. IFN α	1,33 ± 0,22 ⁰	1,22 ± 0,13 ^{0,2}	1,54 ± 0,42 ⁰	1,77 ± 0,26 ⁰	3,12 ± 0,43


Примечание. ⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей между периодами разгара и выздоровления; ² — достоверность различий показателей у больных, получавших стандартную терапию и ее сочетание с инозина пранобекс. ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, НСТ — тест восстановления нитросинего тетразолия, К ст. — коэффициент стимуляции.

шение HLA-DR клеток. Имели место глубокие изменения в В-клеточном звене — снижение CD20, отсутствие выработки IgA, переключение синтеза классов иммуноглобулинов (с М на G), увеличение ЦИК; со стороны факторов врожденной резистентности — повышение CD16 клеток, депрессия кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Отмечалось прогрессирование нарушений IFN-статуса — неуклонное снижение числа CD119 клеток и стимулированной продукции IFN γ. Спонтанная выработка, сывороточное содержание IFN γ и IFN α, как и в остром периоде заболевания, были увеличены.

Назначение инозина пранобекс больным с острым бронхитом приводило к положительной динамике показателей иммунного ответа по клеточному, гуморальному типу, факторов врожденной резистентности. Происходило восстановление количества Т лимфоцитов, Т хелперов, CD8 клеток. Отмечалась тенденция к нормализации числа

CD20 клеток, содержания ЦИК; наблюдались стимуляция выработки IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с класса М на класс G. Регистрировались дальнейшее увеличение числа CD16 лимфоцитов, тенденция к восстановлению интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Препарат влиял на показатели IFN-статуса: имели место тенденция к восстановлению числа CD119-позитивных клеток, нормализация коэффициента стимуляции выработки IFN γ и IFN α.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что клиническая форма и характер течения ОРВИ определяются сложными взаимоотношениями в системе «паразит–хозяин». Помимо патогенных свойств возбудителей важную роль играет несовершенство структурно-функциональных компонентов защитных систем организма ребенка — недостаточная зрелость барьерных механизмов, факторов врожденной



Любовь разрушает барьеры!
Теперь мы сильнее гриппа.




ИЗОПРИНОЗИН

инозин пранобекс • таблетки 500 мг

Двойное противовирусное действие

блокирует
респираторные
вирусы¹



восстанавливает
силы при гриппе
и ОРВИ²

- Широкий спектр действия^{1,2,3}
- Эффективен с любого дня заболевания²
- Быстро выводит вирусы из организма и снижает интоксикацию²
- Безопасен для всей семьи, включая детей с 3-х лет¹



1. Инструкция по медицинскому применению Изопринозина. Рег. удостоверение ПН*015167/01-290411.

2. Булгакова В.А., Осидак Л.В. Новые возможности этиопатогенетической терапии и профилактики гриппа и острых респираторно-вирусных инфекций. Информационное письмо №1, Москва, 2011.

3. Отчет «Изучение противовирусной активности препарата Изопринозин в отношении респираторных вирусов человека» ГУ НИИ гриппа, Санкт-Петербург, 2008

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1 | тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | «ООО ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiofarm



Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

резистентности, иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам [1–3]. Кроме того, неблагоприятное влияние оказывают экзогенные и эндогенные факторы риска, которые приводят к нарушению функции барьерных механизмов респираторного тракта, функциональных систем организма ребенка в целом, формированию вторичного ИДС [6, 7].

В результате незрелости защитных систем организма ребенка, влияния факторов риска, наличия фонового ИДС, иммунодепрессивной активности возбудителей у больных развиваются не только признаки активации, но и повреждения иммунной системы. У обследованных больных обнаружено нарушение процессов активации, пролиферации, дифференцировки иммунокомпетентных клеток — уменьшение содержания CD3-, CD4-, CD8 лимфоцитов, клеток с маркером ранней активации (CD25), экспрессирующих рецептор готовности к апоптозу (CD95), увеличение числа лимфоцитов в состоянии поздней активации (HLA-DR), снижение CD20 лимфоцитов, продукции IgA, IgG, повышение ЦИК, увеличение CD16 клеток, угнетение метаболической активности нейтрофилов, нарушение состояния IFN-статуса (увеличение продукции IFN γ , IFN α , уменьшение экспрессии CD119 рецептора).

Поражение клеток-мишеней инфекционными агентами в условиях иммуносупрессии приводит к формированию очага воспаления в слизистой оболочке респираторного тракта, что клинически манифестирует в виде симптоматики общеинфекционного и катарального синдромов [3, 6]. У больных с острым ринофарингитом имеют место низкая частота групп риска, умеренные изменения иммунного статуса. Клиническая симптоматика включает субфебрилитет и умеренно выраженные симптомы интоксикации в сочетании с яркими катаральными явлениями — выраженной ринореей, сухим кашлем, гиперемией слизистой оболочки ротоглотки.

У больных острым бронхитом выявлена высокая частота анамнестических факторов риска, зарегистрированы более глубокие нарушения со стороны адаптивного иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, показателей активации иммунокомпетентных клеток, факторов врожденной резистентности (системы IFN, CD16 лимфоцитов). При этом выраженность воспалительной реакции в слизистой оболочке респираторного тракта более значительная, в связи с чем клиническая симптоматика острого бронхита характеризуется появлением фебрильной лихорадки, выраженных симптомов

интоксикации, влажного кашля, хрипов в легких, а также частым развитием осложнений.

Оптимизация лечения ОРИ заключается во включении в программу терапии Изопринозина, приводящего к выраженной положительной динамике клинико-иммунологических показателей у 94,4% больных, что является следствием комплексной противовирусной, иммунокорректирующей и цитопротективной активности препарата [8–12]. Независимо от формы ОРИ отмечается быстрая положительная динамика клинических симптомов — проявлений общеинфекционного и катарального синдромов. Препарат обладает достаточно широким спектром иммуномодулирующей активности. Иммунокорректирующее действие инозина пранобекс заключается в модуляции иммунного ответа по клеточному типу — нормализации CD3-, CD4-, увеличении CD8 лимфоцитов. Отмечается стимуляция антителогенеза (увеличение IgA, переключение синтеза с IgM на IgG) на фоне улучшения элиминации ЦИК. Со стороны факторов врожденной резистентности имеет место повышение количества естественных киллерных клеток, восстановление метаболической активности нейтрофилов. Препарат влияет также на IFN-статус — восстанавливает продукцию IFN γ и IFN α , улучшает их рецепцию.

Изопринозин хорошо переносится больными. Высокая клиническая эффективность препарата, широкий спектр иммуномодулирующей активности, безопасность применения позволяют рекомендовать включение инозина пранобекс в комплекс лечения ОРИ у детей старше трех лет жизни, независимо от формы заболевания и характера нарушений иммунного статуса.

Выводы

1. Клиническая форма и характер течения ОРИ у детей зависят от патогенных свойств возбудителя, а также от состояния преморбидного фона пациента, выраженности изменений иммунного статуса.
2. Для повышения эффективности лечения ОРИ у детей в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать инозин пранобекс, который способствует сокращению продолжительности симптомов заболевания, положительной динамике иммунологических показателей и обладает хорошей переносимостью.
3. Инозин пранобекс показан больным ОРИ старше трех лет жизни независимо от формы заболевания и характера нарушений иммунного статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А., Огнева М. Л. Часто болеющие дети. *Нижний Новгород: Изд-во НГМА.* 2003. 180 с.
2. Намазова Л. С., Ботвиньева В. В., Торшхоева Р. М. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах. *Детские инфекции.* 2007; 2: 49–52.
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Под ред. А. А. Баранова. М., 2002. 69 с.
4. Вознесенская Н. И., Маргиева Т. В. Острые респираторные инфекции у детей — выбор тактики ведения. *Педиатрическая фармакология.* 2011; 2: 102–106.
5. Самсыгина Г. А. О рецидивирующих инфекциях респираторного тракта и диспансерной группе часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2012; 3: 52–53.
6. Таточенко В. К., Рачинский С. В., Волков И. К. и др. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2006. 250 с.
7. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Леписева И. В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 1: 21–25.
8. Зайцева О. В. Острые респираторные инфекции и их осложнения в детской практике. *Практика педиатра.* 2011; 2: 64–67.
9. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: Спецлит. 2006. 303 с.
10. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты: Справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 311 с.
11. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2008; 4: 35–41.
12. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ханова Н. И. и др. Применение Изопринозина (инозин пранобекс) для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей. *М., 2010.* 19 с.
13. Савенкова М. С., Афанасьева А. Л., Минасян В. С., Тюркина С. И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 4: 83–88.
14. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Сарычев А. М., Григорян А. В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия».* 2006; 2: 29–35.