

Современный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей с применением инозина пранобекса

Профессор Е.И. Краснова, к.м.н. Н.И. Хохлова, к.м.н. В.В. Проворова,
д.м.н. Л.М. Панасенко, д.м.н. И.В. Куимова

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Высокая встречаемость острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей, рецидивы и реинфекции, формирующие категорию часто болеющих детей (ЧБД) с продолжительно сохраняющейся симптоматикой и осложнениями, возможность летальных исходов, особенно у детей первых 3-х лет жизни, большие затраты государства на лечение пациентов ставят задачу своевременной диагностики и рациональной терапии в ряд наиболее актуальных в педиатрической практике. Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРЗ отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. Список эффективных и безопасных химиотерапевтических средств этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей весьма ограничен. Среди средств прямого противовирусного действия с возраста 1 года используется осельтамивир (рекомендован ВОЗ при тяжелой и среднетяжелой формах гриппа), с 2-х лет — умифеновир (при легкой и среднетяжелой формах гриппа и других ОРВИ), с 3-х лет — инозин пранобекс (Изопринозин). Наиболее перспективным направлением в лечении ЧБД является профилактика полипрагмазии, т. е. назначение такого препарата, который совмещал бы в себе как противовирусный, так и иммуностропный эффект, в частности инозин пранобекс.

Ключевые слова: инозин пранобекс, изопринозин, острые респираторные вирусные инфекции, противовирусная терапия, часто болеющие дети.

Для цитирования: Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В. и др. Современный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей с применением инозина пранобекса // PMЖ. 2018. № 9. С. 8–12.

ABSTRACT

Current approach to the therapy of acute respiratory viral infections in children with the use of inosine pranobex
E.I. Krasnova, N.I. Khokhlova, V.V. Provorova, L.M. Panasenko, I.V. Kuymova

Novosibirsk State Medical University

The high incidence of acute respiratory diseases (ARD) in children, relapses and reinfections, which form the category of frequently ill children (FIC) with long-lasting symptoms and complications, the possibility of deaths, especially in children of the first 3 years of life, make the timely diagnosis and rational therapy one of the most relevant problem in pediatric practice.

The highest incidence of ARD is observed in pre-school children attending organized groups. The list of effective and safe chemotherapeutic agents of etiotropic therapy for ARVI in children is very limited. The following direct antiviral agents are used in children: from the age of 1 year — oseltamivir (recommended by WHO for severe and moderate forms of influenza), from 2 years — umifenovir (for mild and moderate forms of influenza and other acute respiratory viral infections), from 3 years — inosine pranobex (Isoprinosine). The most promising direction in the treatment of FIC is the prevention of polypharmacy, i. e. prescription the drug, which combines both antiviral and immunotropic effects, e. g., inosine pranobex.

Key words: inosine pranobex, isoprinosine, acute respiratory viral infections, antiviral therapy, frequently ill children.

For citation: Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V. et al. Current approach to the therapy of acute respiratory viral infections in children with the use of inosine pranobex // RMJ. 2018. № 9. P. 8–12.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными в мире заболеваниями. Их частая встречаемость связана с чрезвычайно многообразием респираторных патогенов, формированием узкого типоспецифического иммунитета и высокой восприимчивостью, особенно детского населения. Ежегодно в РФ регистрируется до 50 млн случаев ОРВИ, из них 3–5 млн приходится на грипп [1, 2]. Высокая встречаемость острых респираторных заболеваний (ОРЗ)

среди детей, рецидивы и реинфекции, формирующие категорию часто болеющих детей (ЧБД) с продолжительным сохранением симптоматики и осложнениями, возможность летальных исходов, особенно у детей первых 3-х лет жизни, большие затраты государства на лечение пациентов ставят задачу своевременной диагностики и рациональной терапии в ряд наиболее актуальных в педиатрической практике.

Наиболее высокий уровень заболеваемости ОРЗ отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих

организованные коллективы. Почти 50% визитов к врачу-педиатру обусловлено респираторными инфекциями. Последние являются одной из ведущих причин госпитализации, развития септицемии и нарушений функции легких у детей, а также иммунной дисфункции. Последствиями часто повторяющихся ОРВИ могут быть нарушение слуха, нарушение роста и развития ребенка, формирование хронических воспалительных процессов в верхних и нижних дыхательных путях, бронхиальной астмы и др. [2, 3].

Этиология и клиническая картина ОРЗ

ОРВИ имеют разную этиологию, но сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические характеристики. Они передаются преимущественно воздушно-капельным путем. Наиболее частыми этиологическими агентами ОРВИ являются вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, бокавирусы, вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В), вирус Эпштейна — Барр и др. [4].

Похожую клиническую картину имеют ОРЗ бактериальной этиологии. Среди бактериальных агентов — пневмококк (30–40%), гемофильная палочка и *Moraxella catarrhalis* (12–15%), реже атипичные возбудители (микоплазма, хламидии), стрептококки группы А, С и G (20%), стафилококки (10%) и грибы. Ввиду отсутствия в широкой практике доступных методов экспресс-диагностики трудно своевременно установить генез ОРЗ, на основании клинических и эпидемиологических данных вирусную или бактериальную инфекцию можно только предполагать [5]. Часто происходит так, что схожесть клинических проявлений бактериальных и вирусных ОРЗ заставляет врача назначить антибактериальный препарат. По данным Э.И. Земляковой и соавт., которые провели экспертный анализ лечения ОРВИ в Казани, системную антибиотикотерапию получил каждый четвертый ребенок на амбулаторном участке, при этом в половине случаев лечение было необоснованным [6]. На сегодняшний день известны последствия применения антибактериальных препаратов: формирование антибиотикорезистентности, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, высокий риск развития антибиотикоассоциированной диареи, дисбиоза кишечника, лекарственных аллергозов и др.

Помимо антибиотиков, арсенал лекарств, применяемых в терапии ОРВИ, настолько широк, что полипрагмазия стала повседневной реальностью. Противовирусные препараты, жаропонижающие, деконгестанты, бронхо- и муколитики, иммуномодуляторы — это далеко не полный перечень средств фармакологического воздействия на детский организм, чрезвычайно чувствительный к различным внешним воздействиям. «Полипрагмазия, т. е. применение большого количества лекарств у одного больного — явление не безобидное, — считает известный отечественный педиатр В.К. Таточенко, — и не только потому, что может вызывать нежелательные явления. Полипрагмазия, предусматривая для каждого симптома свое лекарство, мешает развитию клинического мышления» [7].

Группа часто болеющих детей

Противовирусная и одновременно иммуномодулирующая терапия может понадобиться детям, часто болеющим ОРВИ, у которых иммунитет на этапе становления отличается функциональными особенностями.

Отсутствие в Международной классификации болезней X пересмотра широко используемого в России термина «часто болеющие дети» еще раз подтверждает, что этот термин не является диагнозом, а лишь объединяет в группу диспансерного наблюдения детей, которые чаще, чем их сверстники, болеют ОРЗ из-за временных отклонений в защитных системах организма без стойких органических нарушений в них.

До настоящего времени в мире нет единого мнения об определенном количестве эпизодов ОРЗ, которое бы давало основание отнести ребенка к категории ЧБД. В России в группу ЧБД относят детей по критериям, предложенным А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким, а именно по «допустимой» частоте ОРЗ в год в зависимости от возраста ребенка [8]:

0–1 год — 4 и более раз в год;

1–3 года — 6 и более раз в год;

4–5 лет — 5 и более раз в год;

старше 5 лет — 4 и более раз в год.

По данным U.B. Schaad et al. [9], критерием включения в группу ЧБД детей от 0 до 3-х лет считается частота ОРЗ 8 и более в год, старше 3-х лет — 6 и более. По мнению А. Niekerk и М. Esser, число повторных эпизодов ОРЗ должно быть более 15 [10]. В России к ЧБД относятся 15–50% детского контингента (в зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий). У ЧБД снижается качество жизни, школьная успеваемость, нередко развивается социальная дезадаптация, возникает иммунная дисфункция [11].

Профилактика и лечение ОРВИ у часто болеющих детей

Список химиотерапевтических средств этиотропной терапии, возможных для использования при ОРВИ у детей, весьма ограничен. Среди средств прямого противовирусного действия с возраста 1 года используется осельтамивир (рекомендован ВОЗ при тяжелой и среднетяжелой формах гриппа) [12], с 2-х лет — умифеновир (при легкой и среднетяжелой формах гриппа и других ОРВИ), с 3-х лет — **инозин пранобекс** (например, **Изопринозин**). Инозин пранобекс, как и умифеновир, обладает более широким спектром противовирусного действия, включая вирусы гриппа и другие респираторные вирусы. В практической медицине для лечения ОРВИ важно использование препаратов широкого противовирусного действия, т. к. далеко не всегда можно установить этиологический фактор заболевания. Следует подчеркнуть, что своевременное — с первых часов заболевания — включение противовирусных препаратов в комплексную терапию гриппа и ОРВИ позволяет существенно уменьшить не только выраженность воспалительных процессов и продолжительность заболевания, но и в целом риск развития осложнений.

Одним из самых перспективных направлений в лечении ЧБД является профилактика полипрагмазии, т. е. назначение такого препарата, который совмещал бы в себе как противовирусный, так и иммуностимулирующий эффект, в частности препарата инозин пранобекс. Иммуномодулирующим эффектом обладают производные инозина, метаболита пуринового нуклеозида аденозина [13]. К 1990 г. инозин пранобекс зарегистрирован и разрешен к применению более чем в 70 странах мира под различными торговыми наименованиями как иммуномодулятор с противовирусной активностью. Препарат разрешен в России с 2011 г. для применения в педиатрической практике в возрасте с 3-х лет (регистрационный номер в РФ — П№ 015167/01 от 29.04.2011) [14].

Исследования продемонстрировали высокие показатели эффективности инозина пранобекса в терапии гриппа и других острых респираторных инфекций у детей [15].

Химически инозин пранобекс представляет собой комплекс пара-ацетиламидобензойная кислота, N,N-диметиламино-2-пропанол и инозин (гипоксантин-рибозид) в соотношении 3:3:1. Инозин — пуриновое соединение, составная часть некоторых необходимых в природе веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов.

Очень важно, что прямое противовирусное действие инозина пранобекса реализуется уже к концу первых суток после приема препарата: происходит блокада размножения вирусов за счет повреждения генетического аппарата вирусных частиц посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее пространственного строения. Клеточная РНК получает преимущество перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Трансляции вирусной РНК при этом не происходит. В итоге подавляется репродукция вирусов. При этом инозин пранобекс не влияет на развитие и функции здоровых клеток организма, и потому препарат обычно хорошо переносится, сохраняя при этом высокие показатели эффективности, что особенно важно в педиатрической практике [13, 16, 17].

Препарат имеет широкий спектр противовирусного действия (подтвержденного *in vivo* и *in vitro*), подавляет репликацию не только РНК, но и ДНК вирусов. Противовирусная активность доказана в отношении вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, кори, Т-клеточной лимфомы, полиовирусов, вирусов гриппа А и В, энтеровирусов (ЕСНО) [11, 18].

Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, повышает способность организма эффективно противостоять инфекциям, обладает не только противовирусным, но и иммуномодулирующим действием. При подавлении репликации вирусов сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов нормализуется. Инозин пранобекс воздействует на Т-клеточное звено, стимулирует дифференцировку костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в зрелые Т-клетки, усиливая их пролиферацию. При этом повышается количество иммунокомпетентных клеток, продукция лимфокинов, в достаточном для полноценного иммунного ответа количестве вырабатываются интерлейкины 1 и 2 и интерферон- γ , повышается функциональная активность NK-клеток. Таким образом, происходит модуляция иммунного ответа по клеточному типу (в частности, повышение функциональной активности Т-хелперов, естественных клеток-киллеров) [14].

Действие на В-клеточное звено выражается усилением пролиферации В-лимфоцитов, увеличением синтеза антител. Воздействуя на клетки врожденного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы), инозин пранобекс повышает функциональную активность фагоцитов. Таким образом, препарат обладает бифункциональными свойствами: доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью [13, 16].

Фармакокинетика инозина пранобекса в достаточной мере изучена. Максимальная концентрация достигается через 1–2 часа после приема препарата. Период полувыведения составляет 3,5 часа для N,N-диметиламино-2-пропанола и 50 мин для пара-ацетиламидобензоата.

Элиминация препарата и его метаболитов из организма происходит в течение 24–48 часов [14]. Во время приема инозина пранобекса не рекомендуется применять иммунодепрессанты, а также лекарства с нефротоксическими свойствами [14].

Препарат разрешен к применению детям с 3-х лет (масса тела до 15–20 кг). Рекомендованная доза Изопринозина детям с 3-х лет (масса тела от 15–20 кг) составляет 50 мг/кг в сутки и делится на 3–4 приема. Максимальная суточная доза для детей — 50 мг/кг в сутки. Продолжительность лечения при острых заболеваниях у детей обычно от 5 до 14 дней. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2-х дней уже при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача. При хронических рецидивирующих заболеваниях у детей лечение необходимо продолжать несколькими курсами по 5–10 дней с перерывом в приеме в 8 дней. Для проведения поддерживающей терапии доза может быть снижена до 500–1000 мг/сут (1–2 таблетки) в течение 30 дней [14]. Препарат малотоксичен, хорошо переносится [19].

Противопоказания для назначения инозина пранобекса: повышенная чувствительность к компонентам препарата, подагра, мочекаменная болезнь, аритмии, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до 3-х лет (масса тела до 15–20 кг) [14]. После 2-х недель применения Изопринозина следует провести контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче. При длительном приеме после 4-х недель применения целесообразно каждый месяц проводить контроль функций печени и почек (активность трансаминаз в плазме крови, креатинин, мочевая кислота). Необходимо контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при назначении Изопринозина в сочетании с препаратами, увеличивающими уровень мочевой кислоты, или препаратами, нарушающими функцию почек [14].

Клиническая эффективность Изопринозина

Клиническими исследованиями Э. Симованьян и соавт. показано, что своевременное назначение инозина пранобекса детям при ОРВИ способствует сокращению длительности лихорадки, катарального синдрома, частоты осложнений. Иммуномодулирующая активность препарата проявлялась повышением количества иммунокомпетентных клеток, синтеза иммуноглобулинов А, М, G, интерферонов α и γ [11].

Чудакова Т. К. и соавт. провели сравнительное исследование эффективности инозина пранобекса у детей, больных гриппом и ОРВИ. Основную группу составили 20 детей, получавших Изопринозин в течение 5 дней в дозе 50 мг/кг в сутки. Группу сравнения из 20 детей лечили римантадином. В основной группе установлено сокращение продолжительности лихорадки на 1 сут, насморка на 2,6 сут, кашля на 2 сут, фарингитозиллита на 1 сут. Применение инозина пранобекса способствовало сокращению продолжительности стационарного лечения на 1,5 сут, предотвращало развитие осложнений, что снижало потребность в антибактериальной и симптоматической терапии [20].

Помимо ОРВИ, доказана эффективность инозина пранобекса в лечении герпетических инфекций, кори, папилломавирусной инфекции [21].

герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь; тяжелое течение; папилломавирусная инфекция; папилломы гортани/голосовых связок; 4-11 день, для детей – 50 мг/кг/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови.

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЕРЕЖНОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки****



За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35 | Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235/36 | www.teva.ru | Инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия, необходимо ознакомиться с инструкцией. Разрешен с 3 лет (масса тела от 15-20 кг). *Инозин пранобекс является веществом, которое не оказывает влияния на функции здоровых клеток и имеет благоприятный профиль безопасности (1,2,4,5). **Инозин пранобекс обладает неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью, способствует снижению продолжительности симптомов заболевания и снижает потребность в применении антибактериальных препаратов и других иммуномодуляторов (1-5).
1. Л.В. Оскада, В.В. Зубов, Е.В. Образцова, Е.С. Эман, В.П. Дреневский. Илопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2010, №4, С. 35-41.
2. Л.В. Оскада, Е.В. Образцова. Эффективность молекулы инозин пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы №4/2012, С. 26-32.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Илопринозин (инозин пранобекс), таблетки 500 мг П N015167/01.
4. Л.В. Оскада, Е.В. Образцова. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. Лечащий врач, ноябрь, 2012.
5. М.Ю. Елисеева, В.Н. Шарев, К.Н. Маски, Л.В. Оскада, И.Ф. Баранский, Т.В. Царева, О.А. Мынбаев. Вспомогательная иммунокоррекция у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. Справочник паллиативного врача. № 9. 2010. С. 7-14.

РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ОС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ОС-99-02-002024 от 18 октября 2011

ISPR-RU-00341-DOK_PHARM



Реклама

См. инструкцию по применению. Инозин пранобекс в. Лекарственная форма, таблетки 500 мг. Фармакологическое средство. Показания к применению, лечение гриппа и других ОРВИ, инфекции, вызываемые вирусом Нереса-Стерха 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов, герпетический и лабиальный герпес, 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3-4 приема. Взрослым – по 6-8 таблеток в сутки. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых – 4 г/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови.

М. И. Елисеева и соавт. представили систематический обзор и метаанализ данных из 7 источников литературы, посвященных оценке эффективности вспомогательной иммунотерапии с использованием инозина пранобекса, который был назначен 2500 пациентам (детям и взрослым) с рецидивирующими ОРВИ [22]. Проведенные клинические исследования доказали, что инозин пранобекс обладает высокой степенью эффективности в лечении детей с вирусными инфекциями. Результаты данного метаанализа свидетельствовали о значительном снижении частоты новых эпизодов ОРВИ у больных после курса инозина пранобекса, особенно у ЧБД и контингента с иммунодефицитом. Назначение инозина пранобекса в комплексной терапии способствовало уменьшению основных клинических симптомов и общей продолжительности заболевания.

Обнадёживающие результаты применения инозина пранобекса в проанализированных источниках литературы позволили авторам сделать вывод о целесообразности иммунотерапии при лечении ОРВИ у лиц с теми или иными изменениями иммунного статуса.

Л. В. Осидак и соавт. [3] изучили результаты постмаркетингового клинического исследования эффективности Изопринозина в терапии ОРВИ у детей по картам наблюдения 2503 пациентов, получавших (2311 детей) или не получавших (группа сравнения — 192 человека) данный препарат. В работе использовался Изопринозин в таблетках по 500 мг. Препарат назначали согласно инструкции по 50 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема.

Период наблюдения составил 4 мес. Изучение эффективности Изопринозина проводилось силами 121 врача в рамках программы «Здоровый ребенок» в 13 городах России: Москве, Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге, Барнауле, Ростове-на-Дону, Новосибирске, Волгограде, Самаре, Дзержинске, Воронеже, Перми, Ярославле, Бердске. В составе исследовательской группы были педиатры, реабилитологи, участковые и подростковые терапевты, аллергологи-иммунологи. Все пациенты получали лечение в амбулаторных условиях.

В обеих группах у пациентов доминировали проявления назофарингита на фоне тех или иных симптомов интоксикации (лихорадка, головная боль или миалгия, адинамия, вялость, недомогание, снижение аппетита). У каждого третьего ребенка, преимущественно у получавших Изопринозин, выявлен ларингит или трахеит, бронхит наблюдался чаще у пациентов группы сравнения. В 13,03% и 8,9% случаев соответственно развивались поражения ЛОР-органов (в основном синусит и отит). Применение Изопринозина у детей всех возрастных групп способствовало сокращению продолжительности всех симптомов заболевания: лихорадки, интоксикации и катаральных проявлений в носоглотке. Сокращалась общая продолжительность заболевания. Особенно значимые результаты получены у детей с осложненным преморбидным фоном, пациентов с атопией, хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта. Побочные явления наблюдались редко и были представлены тошнотой (3,25%), сухостью кожных покровов (0,74%) и экзантемой аллергического характера (0,74%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные убедительно доказывают, что инозин пранобекс может являться препаратом выбора при ОРВИ у детей, особенно в тех случаях, когда требуется комплексный противовирусный и иммуно-

модулирующий эффект, что весьма актуально при повторных ОРВИ и в группе часто болеющих детей. Назначение препарата на ранних этапах вирусной инфекции помогает избежать полипрагмазии в динамике болезни, т. к. его использование может способствовать более быстрому купированию основных симптомов и облегчению течения заболевания, что избавит врача от необходимости назначения большого количества симптоматических средств. ▲

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35. www.teva.ru. ISPR-RU-00499-DOK

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

Литература

1. Шамшева О. В. Грипп и ОРВИ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 112 с. [Shamsheva O. V. Gripp i ORVI u detej. M.: GJeOTAR-Media. 2017. 112 s. (in Russian)].
2. Зайцева О. В. Острые респираторные инфекции и их осложнения в детской практике // Практика педиатра. 2011. № 2. С. 64–67 [Zajceva O. V. Ostrye respiratornye infekcii i ih oslozhnenija v detskoj praktike // Praktika pediatri. 2011. № 2. S. 64–67 (in Russian)].
3. Осидак Л. В., Образцова Е. В. Результаты изучения включения препарата инозина пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей // Лечащий врач. 2012. № 10. С. 1–5 [Osidak L. V., Obrazcova E. V. Rezul'taty vključenija preparata inozin pranobeksa v terapiju ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u detej // Lechashhij vrach. 2012. № 10. S. 1–5 (in Russian)].
4. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. Практическое руководство для врачей / под ред. Л. В. Осидак. СПб., 2014. 259 с. [Ostrye respiratornye infekcii u detej i podrostkov. Praktičeskoe rukovodstvo dlja vrachej / pod red. L. V. Osidak. SPb., 2014. 259 s. (in Russian)].
5. 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. С. 56–60 [Krasnova E. I., Loskutova S. A., Panasenko L. M. Sovremennij podhod k protivovirusnoj terapii ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u detej. Kak izbezhat' polipragmazii? // Lechashhij vrach. 2014. № 10. S. 56–60 (in Russian)].
6. Землякова Э. И., Шакирова Э. М., Сафина Л. З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами // Практическая медицина. 2012. № 7. С. 121–125 [Zemljakova E. I., Shakirova E. M., Safina L. Z. Ekspertnyj analiz lečenija ostryh respiratornyh infekcij učashtkovymi pediatriami // Praktičeskaja medicina. 2012. № 7. S. 121–125 (in Russian)].
7. Таточенко В. К. Рациональная терапия ОРЗ // Лечащий врач. 2011. № 8. С. 2–56 [Tatochenko V. K. Racional'naja terapija ORZ // Lechashhij vrach. 2011. № 8. S. 2–56 (in Russian)].
8. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А., Огнева М. Л. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Изд-во НГМА. 2003. 180 с. [Al'bickij V. Ju., Baranov A. A., Kamaev I. A., Ogneva M. L. Chasto bolejušhie deti. Nizhnij Novgorod: Izd-vo NGMA. 2003. 180 s. (in Russian)].
9. Schaad U. B., Esposito S., Razi C. H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide // Arch. Pediatr. Infect. Dis. 2016. Vol. 4. e31039. doi: 10.5812/pedinfec.31039
10. Niekerk A., Esser M. A diagnostic approach to recurrent respiratory tract infections in childhood: could it be primary immunodeficiency? // Current Allergy and Clinical Immunology. 2015. Vol. 28. № 4. P. 308–312.
11. Симованьян Э. Н., Бадальянц Э. Е., Сизякина Л. П. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 1. С. 83–89 [Simovan'jan E. N., Badal'janc E. E., Sizjakina L. P. Sovershenstvovanie programmy lečenija ostryh respiratornyh infekcij u detej // Pediatricheskaja farmakologija. 2013. T. 10. № 1. S. 83–89 (in Russian)].
12. Fiore A. E., Fry A., Shay D. et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm Rep. 2011. Vol. 60 (1). P. 1–24.
13. Beran J., Šaláková E., Špaždel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study // BMC Infectious Diseases. 2016. Vol. 16. P. 648–658.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniju preparata Izoprinozin (in Russian)]. (Электронный источник). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ff21c1bb-c84a-492a-915e-97cd8444db94&t= (дата обращения: 03.07.2018)

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>