

doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-186-191

Оригинальная статья / Original article

Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru**О.А. Воробьева**¹, ORCID: 0000-0001-9292-4769, e-mail: asturia777@mail.ru**С.Ю. Сереброва**^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru**Е.В. Ших**¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: doctorsmail@mail.ru¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Диспансерная группа «часто болеющие дети» формируется на основании критериев, сформулированных отечественными педиатрами А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким, в связи с высокой актуальностью медико-социальных и экономических проблем, обусловленных повышенной заболеваемостью у данной категории пациентов, особенно острыми респираторными инфекциями, с вероятным развитием тяжелых осложнений или манифестацией хронических заболеваний органов дыхания. В целом состояние иммунной системы у часто болеющих детей характеризуется снижением местного иммунитета и повышенной напряженностью общего, а особенности функциональной активности иммунитета у данной категории пациентов определяют разносторонние возможности воздействия на него при профилактике и лечении острых респираторных инфекций. В настоящей статье рассматриваются особенности функциональной активности иммунной системы у часто болеющих детей, а также возможности медикаментозной коррекции его нарушений и преимущества применения инозина пранобекса для профилактики и лечения респираторных инфекций у названной категории пациентов. По международной классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения препарат относится к группам иммуномодуляторов (L) и противомикробных антивирусных препаратов (I) для системного использования. Доказано, что инозин пранобекс эффективно воздействует на клеточный и гуморальный иммунитет, неспецифически снижает скорость репликации вирусов. При проведении клинических исследований препарат проявил себя как высокоэффективный и безопасный компонент комплексной терапии острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Применение инозина пранобекса позволяет снизить продолжительность инфекционных заболеваний респираторного тракта и интенсивность их симптомов. Препарат может быть рекомендован для детей с сопутствующими хроническими заболеваниями респираторного тракта.

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, иммунная система, лечение респираторных заболеваний, иммуномодуляторы, инозин пранобекс

Для цитирования: Дроздов В.Н., Воробьева О.А., Сереброва С.Ю., Ших Е.В. Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2019;(17):186-191. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-186-191.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of inosine pranobex in frequently ill children

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, e-mail: vndrozdov@yandex.ru**Olga A. Vorobeva**¹, ORCID: 0000-0001-9292-4769, e-mail: asturia777@mail.ru**Svetlana Yu. Serebrova**^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, e-mail: svetasurebrova@mail.ru**Evgeniya V. Shikh**¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, e-mail: doctorsmail@mail.ru¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bulvar, Moscow, 127051, Russia

Abstract

The follow-up group of «frequently ill children» is formed on the basis of criteria formulated by domestic pediatricians A.A. Baranov and V.Yu. Al'bitskiy, due to the high relevance of medical, social and economic problems caused by the increased morbidity in this category of patients especially with acute respiratory infections, with likely development of severe complications or the manifestation of chronic respiratory diseases. In general, the state of the immune system in frequently ill children is characterized by decreased local immunity and increased stress of systemic immunity, and the features of the functional immunity activity in this category of patients determine the various possibilities to affect immunity during the prevention and treatment of acute respiratory infections. This article discusses the features of the functional activity of the immune system in frequently ill children, as well as the possibilities of drug management of its disorders and the benefits of using inosine pranobex to prevent and treat respiratory infections in this category of patients. According to the international classification of drugs maintained by the World Health Organization, the drug belongs to the groups of immunomodulators (L) and antimicrobial antiviral drugs (I) for systemic use. It is proved that inosine pranobex effectively increases cellular and

humoral immunity, and reduces non-specifically the viral replication capacity. During clinical trials, the drug proved to be a highly effective and safe component of the complex treatment of acute respiratory infections in frequently ill children. The use of inosine pranobex reduces the duration and intensity of symptoms of infectious respiratory tract diseases. The drug can be recommended for children with concomitant chronic respiratory tract diseases.

Keywords: frequently ill children, acute respiratory infections, immune system, treatment of respiratory diseases, immunomodulators, inosine pranobex

For citation: Drozdov V.N. Vorob'eva O.A. Serebrova S.Yu. Shikh E.V. Use of inosine pranobex in frequently ill children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):186-191. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-186-191.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующие инфекции у часто болеющих детей (ЧБД) – наиболее распространенная проблема в практике врача-педиатра. Доля ЧБД в общей популяции, по некоторым данным, может достигать 75%. Эту группу преимущественно составляют дети, не достигшие 6 лет¹. ЧБД считают пациентов, соответствующих критериям, сформулированным отечественными педиатрами А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким: 4 и более эпизода острых респираторных инфекций (ОРИ) на первом году жизни, 6 и более – в возрасте от 1 до 3 лет, 5 и более – в возрасте от 4 до 5 лет и более 4 – в возрасте старше 5 лет. Таким образом, основной причиной обращений за амбулаторной помощью детей, отнесенных к данной диспансерной группе, будут инфекции органов дыхания. ОРИ – группа заболеваний, вызываемых разными инфекционными агентами (бактериями, вирусами и простейшими), поражающими различные участки респираторного тракта. Учитывая разнообразие нозологических форм, ОРИ являются многофакторной проблемой в практике лор-врача. Чаще всего встречаются острый средний отит и острый синусит, при этом последний является наиболее распространенным заболеванием лор-органов у детей, а первый становится лидирующей причиной обращения за медицинской помощью к профильному специалисту. Кроме названных нозологических форм, у ЧБД наиболее часто наблюдается хронический тонзиллит [1].

Пневмония и острый бронхит являются наиболее серьезными заболеваниями в группе ОРИ, особенно у детей младшего возраста. Заболеваемость бронхитами у детей, по некоторым данным, может достигать 50%. Возможность развития тяжелых осложнений пневмоний и бронхитов, например пневмосклероза или деформации бронхов, диктует необходимость поиска и применения максимально эффективных мер их профилактики [2].

Чаще всего респираторные инфекции протекают довольно легко и не требуют серьезных медицинских вмешательств, но частые эпизоды такого рода патологии могут негативно сказаться на функциональной активно-

сти дыхательной системы ребенка и общем состоянии его организма. Кроме того, у детей с хронической патологией дыхательного тракта на фоне ОРИ может произойти манифестация или усугубиться течение хронического заболевания, например бронхиальной астмы [3].

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Этиологические факторы ОРИ у ЧБД достаточно разнообразны и включают вирусы, бактерии и простейшие. Наиболее значимыми с точки зрения тяжести инфекционного процесса возбудителями среди вирусов являются вирусы герпеса, среди простейших – хламидии и микоплазмы, а среди бактериальных агентов – стрептококки. У ЧБД во время ОРИ достаточно часто выявляется микст-инфекция, например сочетание вирусных агентов с бактериальными [4]. Однако в 90% случаев ОРИ у детей в роли этиологического фактора выступают респираторные вирусы [5]. Высокая частота ОРИ и значимый экономический ущерб, ими вызываемый, являются причинами столь пристального внимания, обращенного к возможностям их профилактики и лечения у ЧБД. Необходимо отметить, что высокая частота респираторных инфекций у ЧБД не связана с массовыми стойкой приобретенной или врожденной иммунной недостаточностью и/или органической патологией респираторного тракта. Количество эпизодов респираторных инфекций в данной группе скорее зависит от эпидемиологической обстановки и/или от транзитного снижения иммунного статуса. Причем второй фактор остается спорным ввиду немногочисленности исследований, посвященных данной проблеме [6].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Согласно имеющимся сведениям об особенностях функциональной активности иммунной системы организма ЧБД, у данной категории пациентов снижена (примерно в два раза) интенсивность образования иммунными клетками интерферона-α по сравнению с редко болеющими детьми. Также у ЧБД отмечается снижение уровня иммуноглобулина А в слюне и лизоцима [7]. Изменения в работе иммунной системы у ЧБД не носят ярко выражен-

¹ Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Москва; 2002, 73 с. Режим доступа: <http://bono-esse.ru/blizzard/DeTi1/ORVI/12.html>.

ный характер и не позволяют говорить об иммунодефицитных состояниях. Соответственно, важно понимать, что к группе ЧБД относятся дети, частые инфекции у которых возникают по причине возрастных или корригируемых изменений в работе иммунной системы [8]. Подобные изменения характерны и для детей, не относящихся к группе ЧБД. Физиологические особенности иммунной системы в раннем возрасте определяются в первую очередь недостаточными развитием и функциональностью местного иммунитета. В этот период основную роль в борьбе с инфекцией играет первичный иммунный ответ, а в В-лимфоцитах начинается активный синтез различных изотипов IgG [9]. Важно помнить, что взаимное влияние процессов, характерных для критических периодов формирования иммунитета, и особенностей его функционирования у ЧБД может провоцировать более частые эпизоды респираторных инфекций.

Что касается детей, относящихся к группе ЧБД, у них было продемонстрировано более высокое содержание продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов IL-1 β , -2, -4, -6, -8, ФНО- α при сниженных уровнях факторов местного иммунитета (лизоцима, IgA), количества В-лимфоцитов и при интенсивном образовании IgG [10].

В одном из отечественных клинических исследований, где изучался характер изменений активности иммунной системы у ЧБД, были выявлены следующие особенности: у ЧБД, не имеющих проявлений ОРИ, определялся высокий уровень IL-10, гиперпродукция IgG и усиленное образование циркулирующих иммунных комплексов. Установлено, что повышение общего количества IgG происходит в основном за счет IgG1, в то время как таковое IgG2, IgG3, IgG4 снижается у детей в возрасте от 2 до 6 лет [11]. Помимо прочего, у детей с частыми эпизодами ОРИ наблюдается нарушение синтеза интерферонов, которые обеспечивают защиту от вирусных агентов [12]. В общих чертах состояние иммунной системы у ЧБД характеризуется снижением местного иммунитета и повышенной напряженностью общего, а особенности функциональной активности иммунной системы у ЧБД определяют разносторонние возможности воздействия на него при профилактике и лечении ОРИ.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В качестве мер профилактики респираторных инфекций у ЧБД активно используются вакцинация, изменение образа жизни ребенка, которое включает в себя нормализацию режима сна и бодрствования, питания и физических нагрузок. Выбор этиотропной терапии редко вызывает затруднения, учитывая богатый выбор противомикробных и противовирусных средств на российском фармацевтическом рынке. Однако частая потребность в антибактериальных лекарственных препаратах диктует необходимость профилактики их нежелательных лекарственных реакций, а также применения альтернативных

мер воздействия на макро- и микроорганизм с целью повышения эффективности, безопасности терапии и предотвращения персистенции инфекции. Отчасти по этой причине в настоящее время столь популярны иммуностимулирующие средства.

Одним из таких средств является инозин пранобекс. Согласно фармакотерапевтической классификации, он является иммуностимулирующим средством, обладает соответствующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. По международной классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения препарат относится к группам иммуномодуляторов (L) и противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования [13].

Иммуномодулирующее действие инозина пранобекса обусловлено активацией продукции IL-1, IL-2 и фактора некроза опухоли посредством стимуляции дифференцировки Т-лимфоцитов. Кроме того, инозин пранобекс способен усиливать хемотаксис макрофагов и процесс фагоцитоза, увеличивать продукцию антител, в т. ч. и IgA. Таким образом, данный препарат воздействует и на клеточный, и на гуморальный иммунитет, что особенно важно, учитывая особенности функционирования иммунной системы у ЧБД [14]. Неспецифическое противовирусное действие обусловлено активацией свойств иммунокомпетентных клеток подавлять синтез вирусной РНК. Кроме того, инозин пранобекс подавляет синтез вирусных белков путем изменения стереохимической структуры рибосом и тем самым снижает скорость репликации вирусов² [15].

Исследования фармакодинамических свойств препарата продемонстрировали высокую его активность в отношении патогенетических механизмов развития ОРИ. Так, были получены сведения об увеличении уровня интерферона- γ , интерлейкина-2 (IL-2), IL-10 и фактора некроза опухоли α (TNF- α) в сыворотке во время и после применения инозина пранобекса у 10 здоровых добровольцев со средним возрастом 41 год, получавших препарат по 1 г 3 раза в день в течение 5 дней с последующим 3-недельным наблюдением [16]. В другом исследовании на фоне применения инозина пранобекса в суточной дозе 4 г в течение 14 дней было отмечено раннее повышение доли NK-клеток в общем количестве лимфоцитов периферической крови [17].

Иммуномодулирующее влияние инозина пранобекса также было подтверждено в исследовании *in vitro*. Действие данного препарата было протестировано на культуре лимфоцитов, взятых из периферической крови человека. Показано, что инозин пранобекс вызывает усиление образования фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 уже через 24 ч [18].

Благодаря вышеперечисленным свойствам данный препарат эффективен при респираторных инфекциях различной этиологии, что продемонстрировано в ряде исследований как с участием людей, так и с использованием тканевых культур и биологических агентов. В иссле-

² Индекс АТС, 2009. Классификатор системы АТС/DDD. URL: <http://www.whocc.no/atcddd>.

довании *in vitro* с использованием стандартных культур тканей инозин пранобекс успешно ингибировал репликацию цитомегаловируса, вируса полиомиелита, вирусов гриппа А, В и др. [19].

Доказана выраженная клиническая активность инозина пранобекса в комплексной терапии инфекций различной этиологии и локализации. В исследовании You et al. в 2015 г. эффективность и безопасность инозина пранобекса сравнивали с таковыми ацикловира в терапии рецидивирующего лабиального герпеса и рецидивирующего герпеса половых органов у взрослых. Препарат оказался столь же эффективным, как и ацикловир, при лечении обоих вариантов патологии, при этом частота рецидивов герпеса гениталий в основной группе значительно снижалась через 3 месяца. Основным фактором, ограничивающим информативность результатов данного исследования, является его продолжительность: частота рецидивов в более длительной, чем 3 месяца, перспективе не исследовалась [20].

Многоцентровое исследование с участием более 2000 детей с ОРВИ продемонстрировало значительную эффективность комплексной терапии с инозином пранобексом: на фоне приема препарата быстро купировались катаральные симптомы, интенсивность интоксикации и уменьшалась длительность лихорадки, при этом более чем у 20% детей продолжительность заболевания составила менее 5 дней. При назначении инозина пранобекса также выявлено снижение количества осложнений ОРВИ [21]. В исследовании эффективности препарата при лечении острого стенозирующего ларинготрахеобронхита было показано сокращение сроков

купирования симптомов заболевания у больных, которым инозин пранобекс был назначен в качестве компонента комплексной терапии, в сравнении с группой детей, его не получавших. Более чем у половины детей, которым был назначен инозин пранобекс, симптомы заболевания заметно регрессировали уже на 2-е сут., а в контрольной группе – только на 3-и сут. [22].

Противопоказаниями к применению инозина пранобекса являются возраст до 3 лет, мочекаменная болезнь, аритмии, хроническая почечная недостаточность, подагра. С осторожностью следует принимать препарат детям с печеночной недостаточностью ввиду риска повышения у них уровней печеночных трансаминаз.

ВЫВОДЫ

ЧБД – уязвимая группа пациентов, требующих пристального внимания в плане профилактики и терапии респираторных инфекций. Ввиду особенностей функционирования иммунной системы ЧБД, они нуждаются в комплексной терапии, влияющей и на иммунные процессы. Одним из наиболее перспективных препаратов является Изопринозин. Вследствие стимулирующего действия на разные звенья иммунитета он может быть рекомендован в качестве высокоэффективного компонента терапевтических схем у ЧБД. Применение Изопринозина позволяет снизить продолжительность инфекционных заболеваний респираторного тракта и интенсивность их симптомов.



Поступила / Received 12.08.2019
Отрецензирована / Review 03.09.2019
Принята в печать / Accepted 02.10.2019

Список литературы

1. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г. Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторной практике педиатра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008;87(6):110-115. Режим доступа: <http://pediatrjournal.ru/archive?show=295§ion=2264>.
2. Симонова О.И., Лазарева А.В., Мотузова О.В., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Чистякова В.П., Буркина Н.И. Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):123-130. doi.org/10.15690/vsp.v12i1.568.
3. Германова О.Н., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010;(4):42-47. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2010_4.pdf.
4. Савенкова М.С., Абдулаев А.К., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Часто болеющие дети: этиология и лечение 20 лет спустя. *Детские инфекции*. 2009;(4):27-34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13019593>.
5. Вознесенская Н.И., Маргиева Т.В. Острые респираторные инфекции у детей: выбор тактики ведения. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(2):102-106. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16256820>.
6. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г., Галицкая М.Г., Извольская З.А., Федосеев М.В., Вознесенская Н.И. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(1):67-81. Режим доступа: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/630>.
7. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. *Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления*. Саратов: Саратовский университет; 1986. 184 с.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. *Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. Руководство для врачей*. Москва: Контмед; 2011, 68 с.
9. Herrod H.G. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(5):460-464. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63044-X.
10. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупы детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. Режим доступа: <http://medical-diss.com/docreader/246859/d?#?page=1>.
11. Кладова О.В., Замахина Е.В., Бутакова Е.П., Базанова А.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Учайкин В.Ф. Функциональное состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у часто болеющих ОРЗ детей. *Детские инфекции*. 2009;(2):15-19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12845099>.
12. Alsharifi M., Müllbacher A., Regner M. Interferon type-I responses in primary and secondary infections. *Immunol. Cell Biology*. 2008;86(3):239-245. doi: 10.1038/sj.icb.7100159.
13. Ершов Ф. И. *Антивирусные препараты*. Москва: Медицина; 1998, 192 с.
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwińska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janus K., Wactawek J., Wawrzyniak Z.M., Siwińska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2005;(19):379-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358878>.
15. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., Эрман Е.С., Дриневский В.П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008;(4):35-41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11667207>.
16. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinisone affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30(4):223-228. doi: 10.1089/jir.2009.0057.
17. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J., Duffy S., Grafton G., Brady C.A., Curnow J.S., Barnes N.M., Gordon J. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating

- lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017;(42):108–114. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
- Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapata Ł., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171-180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
 - Campoli-Richards D.M., Sorkin E.M., Heel R.C. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1986;32(5):383–424. doi: 10.2165/00003495-198632050-00001.
 - You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol.* 2015;42(6):596–601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
 - Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Лечащий врач.* 2012;(10):1-4. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435569/>.
 - Шамшева О.В., Бойцов В.П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Лечащий врач.* 2013;(8):92-95. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435790/>.

References

- Kotlukov V.K., Kuz'menko L.G. Rational antibiotic therapy of the respiratory tract infections and ENT organs in children in the outpatient paediatric practice. *Pediatriya = Peditria.* 2008;87(6). (In Russ.) Available at: <http://pediatrajournal.ru/archive?show=295§ion=2264>.
- Simonova O.I., Lazareva A.V., Motuzova O.V., Ponamorenko O.A., Katosova L.K., Chistyakova V.P., Burkina N.I. New possibilities of antibacterial treatment in acute and chronic respiratory disorders in children. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics.* 2013;12(1):123-130. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v12i1.568.
- Germanova O.N., Golubeva M.V., Baricheva L.Y. Bronchial obstruction in children with respiratory tract infections. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of the north caucasus.* 2010;(4):42-47. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/files/medvestnik_2010_4.pdf.
- Savenkova M.S., Abdulaev A.K., Afanasyeva A.A., Minasyan V.S., Tjurkina S.I. Sickly children: aetiology and treatment 20 years later. *Detskii infekcii = Children infections.* (In Russ.) 2009;(4):27-34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13019593>.
- Voznesenskaya N.I., Margieva T.V. Acute respiratory infections in children – a tactics choice. *Pediatricheskā farmakologid = Pediatric pharmacology.* 2011;8(2):102-106. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16256820>.
- Namazova L., Tatochenko V., Aleksina S., Galitskaya M., Izvol'skaya Z., Fedoseenko M., Voznesenskaya N. Vaccination against flu, pneumococcal, meningococcal and hib infection of the sickly children. *Pediatricheskā farmakologid = Pediatric pharmacology.* 2007;4(1):68-81. (In Russ.) Available at: <https://pf.spr-journal.ru/jour/article/view/630>.
- Al'bitskiy V.Yu., Baranov A. A. *Frequently ill children. Clinical and social aspects, ways of health improvement.* Saratov: Saratov University; 1986. 184 p. (In Russ.)
- Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Cheburkin A.V., Zakharova I.N. *Frequently and chronically ill children: current possibilities for immunorehabilitation. A guide for doctors.* Moscow: Contimed; 2011, 68 p. (In Russ.)
- Herrod H.G. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(5):460–464. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63044-X.
- Kladova O.V. Immunopathogenesis, clinic presentation and treatment of recurrent croupous pneumonia in children: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) dissertation. Moscow. 2003. (In Russ.) Available at: <http://medical-diss.com/docreader/246859/d?#?page=1>.
- Kladova O.V., Zamakhina E.V., Butakova E.P., Bazanova A.S., Legkova T.P., Feldfix L., Uchaykin V.F. The functional condition of immune T- and B-cells in infants/children suffering from frequent respiratory infectious diseases. *Detskii infekcii = Children infections.* 2009;(2):15-19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12845099>.
- Alsharif M., Müllbacher A., Regner M. Interferon type-I responses in primary and secondary infections. *Immunol. Cell Biology.* 2008;86(3):239-245. doi: 10.1038/sj.icb.7100159.
- Ershov F. I. *Antiviral drugs.* Moscow: Medicine; 1998, 192 p. (In Russ.)
- Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwińska-Kartowicz J., Jastrzebska-Janak K., Wacławek J., Wawrzyniak Z.M., Siwińska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on the therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkurisc. Lek.* 2005;(19):379–382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358878>.
- Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obratsova E.V., Erman E.S., Drinevsky V.P. Isoprinosis in therapy of acute respiratory viral infections in frequently ill children. *Detskii infekcii = Children infections.* 2008;(4):35-41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11667207>.
- Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosis affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30(4):223–228. doi: 10.1089/jir.2009.0057.
- Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J., Duffy S., Grafton G., Brady C.A., Curnow J.S., Barnes N.M., Gordon J. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting antiviral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017;(42):108–114. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
- Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapata Ł., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171-180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
- Campoli-Richards D.M., Sorkin E.M., Heel R.C. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1986;32(5):383–424. doi: 10.2165/00003495-198632050-00001.
- You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol.* 2015;42(6):596–601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
- Osidak L.V., Obratsova E.V. Study results of inosine pranobex medication inclusion into therapy of acute respiratory viral infections in children. *Lechashchii vrach = Attending Physician.* 2012;(10):1-4. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435569/>.
- Shamsheva O.V., Boytsov V.P. Experience of application of different inosine pranobex courses in ARVI (acute respiratory viral infection) and flu therapy in children. *Lechashchii vrach = Attending Physician.* 2013;(8):92-95. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435790/>.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vndrozdzov@yandex.ru

Воробьева Ольга Андреевна, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: asturia777@mail.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svetasesrebrova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vndrozdov@yandex.ru

Olga A. Vorob'eva, Dr. of Sci. (Med.), Resident Medical Practitioner, Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: asturia777@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Clinical Pharmacology Center, Federal State Budget Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Bldg. 2, Petrovskiy Bul'var, Moscow, 127051, Russia; Professor of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru

Evgeniya V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svetasurebrova@mail.ru