



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

И.В. Бабаченко

*Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия*

Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review)

I.V. Babachenko

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Целью статьи является систематический обзор исследований, проведенных в последние десятилетия у детей и взрослых, с акцентом на отечественные работы, по применению препаратов инозина пранобекса в терапии инфекционных заболеваний. Показана клиническая и иммунологическая эффективность инозина пранобекса в терапии и профилактике рецидивов у пациентов с рекуррентными респираторными вирусными инфекциями на фоне персистирующих герпес-вирусов 4–6 типов. На примере многоцентровых сравнительных, а также плацебо-контролируемых исследований показана не только эффективность, но и безопасность, в том числе длительных курсов терапии. Перспективным направлением является использование инозина пранобекса в терапии COVID-19 и постковидных состояний с учетом его иммуномодулирующего действия без риска усиления «цитокинового шторма», а также исследований прямого противовирусного действия на вирус SARS-CoV-2 *in vitro*.

Ключевые слова: противовирусная и иммуномодулирующая терапия, инозин пранобекс, рекуррентные респираторные инфекции, постковидные состояния.

Важной проблемой практического здравоохранения является отсутствие специфических этиотропных препаратов для лечения большинства вирусных инфекций, которые в настоящее время доминируют в структуре инфекционных заболеваний, особенно у детей. Учитывая важность своевременности назначения этиотропной терапии для течения и прогноза вирусных заболеваний, а также возрастные особенности формирования иммунной системы у детей, особое значение приобретают иммунотропные препараты с широким спектром противовирусной активности. Важным условием включения препарата в Клинические рекомендации с его дальнейшим активным применением является высокий уровень доказа-

Abstract

The purpose of the article is a systematic review of studies conducted in recent decades in children and adults, with an emphasis on domestic works, on the use of inosine pranobex preparations, in the treatment of infectious diseases. The clinical and immunological effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of relapses in patients with recurrent respiratory viral infections against the background of persistent herpesviruses types 4-6 has been demonstrated. Using the example of multicenter comparative as well as placebo-controlled studies, not only the effectiveness, but also the safety of long-term courses of therapy is shown. A promising direction is the use of inosine pranobex in the treatment of COVID-19 and post-Covid conditions, taking into account its immunomodulatory effect without the risk of increasing the "cytokine storm", as well as studies of the direct antiviral effect on the SARS-CoV-2 virus *in vitro*.

Key words: antiviral and immunomodulatory therapy, inosine pranobex, recurrent respiratory infections, post-Covid conditions.

тельности эффективности в лечении и/или профилактике определенных инфекционных заболеваний, а также минимальное количество нежелательных явлений, установленных при проведении пострегистрационных исследований, в том числе при различных схемах использования. Основной формой анализа медицинских исследований, позволяющей оценить эффективность и безопасность конкретного фармакологического препарата, является систематический обзор, разновидностью которого является мета-анализ. Мета-анализ включает количественное объединение результатов отдельных исследований, выполненных по единому протоколу, что позволяет проводить статистическую обработку полученных результатов,

существенно увеличивая количество наблюдений. Особенностью проведения наблюдательных пострегистрационных исследований в Российской Федерации (РФ) является преимущественно инициативный характер проводимых исследований, чаще открытых, без проведения плацебо-контроля, особенно в детских популяциях, при этом условия включения и критерии оценки, использование объективных, а не только субъективных показателей в центрах различаются. В этих условиях проведение мета-анализа затруднено, поэтому в настоящее время основной формой анализа эффективности лекарственного средства, возможностей его применения является систематический обзор.

Опыт применения препаратов инозина пранобекса, зарегистрированного в 1971 г., насчитывает более 50 лет. К началу XXI в. инозин пранобекс был зарегистрирован и разрешен к применению под различными торговыми наименованиями более чем в 70 странах мира (Германия, Канада, Великобритания, Венгрия, Франция и др.) в качестве иммуномодулятора с противовирусной активностью [1]. Препарат разрешен в РФ с 2008 г., в том числе для применения в педиатрической практике с 3 лет (регистрационный номер в РФ — П № 005951/01 от 14.03.2008 г.). Наибольшее применение он нашел у детей и взрослых в лечении и профилактике инфекционных заболеваний, преимущественно вирусной этиологии.

Инозин пранобекс (ИП), который также известен как инозин ацедобен димепранол (МНН) или метизопринол, представляет собой вещество, полученное путем синтеза п-ацетамидобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1 и обладающее иммуномодулирующими и противовирусными свойствами [2]. Механизм противовирусного действия инозина пранобекса связан с ингибированием синтеза вирусной РНК и дигидроптероатсинтетазы, участвующих в репликации некоторых вирусов, а также с повышением продукции лимфоцитами альфа- и гамма-интерферонов. Бактериальная дигидроптероатсинтаза представляет собой белок, который либо кодируется хромосомно, либо обнаруживается в различных плазидах, устойчивых к антибиотикам [3]. Инозин пранобекс может влиять как на гуморальное, так и на клеточное звено иммунитета, не вызывая при этом гиперстимуляции иммунитета [4]. Он увеличивает общее количество Т-лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2, нормальных клеток-киллеров и Т-хелперов; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов (синтез в них интерлейкина-1) и полиморфно-ядерных клеток [5]. На клеточных культурах было показано, что ИП способствует увеличению в клетках пуриновых нуклеотидов с метаболической активацией и экспресси-

ей лиганда NKG2D, что способствует формированию натуральных киллеров (НКТ), усиливая адаптивный механизм иммунологической памяти и в то же время ограничивая системный воспалительный ответ, что необходимо для успешного завершения острого инфекционного процесса [6]. В культуре лимфоцитов периферической крови человека, стимулированных фитогемагглютинином, было показано усиление секреции фактора некроза опухоли (TNF- α) как через 24 ч инкубации, так и через 72 ч, и интерферона- γ (IFN- γ) (в 72-часовой культуре), что характеризует Т-хелперный ответ 1 типа (Th1), однако было установлено также, что при инкубации клеток с ИП отмечалось подавление выработки интерлейкина-10 (IL-10) вне зависимости от срока инкубации. Эти результаты демонстрируют иммуномодулирующий эффект ИП и обосновывают его применение у пациентов с дисфункцией иммунной системы [3, 7]. С помощью современных методик было показано отсутствие у ИП генотоксичности и иммуногенности [8].

ИП подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомами клетки и изменения их стереохимического строения, что способствует уменьшению клинических проявлений вирусных заболеваний, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма, сокращает частоту возникновения вирусных инфекций, снижает длительность и тяжесть заболевания [3]. Прямой противовирусный эффект инозина пранобекса обусловлен нарушением синтеза вирусной РНК (стадия транскрипции), что делает невозможной репликацию полноценных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов.

Учитывая актуальность применения препаратов ИП в терапии гриппоподобных заболеваний, в том числе различных штаммов вирусов гриппа, исследователи из Белорусского государственного медицинского университета и Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии г. Минска изучали влияние ИП на репродукцию вирусов гриппа в культуре клеток почки собаки (MDCK), в том числе штаммов сезонных вирусов гриппа А (А/Минск/108/09 (H3N2), А/Минск/124/08 (H1N1)), гриппа В (эволюционных линий В/Виктория и В/Ямагата) и штамма пандемического вируса гриппа А (А (H1N1) pdm09). Противовирусную активность препарата оценивали по его способности предотвращать вирус-индуцированное цитопатическое действие в культуре клеток. Исследования показали, что ИП обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В без различий типовой специфичности [9]. Ингибирующее влияние инозина пранобекса на размножение вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так

и при внесении лекарственного средства после инфицирования клеток (терапевтический режим). В данном исследовании выявлен дозозависимый эффект — увеличение концентрации ИП сопровождалось потенцированием противовирусного действия независимо от типа вируса гриппа. Установлено, что ИП обладает выраженным противогриппозным действием, снижая репродукцию вирусов гриппа при обработке инфицированного монослоя по профилактической схеме [9]. Минимальные концентрации препарата, оказывающие противогриппозное действие в отношении вирусов гриппа А, составили 6–25 мкг/мл, в отношении вируса гриппа В — 25–50 мкг/мл [9]. Проведена оценка влияния ИП в различных концентрациях (от 50 до 800 мкг/мл) на репликацию вирусов парагриппа (НPIV-2, НPIV-4), энтеровирусов А (CA16, EV71) и аденовирусов С (HAdV-2, HAdV-5) *in vitro* в течение 48 ч. Цитопатический эффект вируса оценивали через 48 ч после заражения клеточных культур A549 с помощью световой инвертированной микроскопии. Результаты показали, что более высокие концентрации ИП ингибировали размножение всех вирусов. ИП незначительно снижал титр энтеровирусов и вирусов парагриппа по сравнению с контролем, в отличие от аденовирусов (HAdV-2, HAdV-5), проявивших наивысшую чувствительность к ИП в дозе 400 мкг/мл и выше [10]. Эти же авторы показали преимущества сочетанного воздействия ИП и IFN- α на подавление размножения аденовирусов (HAdV-2 и HAdV-5) [11]. В обзоре исследований иммуномодулирующих и противовирусных свойств ИП, как *in vitro*, так и *in vivo*, показан плейотропный механизм его действия, а также связь между инозином и микрофлорой кишечника, влияющая на противоопухолевый, противовоспалительный, противовирусный и антимикробный ответ и зависящая от конкретной ситуации: инозин участвует в активации или подавлении воспалительного ответа, в зависимости от стимулов [12].

Целью настоящего систематического обзора является анализ эффективности, безопасности и возможностей применения инозина пранобекса для лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей и взрослых по данным литературы последних лет.

Большинство исследований эффективности и безопасности препаратов инозина пранобекса проводилось у больных гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) негриппозной этиологии, в том числе парагриппа, аденовирусной, энтеровирусной, респираторно-синцитиальной инфекций. Эффективность и безопасность применения ИП подтверждены в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании 4 фазы у пациентов с гриппоподобны-

ми заболеваниями, вызванными вирусами гриппа А и В, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), аденовирусом (АВ) и вирусами парагриппа (ПГ) 1-го и 3-го типов по результатам исследования мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [13]. В исследование было включено 463 пациента, из которых 231 получали ИП в дозе 500 мг и 232 — плацебо в течение 7 дней. Было установлено, что пациенты моложе 50 лет без коморбидности, получавшие ИП, показали статистически значимое ($p = 0,050$) более быстрое купирование всех клинических проявлений, по сравнению с пациентами группы плацебо, в отличие от пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30), которые не дали достоверных различий. Результаты подтвердили безопасность и эффективность ИП у пациентов с гриппоподобными инфекциями без ожирения в возрасте до 50 лет с клинически диагностированными гриппоподобными заболеваниями по сравнению с плацебо [13]. Исследование показало безопасность препарата во всех группах, пролеченных ИП: общее число нежелательных явлений составило 17,0% (против 20,4% в группе, получавшей плацебо).

Наряду с экспериментальными исследованиями влияния препаратов инозина пранобекса на размножение различных респираторных вирусов *in vitro*, клинические наблюдения показали положительное терапевтическое действие у больных в возрасте от 15 до 42 лет с подтвержденной аденовирусной инфекцией ($n = 37$) средней степени тяжести, по сравнению с сопоставимой группой больных, получавших симптоматическую терапию. На фоне применения ИП сокращалась длительность сохранения основных клинических симптомов: лихорадка уменьшалась на 2,1 дней (с 6,2 в группе сравнения до 4,1 — в основной группе), конъюнктивит — на 1,7 дней (с 4,0 до 2,3 дней) и фарингит — на 1,9 дней (с 7,2 до 5,3 соответственно). Длительность тонзиллита, ринита, кишечных проявлений существенно не изменялась [14].

Исследование клинической эффективности ИП у 28 детей с энтеровирусной инфекцией по сравнению с 14 детьми того же возраста, получавшими симптоматическую терапию, показало достоверное ($p < 0,05$) уменьшение сроков лихорадки (в среднем на 1,2 сут), симптомов интоксикации (вялости и снижения аппетита) — на 1,6 сут, катаральных симптомов (гиперемии в зеве — на 2 сут, кашля — на 1,6 сут), продолжительности стационарного лечения пациентов — на 2 сут. Достоверного влияния на длительность экзантемы и кишечного синдрома зарегистрировано не было [15].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R.H. Waldman et al. [16] с участием взрослых волонтеров (19 человек основной группы и 20 — получавших плацебо), зараженных интраназально риновирусом 21 типа, была показана

статистически значимая терапевтическая и профилактическая эффективность ИП: заболели 5 из 19 волонтеров, получавших препарат, и 14 из 20 волонтеров, получавших плацебо ($p < 0,01$) [16]. Суммарная выраженность клинических симптомов катарального синдрома была меньше и купировалась быстрее ($p < 0,05$) [16]. Подобные исследования проводили и в отношении других серотипов риновирусной инфекции (серотипы 44 и 32) [17]. Профилактическую и лечебную эффективность ИП доказали в двойном слепом исследовании у волонтеров с экспериментальной риновирусной инфекцией. Клинические признаки инфекции развивались у представителей обеих групп, но более выраженными они были в группе плацебо. В сравниваемых группах наблюдался прирост титров антител к обоим вариантам вирусов, более высокий (но без статистических различий) к серотипу 32 [17].

В рандомизированном клиническом неинтервенционном пострегистрационном исследовании применение ИП в комплексной терапии ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 16 лет, госпитализированных в инфекционное отделение детской клинической больницы г. Гомеля, показало клиническую эффективность по основным критериям оценки, включавшим продолжительность госпитализации, развитие осложнений, сроки и темпы обратного развития основных проявлений болезни: нормализация температуры тела, ликвидация интоксикационного синдрома, уменьшение катарального синдрома [1]. В исследование были включены 175 детей, из которых 100 получали ИП в суточной дозе 50 мг/кг массы тела за 3 приема в течение 5–7 дней, 75 – симптоматическое лечение. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным показателям. Этиологическая структура ОРВИ была представлена аденовирусами (29,5%), вирусами гриппа (26,2%), вирусами парагриппа (24,6%), риновирусами (19,7%). Отмечено более быстрое купирование лихорадки у всех больных, получавших в комплексной терапии ИП (в течение $2,31 \pm 0,07$ и $3,57 \pm 0,19$ дней соответственно; $p < 0,001$), интоксикации ($3,26 \pm 0,09$ и $5,20 \pm 0,21$ дней; $p < 0,001$). Продолжительность сохранения респираторного синдрома (ринореи, кашля и заложенности носа) при назначении ИП уменьшались по сравнению с контрольной группой больных и составляла $4,41 \pm 0,15$ дня против $6,71 \pm 0,40$ дней соответственно ($p < 0,001$) [15]. Клинические эффекты ИП способствовали сокращению койко-дней у получавших противовирусную терапию ($5,71 \pm 0,18$ дней и $7,32 \pm 0,18$ дней; $p < 0,001$) [1].

Сотрудники НИИ гриппа РАМН провели оценку результатов многоцентрового клинического исследования эффективности включения ИП в терапию ОРВИ у 2503 детей (в том числе с рекуррентными

инфекциями) в возрасте 1 года и старше. 2311 детей получали препарат в составе комплексной терапии, 192 – только симптоматическую терапию. В исследовании участвовали более 120 врачей в 13 городах России (Москве, Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге, Барнауле, Ростове-на-Дону, Новосибирске, Волгограде, Самаре, Дзержинске, Воронеже, Перми, Ярославле, Бердске). Доказано, что препарат обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у детей с наличием аллергозов, хронических рецидивирующих инфекций ЛОР-органов и респираторного тракта и т. д.). У всех детей, независимо от фона и возраста, отмечено статистически значимое сокращение продолжительности практически всех симптомов заболевания (лихорадочной реакции, интоксикации, катаральных проявлений в носоглотке) [18]. Наличие у препарата профилактической активности подтверждается снижением заболеваемости ОРВИ у детей в течение последующих 4 месяцев наблюдения после его приема в 5,5 раз; у 80,0% детей не отмечали повторных эпизодов ОРВИ. Частота выявленных нежелательных явлений в ответ на введение ИП была невелика (тошнота – 3,25% случаев, сухость и кратковременное покраснение кожных покровов – 0,74 и 0,13% соответственно) [18].

Исследование, проведенное в Ростовском государственном медицинском университете, включало 72 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет с ОРВИ в форме острого ринофарингита (38 человек, 52,8%) и острого бронхита (34 человека, 47,2%). Методом случайной выборки дети разделены на две сопоставимые группы, в одной пациенты получали симптоматическую терапию, в другой – дополнительно ИП в дозе 50 мг/кг в сутки в 3–4 приема внутрь в течение 10 дней. До начала лечения и через 10 дней после его окончания пациентам проводили исследование клеточного иммунитета методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител («Сорбент ЛТД», Россия), интерферонового статуса, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов различных классов. Исследование позволило не только подтвердить достоверно более быстрое купирование клинических симптомов ОРВИ (лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов, аускультативных изменений в легких при бронхите), независимо от уровня поражения (верхние или нижние дыхательные пути), но и установить иммунокорректирующее действие. Выявлена модуляция иммунного ответа по клеточному типу (нормализация CD3+, CD4+, увеличение CD8+ лимфоцитов, естественных киллеров), восстановление метаболической активности нейтрофилов, стимуляция антитело-

генеза (увеличение IgA, переключение синтеза с IgM на IgG) на фоне улучшения элиминации ЦИК. ИП влиял также на интерфероновый (IFN) статус – восстанавливал продукцию IFN- α и IFN- γ , улучшал их рецепцию [19].

В открытом проспективном рандомизированном исследовании московских авторов, проведенном в допандемический период с сентября 2018 г. по январь 2020 г. на поликлинических базах Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, определялась клиническая эффективность ИП и другого иммуномодулирующего препарата (индуктора интерферонотенеза) с противовирусной активностью по сравнению с симптоматической терапией у 151 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет, получавших лечение по поводу ОРВИ легкой и средней степени тяжести, гладкого течения без фоновых хронических заболеваний. Оценивались не только быстрота купирования клинических проявлений, но и скорость элиминации вирусов, в том числе при их сочетании у больных детей [20]. Препараты назначали согласно инструкции по применению в течение: ИП – 5 дней, другой препарат – 4 дней. Пациенты были рандомизированы в 3 группы в зависимости от назначаемых препаратов: 1 группа (53 чел.) получала ИП, 2 группа (52 чел.) – другой препарат, 3 группа (42 чел.) – только симптоматическую терапию. Дети 1 и 2 групп получали симптоматическую терапию по показаниям. Клиническая эффективность с более быстрым купированием лихорадки и катаральных явлений отмечена в обеих группах больных, получавших иммуномодулирующую противовирусную терапию (к 3–4-м суткам), что достоверно отличалось от контрольной группы, получавшей только симптоматическую терапию (к 6–8-м суткам) ($p < 0,01$). Мазки из ротоглотки для исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на нуклеиновые кислоты респираторных вирусов отбирали перед включением в исследование и на 8–10-е сутки от начала терапии. У 67,5% больных (102 чел.) выявляли РНК вирусов гриппа А(H1N1), у 39,7% (60 чел.) – аденовирусы. В меньшем количестве регистрировали риновирусы (19,2%), вирусы

парагриппа (13,9%), метапневмовирусы (10,6%) и т.д. При первичном обследовании из ротоглотки методом ПЦР было выявлено 78,7% положительных анализов. Результаты ПЦР-диагностики до и после лечения представлены в таблице 1.

Сочетанное вирусно-вирусное инфицирование выявлено у 69 из 151 ребенка (45,7%): в 1 группе – у 21, во 2 группе – у 21, в 3 группе – у 25 детей.

У детей с сочетанным инфицированием отрицательные результаты ПЦР получены в 1 группе – в 80%, во 2 группе – в 61,9%, в 3 группе – в 36% случаев. Учитывая недостаточную санацию при сочетанном инфицировании, а также наличие герпес-вирусов и их комбинаций у 40,7% детей, в анамнезе у которых оказались рекуррентные респираторные инфекции, детям с положительными результатами ПЦР проведен дополнительный пятидневный курс лечения ИП, обеспечивший санацию всем детям. Развитие осложнений, потребовавших назначения антибиотиков, в виде синусита отмечено в 1 группе у 1 ребенка (1,8%), во 2 группе – у 1 (1,9%) ребенка (пневмония) и у 5 детей (10,9%) – в контрольной группе (отит, синусит, бронхит). Таким образом, исследование доказало необходимость назначения противовирусных препаратов не только для ускорения клинического выздоровления детей, но и для санации ротоглотки с противоэпидемической целью и для снижения риска осложнений [20].

Целью неинтервенционной ретроспективной наблюдательной программы «АмбулатОРИя» являлась оценка длительности манифестации проявлений острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей на фоне приема различных противовирусных препаратов [21]. В анализ включены данные 6761 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, лечившихся амбулаторно с диагнозами «ОРВИ», «Грипп», «COVID-19», на протяжении эпидемического сезона 2021 г. (февраль – апрель). В наблюдательной программе приняли участие 534 врача-педиатра из 73 городов России (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Ростов-на-Дону, Симферополь, Волгоград, Нижний Новгород, Самара, Казань, Саратов, Екатеринбург, Тюмень, Барнаул, Новосибирск, Омск, Красноярск, Владивосток, Иркутск, Хабаровск и др.). Обязательного инструментального или лабораторного

Таблица 1

Результаты до и после лечения по количеству НК вирусов, n (%) [20]

Группа пациентов	Количество обнаруженных НК вирусов	
	До лечения	После лечения
1	71	3 (4,2)
2	75	17 (22,7)
3	67	40 (59,7)

обследования пациента не было предусмотрено. Терапию противовирусными препаратами получали все дети. При выраженных изменениях миндалин и/или задней стенки глотки назначали местные антисептические растворы. 6733 (99,59%) пациентам проводилась местная терапия солевыми растворами в виде орошения полости носа; 690 (10,21%) детей получали препарат деконгестант и 564 (8,34%) детям были назначены антисептические средства в виде орошения ротоглотки. Сравнимые группы были полностью сопоставимы по возрастному составу, степени тяжести респираторной инфекции, этиологии, времени от момента первых проявлений заболевания до включения в исследование. Среди всех пациентов 6603 (97,7%) ребенка (основная группа) получали в качестве этиотропной противовирусной и иммуномодулирующей терапии сироп ИП, а 158 (2,3%) детей (группа сравнения) — другие противовирусные препараты. Сироп ИП дети получали внутрь, после еды, запивая небольшим количеством воды, через равные промежутки времени (8 или 6 ч) в суточной дозе, рассчитанной согласно инструкции по медицинскому применению препарата, — 50 мг/кг массы тела, разделенной на 3–4 приема [22]. Длительность терапии составляла 5–10 дней. В группе сравнения этиотропное лечение получили 158 пациентов, из которых 54 (34%) был назначен умифеновир, 35 (22%) — комплексный препарат альфа-глутамил-триптофана натрия, аскорбиновой кислоты и бендазола гидрохлорида, 27 (17%) — препараты на основе интерферона α -2b в свечах и др. У 6603 (97,6%) детей, получивших терапию сиропом ИП, нормализация температуры тела наступала к 3–5-м суткам ($4 \pm 0,7$ дня) против 5–7 суток ($6 \pm 1,0$ сутки) группы сравнения ($p < 0,05$). Купирование катаральных симптомов и выздоровление детей отмечалось на 5–7-е сутки ($6 \pm 1,2$ сутки) болезни [21]. Нежелательных явлений противовирусной терапии не отмечали. В результате исследования не только была показана эффективность ИП, но и установлены факторы, влиявшие на выбор противовирусного препарата. 89% основывались на собственном предшествующем опыте, 82% — на данных клинических исследований о препарате, 65% — на наличии стандартов лечения, 65% — на визитах медицинских представителей, 56% — на опыте и мнении ведущих специалистов, 44% учитывали стоимость курса лечения [21].

Лаборатория гриппа и гриппоподобных заболеваний Белорусского республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии в августе 2021 г. впервые провела испытание противовирусной активности ИП в отношении вируса SARS-CoV-2 методом оценки ингибирования цитопатического действия вирусов *in vitro* (протокол испытания от 24.08.2021 г.). В результате исследования было установлено, что ИП обладает вирус-ин-

гибирующим действием в отношении вируса SARS-CoV-2 — чувствительность (+ + +) при внесении препарата в зараженную культуру клеток. При внесении препарата по профилактической схеме возбудитель SARS-CoV-2 высокочувствителен (+ + + +) к препарату ИП. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности препарата в отношении инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, и представляют несомненный интерес [23].

Последующие работы белорусских исследователей по изучению противовирусной активности ИП в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* на монослойной культуре клеток почки африканской зеленой мартышки (Vero E6) подтвердили выраженное противовирусное действие препарата. Установлен дозозависимый противовирусный эффект. При профилактической обработке культуры клеток эффективна концентрация, соответствующая 50 мкг/мл, при обработке клеток после их заражения высокой активностью обладает концентрация 200 мкг/мл [24]. В аналитической статье иммунолога Д.В. Исакова научно обоснована иммунологическая целесообразность включения препаратов ИП в схемы лечения COVID-19 в связи с метаболическим воздействием инозина, оказывающего положительный эффект на повышение активности врожденного и приобретенного иммунитета, а также противовирусных эффектов по усилению неспецифической резистентности через ограничение синтеза холестерина, описанных в работе, происходящих независимо от интерферонов 1 типа. Автор предполагает, что у пациентов с COVID-19 инозин пранобекс способен дополнительно оказывать позитивное воздействие благодаря снижению продукции провоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая вероятность развития цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19 [25].

В период с марта по апрель 2020 г. в городе Гуаякиль (Эквадор) проводили экспериментальное контролируемое клиническое исследование с целью определения эффективности применения ИП на популяции из 60 пациентов, рандомизированных в 2 группы по 30 человек (экспериментальная и контрольная группы) без учета пола, возраста, коморбидности. В возрастной структуре участников исследования 75% составляли взрослые старше 21 и моложе 61 года. Дети от 0 до 20 лет были включены в исследование в 16,67% случаев. Средний возраст составил 33,28 лет, минимальный — 2 месяца. Критериями включения были: наличие клинических симптомов COVID-19, сохранение сатурации крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом (pSO_2) более 90%. Лечение проводили амбулаторно в течение 14 дней, дальнейшее наблюдение осуществляли в течение 6 недель. Пациенты из экспериментальной группы прошли цикл лечения ИП, кортикостероидами, аскорбино-

вой кислотой, иммуномодуляторами и антибактериальными средствами; пациенты из контрольной группы прошли аналогичную терапию без получения ИП в течение 14 дней. Лечение по указанному протоколу обеспечило улучшение клинического состояния и данных компьютерной томографии грудной клетки на 15-й день у 96,67% пациентов с COVID-19 в экспериментальной группе и только у 13,33% пациентов в контрольной группе. У 93,33% пациентов из экспериментальной группы и у 66,67% пациентов из контрольной группы были получены отрицательные результаты ПЦР к концу лечения. Сатурация крови кислородом в экспериментальной группе превышала 90% на всем протяжении исследования. Осложнения наблюдались только у пациентов из контрольной группы (23,33%), по поводу которых они были госпитализированы в стационар (осложнения со стороны дыхательной системы, сопровождаемые снижением сатурации крови кислородом ниже 90% и нарушением вентиляционной функции легких). При расчете относительного риска была установлена почти нулевая вероятность сохранения признаков и симптомов заболевания, а также вероятность наличия поражений легких на КТ, равная 03,33%, и положительный результат при проведении анализа методом ОТ-ПЦР в 10% случаев на фоне применения ИП [26].

В обзорной статье J. Veran et al. (2021) также представлено научное обоснование возможности применения ИП в лечении больных COVID-19, в котором он ссылается на небольшой опыт применения препарата в Индии, а также домах престарелых в Чешской республике и в Ирландии, наряду с общепринятой в то время терапией [27–30]. С лета 2020 г. в Индии проводили два многоцентровых рандомизированных клинических исследования по применению ИП у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. В первом (в августе 2020 г.) участвовало 60 пациентов с COVID-19, у которых применяли ИП вместе со стандартной терапией в сравнении только со стандартной терапией. Анализ показал, что инозин пранобекс в комплексной терапии обеспечивал значительно более высокий клинический ответ на 14-й день, чем применение только стандартной терапии (100,00% по сравнению с 69,23%; $p = 0,03$). В целом, наблюдалась тенденция к более выраженному клиническому ответу также на 7-й и 21-й дни в группе с ИП. Пациенты хорошо переносили ИП. За первым исследованием последовало двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы, в котором изучались эффекты добавления ИП к стандартной терапии у пациентов с COVID-19. В период с июня по октябрь 2020 г. врачи назначали ИП в нескольких домах престарелых в Чешской Республике. Решение о назначении ИП пациентам с положи-

тельным результатом ПЦР (ПЦР+) на SARS-CoV-2 было принято на основании результатов описанного выше исследования, показавшего, что ИП является эффективным и безопасным средством для лечения острых вирусных респираторных инфекций [28]. Самое последнее исследование от 2020 г. представляло собой ретроспективный анализ лечения без протокола, что снижает его научную ценность; тем не менее, этот анализ все же позволил изучить реальные эффекты ИП у пациентов с COVID-19 [29]. В ретроспективном анализе сравнивалась группа пациентов ($n = 142$, из которых 17 умерли) с положительным результатом ПЦР (ПЦР+), получавших лечение с ИП, из 3 домов престарелых. Пациенты всех домов престарелых в Чешской Республике были отобраны в качестве первой контрольной группы (заболевшие COVID-19 до 8 июля 2020 г.), поскольку до этого времени ИП не применялся для лечения COVID-19 в домах престарелых. Контрольную группу составили 415 ПЦР+ постояльцев домов престарелых, из которых 78 умерли (коэффициент летальности 18,8%), и 764 постояльца в ирландских домах престарелых, из которых умерли 211 человек (коэффициент летальности 27,6%). Среди пациентов, получавших ИП, в чешских домах престарелых коэффициент летальности составил 12% [30]. Однако использование для анализа единственной конечной точки является существенным ограничением этого исследования, наряду с отсутствием единого протокола лечения, а также возможной разнородностью исследуемой группы. В наиболее сопоставимом наборе данных пациентов только одного из домов престарелых (г. Литовел, $n = 33$) коэффициент летальности пациентов, получавших ИП ($n = 19$), по сравнению с нелеченными пациентами ($n = 14$), составил 5,3% против 28,6%, соответственно. Это исследование также указывает на необходимость проведения дальнейших клинических исследований по изучению эффективности включения ИП в терапию COVID-19 [27].

Актуальной проблемой постковидного периода является частая регистрация рекуррентных респираторных инфекций и проявлений реактивации герпес-вирусных инфекций. По наблюдениям М.С. Савенковой (2023), из 456 пациентов, проконсультированных за период с сентября 2021 г. по июль 2022 г. в консультативно-диагностическом центре Морозовской детской городской клинической больницы, было включено в исследование 72 (15,8%) ребенка (42 мальчика и 30 девочек), которые ранее перенесли SARS-CoV-2-инфекцию, подтвержденную серологическим методом или с помощью полимеразной цепной реакции, и у которых при серологическом обследовании или с помощью ПЦР крови и других биологических сред была выявлена активная герпес-вирусная инфекция [31].

В 81,4% случаев дети обращались в поликлинику в первые 6 месяцев после перенесенного COVID-19. У 61,1% детей выявлены маркеры активации вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), у 56,9% – вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), у 41,7% – цитомегаловируса (ЦМВ), у 15,3% детей – вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов. Моноинфекция установлена у 56,9% пациентов. Среди наблюдавшихся детей 76,4% составили пациенты в возрасте 3–15 лет, 91,7% из которых перенесли COVID-19 однократно, 8,3% – дважды с интервалом от 4 до 8 месяцев. Жалобы, с которыми обращались в поликлинику, были характерны как для постковидного периода, так и для активных герпес-вирусных инфекций: длительный субфебрилитет (18,0%), вялость и плохой сон (27,7%), наличие высыпаний (16,6%), лимфаденопатия (16,7%), патология ЛОР-органов (33,3%), учащение респираторных заболеваний. С учетом полученных результатов и поставленных клинических диагнозов, был проанализирован и обоснован выбор назначаемой лекарственной терапии, в том числе антигерпетических препаратов [31]. Противовирусный и иммуномодулирующий механизм действия ИП обосновал целесообразность его включения в терапию детей с реактивацией герпес-вирусных инфекций в постковидном периоде [31].

Исследования *in vitro*, проведенные в университете Варшавы, показали, что увеличение концентрации инозина пранобекса (от 50 до 400 мкг/мл) усиливало подавление репликации вирусов простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) при инфицировании различных клеточных линий. Комбинация 1000 МЕ/мл ИФН- α и инозина пранобекса также приводила к усилению противогерпетической активности. Авторы предположили пользу комбинированной терапии при лечении пациентов с резистентными к противогерпетическим препаратам штаммами [32].

Многоцентровое рандомизированное исследование по изучению сравнительной эффективности ацикловира и ИП в лечении рецидивирующего лабиального и генитального герпеса в 2 группах (1 группа (n = 144 чел.) – по 1 г ИП 4 раза в день и плацебо-ацикловир; 2 группа (n = 144 чел.) – ацикловир по 200 мг 5 раз в день и плацебо ИП) показало равнозначный клинический результат на 3-и и 7-е сутки лечения в обеих группах, однако долгосрочный противорецидивный эффект через 3 и 6 месяцев требовал дальнейшего изучения [33].

В открытом проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в период с 2014 по 2018 г. в Москве, были обследованы 298 детей с эпилепсией и детским церебральным параличом (ДЦП), у 131 (44%) из которых на основании обследования были выявлены герпетические инфекции 1–2, 4–6 типов. Под наблюдением находились 100 детей в возрасте от 3 до 15 лет, получавших ИП.

На фоне лечения по сравнению с больными, получавшими только патогенетическую терапию, произошло значительное улучшение состояния как по динамике клинических симптомов, так и по сокращению эпилептических приступов клинически на 50–55,6% ($p < 0,05$), что отразилось на электроэнцефалограммах [34].

В обзоре Л.В. Осидак (2012) обобщены результаты зарубежных и отечественных исследований, подтверждающих эффективность и богатый опыт применения ИП у взрослых и детей с различными по этиологии инфекционными заболеваниями, в том числе персистирующими инфекциями, сопровождающимися вторичными иммунодефицитными состояниями и развитием аллергических заболеваний и других патологических состояний [35]. Опыт использования ИП в РФ насчитывает более 15 лет. Белорусским исследователем Л.М. Беляевой представлены результаты изучения эффективности ИП у лиц с рекуррентными респираторными заболеваниями и персистирующей герпес-вирусной инфекцией, которые обусловлены развитием вторичных иммунодефицитных состояний [36]. Кроме того, в обзоре представлена эффективность препарата при антифосфолипидном синдроме, протекающем нередко в виде упорных головных болей, длительного субфебрилитета и прогрессирующей астенизации, под маской нейрорегуляторной дистонии и различных вегетативных расстройств, особенно у подростков (чаще девочек) [14]. Улучшение состояния после проведения противовирусной терапии с последующим длительным включением препарата в комплексную терапию наблюдали и другие исследователи.

Безопасность и эффективность применения ИП при синдроме хронической усталости (СХУ), ассоциированном с хроническими герпес-вирусными инфекциями (ГВИ), продемонстрирована в слепом плацебо-контролируемом исследовании на 16 взрослых пациентах (средний возраст 45,6 года) [37]. Группа пациентов из 10 человек принимала ИП в течение 12 недель (по 3 г в день в нечетные недели и по 1 г в день в четные недели), 6 пациентов получали таблетки плацебо с метилцеллюлозой. После 12 недель лечения пациенты из обеих групп принимали ИП в течение еще 16 недель. Мониторинг иммунологических и психологических тестов (опросники «Активность повседневной жизни», «Подмножество когнитивного дефицита», «Симптом» и «Показатель эффективности Карнофски») осуществлялся до и после лечения. Из 10 пациентов, получавших ИП, 6 сообщили об улучшении своего состояния: средний процент снижения когнитивных симптомов составил 16%. Применение ИП при СХУ приводило к усилению активности НК-клеток, а также к увеличению числа CD4+ Т-хелперных клеток в группе пациентов

с клиническим улучшением состояния. Авторы полагают, что предварительные результаты исследований имеют перспективу, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования с адекватным объемом выборки и более длительным периодом наблюдения. Побочных эффектов терапии авторы не описывали [37].

Лечебная эффективность ИП со статистической значимостью доказана при лечении детей с острой и хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, причем эффективность препарата была примерно одинаковой (75–80%) при всех клинико-иммунологических вариантах заболевания [38, 39]. У детей, получавших инозин пранобекс, в моменту окончания исследования с меньшей частотой, по сравнению с контрольной группой, обнаруживали симптомы интоксикации (10,3% и 30% соответственно, $P < 0,05$), генерализованной лимфаденопатии (ГЛАП) (17,9% и 40% соответственно, $P < 0,05$), тонзиллит (10,3% и 30% соответственно, $P < 0,05$), аденоидит (5,1% и 22,5% соответственно, $P < 0,05$), гепатомегалию (7,7% и 27,5% соответственно, $P < 0,05$), спленомегалию (0% и 15% соответственно, $P < 0,05$), а также серологические маркеры активности ВЭБ – IgM к VCA- (0% и 15% соответственно, $P < 0,05$) и IgG-EA-антигенам ВЭБ (19,3% и 45% соответственно, $P < 0,05$). Изучение иммунного статуса до и после лечения установило достоверное ($p < 0,05$) повышение общего количества лимфоцитов, CD3+ и CD4+-клеток, что подтвердило иммуностимулирующее действие препарата, направленное на Т-клеточное звено. Максимальные результаты были достигнуты при применении ИП в комбинации с рекомбинантным интерфероном α -2 β по пролонгированной схеме (до 3 месяцев), имело место потенцирование эффектов. Комбинированная терапия способствовала модуляции иммунного ответа по клеточному типу (увеличение количества CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-лимфоцитов и клеток HLA-DR). Нормализовалась готовность иммунокомпетентных клеток к апоптозу (CD95). Отмечались стимуляция выработки IgA, переключения синтеза антител с IgM на IgG, снижение содержания ЦИК, улучшались показатели метаболизма нейтрофилов.

В.В. Красновым и др. (2007) изучена эффективность применения ИП при реабилитации детей с рекуррентными респираторными инфекциями и маркерами активности герпес-вирусных инфекций (20 из 121 обследованных в возрасте до 3 лет) в детских закрытых учреждениях. Дети получали препарат согласно инструкции в течение 3 месяцев по 10 дней в начале каждого месяца, в результате чего среднее число заболеваний за год снизилось с 6,25 до 4, а в группе часто болеющих детей остался 1 ребенок (против 18; различия статистически значимы) [40].

В 2019 г. было проведено масштабное фармакоэпидемиологическое исследование эффективности противовирусной терапии ИП у детей в возрасте от 3 до 18 лет (программа «ОРИентир»). Исследование проводилось методом анкетирования врачей в 28 регионах Российской Федерации, носило неинтервенционный характер. В исследование вошли данные наблюдения за 11 334 детьми и подростками обоих полов в возрасте от 3 до 18 лет с симптомами острой респираторной вирусной инфекции легкой и средней степени тяжести, получавшими ИП. В результате было установлено, что при назначении препарата ИП достоверно значимо происходило сокращение продолжительности заболевания и его основных клинических симптомов [41].

Сравнение эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта терапии препаратом ИП и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными и герпес-вирусными инфекциями, проводилось в проспективном, сравнительном, рандомизированном, многоцентровом, открытом, наблюдательном исследовании «Горизонт» [42]. В исследовании приняли участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений 19 городов России. В анализ были включены 1047 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями и/или рецидивирующей герпетической инфекцией. 495 (47%) пациентов были рандомизированы в основную группу и получали лечение ИП в сочетании со стандартной терапией. Пациенты контрольной группы получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без препарата ИП, однако в 70,1% случаев они также получали противовирусные препараты широкого спектра действия (52,4% – имидозолилэтанамид, 10,2% – умифеновир, 7,5% – римантадин) и в 14% случаев – противогерпетические. Первая оценка эффективности и переносимости препарата ИП проводилась на визите 1 (через 16–17 дней от включения пациента в исследование и назначения терапии). Жалобы достоверно уменьшились в обеих группах без статистически значимой разницы между группами. Долгосрочный противорецидивный эффект терапии препаратом ИП по сравнению с общепринятой терапией оценивали на визите 2 (24-й день от начала исследования в группе пациентов с ОРВИ и 55-й день в группе пациентов с герпесом) и визите 3 (34-й день от включения пациента в исследование и назначения терапии в группе пациентов с ОРВИ и на 85-й день в группе пациентов с герпес-вирусной инфекцией). С противорецидивной целью пациенты основной группы получали повторные курсы терапии препаратом ИП на визи-

те 1 (16-й или 17-й день от начала исследования) и визите 2 (24-й день от начала исследования в группе пациентов с ОРВИ и 55-й день в группе пациентов с герпесом). Пациентам с герпес-вирусной инфекцией препарат назначали по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 дней (с перерывом в 8 дней), а пациентам с ОРВИ – по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней (с перерывом в 8 дней). Оценка эффективности и переносимости препарата ИП проводилась на визите 2 и визите 3. Статистически достоверные отличия между группами были выявлены при анализе частоты рецидивов ОРВИ и герпес-вирусных инфекций: на 85-й день от начала исследования в группе пациентов, получавших ИП, она была в 2,6 раза ниже, чем в контрольной группе. ИП продемонстрировал высокий уровень безопасности: нежелательные явления были отмечены у 0,4% и 0,7% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Нежелательные явления после курса продленной терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Нежелательные явления в основной и контрольной группе, %

Нежелательные явления	ИП	Контроль
Головная боль	0,2	00
Диспептические расстройства	0,2	0,7

Длительное назначение ИП повторными курсами позволяет снизить частоту рецидивов респираторных инфекций, герпес-вирусной инфекции, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ и улучшить общее самочувствие пациента.

В исследовании была подтверждена эффективность и безопасность применения предложенных схем терапии [42].

50-летний опыт применения препаратов ИП в 70 странах мира и 15-летний опыт применения в Российской Федерации, хорошо изученный и четко описанный механизм действия, сочетающий прямое противовирусное воздействие на ДНК- и РНК-содержащие вирусы и комплексное иммунокорректирующее влияние на различные звенья иммунитета (клеточного, гуморального), цитокиновый, в том числе интерфероновый, статус пациентов, обосновывают его широкое применение у взрослых и детей, в том числе с коморбидными состояниями. Особенно большое количество исследований эффективности и безопасности, в том числе в нашей стране в последнее десятилетие, касаются терапии и профилактики рецидивов у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями на фоне персистирующих герпес-вирусных инфекций. Отсутствие средств специ-

фической терапии большинства респираторных инфекций негриппозной этиологии, герпес-вирусных инфекций (ВГЧ 4-6 типов), особенно у детей, обуславливает актуальность разработки схем терапии таких пациентов и поиск препаратов, эффективных и безопасных при длительном применении. В последние годы перспективным направлением является использование препарата в терапии COVID-19 и постковидных состояний с учетом его иммуномодулирующего действия без риска усиления «цитокинового шторма», а также продолжение исследований его прямого противовирусного действия *in vitro*.

Литература

1. Цыркунов, В.М. Инозину пранобексу – 50 лет: этиологические и клинические эпипоты (обзор недавних данных) / В.М. Цыркунов // Лечебное дело. – 2020. – Т. 73, № 3. – С.15–20.
2. Инструкция по применению препарата Гроприносин® Рихтер <https://groprinosinrichter.ru/instruction/> (In Russian).
3. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases // Adv. Ther. 2019; 36 (8): 1878–1905.
4. Petrova M., Jelev D., Ivanova A. et al. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults // J. Interf. Cytokine Res. 2010; 30 (4): 223–228.
5. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. 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.
6. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., Ch. A. O'Callaghan. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. Eur. J. Immunol. 2020; 50: 130–137
7. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm. 2015; 65 (2): 171–180.
8. Tobólska S., Terpiłowska S., Jaroszewski J., Siwicki A. K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. J Vet Res. 2018; 62: 207-213.
9. Сергиенко, Е.Н. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии/ Е.Н. Сергиенко [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2010. – Т. 308, № 3. – С. 12–13.
10. Majewska A., Lasek W., Młynarczyk G. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) *in vitro* // Med. Dosw. Mikrobiol. 2015; 67 (2): 107–113.
11. Majewska A., Lasek W., Janyst M. et al. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon-*in vitro* // Cent. Eur. J. Immunol. 2015; 40 (4): 395–399.
12. Kim I.S., Jo F-K. Inosine: A bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. Frontiers on Pharmacology. 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043970>.
13. Beran J., Šalapová E., Špajdel 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 Infect. Dis. 2016; 16 (1): 648.

14. Акулич, Н.Ф. Опыт применения Гроприносина при лечении социально значимых вирусных инфекций / Н.Ф. Акулич [и др.] // Медицинские новости. — 2009. — № 6. — С. 51–53.
15. Козловский, А.А. Опыт применения препарата «Гроприносин» при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей / А.А. Козловский, И.В. Пыркова // Медицинские новости. — 2011. — № 4. — С. 11–13.
16. Waldman R.H., Gandy R. Therapeutic efficacy of inosiplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977; 284: 153–160.
17. Pachuta D.M., Togo Y., Hornick R.B. et al. Evaluation of Isoprinosine in Experimental Human Rhinovirus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974; 5(4): 403–408.
18. Осидак, Л.В. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей / Л.В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — №4. — С. 35–41.
19. Симованьян, Э.Н. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей / Э.Н. Симованьян [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т. 10, № 1. — С. 83–90.
20. Савенкова, М.С. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения / М.С. Савенкова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т. 17, № 6. — С. 45–54.
21. Солодовникова, О.Н. Применение инозина пранобекса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Неинтервенционная наблюдательная программа «АмбулатОРИЯ» / О.Н. Солодовникова, А.Ю. Дягилева, А.А. Плоскирева // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — Т. 16, № 6. — С. 167–172.
22. Инструкция по применению сиропа Гроприносин® Рихтер. <https://groprinosinrichter.ru/instruction>.
23. Якубова, Л.В. Многоликость пост-COVID-синдрома и возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии / Л.В. Якубова, Л.Н. Смирнова // Рецепт. — 2021. — Т. 24, № 5. — С. 614–624.
24. Савинова, О.В. Изучение противовирусной активности Гроприносина в отношении возбудителя коронавирусной инфекции SARS CoV-2 *in vitro* / О.В. Савинова [и др.] // Рецепт. — 2022. — Т. 25, № 1. — С. 24–29.
25. Исаков, Д.В. Терапевтический потенциал инозина пранобекса в усилении неспецифической противовирусной защиты у пациентов с COVID-19 / Д.В. Исаков, В.А. Исаков // Инфекционные болезни. — 2021. — Т. 19, № 4. — С. 92–96.
26. Borges Migled, Borges Migledys, Borges Jos, Bastidas R. Estudio experimental: manejo del Metisoprinol en pacient con COVID-19. *Universidad, Ciencia y Tecnologia.* 2020; 24 (103): 41-50.
27. Beran J., Špažděl M., Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses.* 2021; 13: 2246. <https://doi.org/10.3390/v13112246>
28. Beran J.; Šalapová, E.; Špažděl, 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 Infect. Dis.* 2016; 16: 1–10.
29. Beran J.; Špažděl, M.; Katzerová, V.; Holoušová, A.; Malyš, J.; Finger Rousková, J.; Sliva, J. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. *Pathogens.* 2020; 9: 1055.
30. Kennelly, S.P.; Dyer, A.H.; Noonan, C.; Martin, R.; Kennelly, S.M.; Martin, A.; O'Neill, D.; Fallon, A. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes. *Age Ageing.* 2021; 50: 49–54.
31. Савенкова, М.С. Значение герпес-вирусов в постковидном периоде у детей / М.С. Савенкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — № 6. — С. 1–7.
32. Majewska A., Lasek W., Janyst M., G. Mlynarczyk. *In vitro* inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* 2016; 73 (3): 637-644.
33. You Y., Wang L., Li Y et al. 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.
34. Савенкова, М.С. Опыт лечения препаратом Гроприносин (инозином пранобексом) герпес-вирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом / М.С. Савенкова [и др.] // Педиатрия. *Consilium Medicum.* — 2019. — № 4. — С. 51–57.
35. Осидак, Л.В. Эффективность молекулы инозина пранобекса в терапевтической и педиатрической практике / Л.В. Осидак, Е.В. Образцова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2012. — № 4. — С. 26–32.
36. Беляева, Л.М. Гроприносин в комплексном лечении часто болеющих детей и подростков / Л.М. Беляева // Мед. новости. — 2007. — № 8. — С. 43–46.
37. Rollnik J.D. Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2017; 85 (2): 79–85.
38. Симованьян, Э.Н. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения / Э.Н. Симованьян [и др.] // Доктор Ру. — 2006. — № 2. — С. 37–44.
39. Симованьян, Э.Н. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // Детские инфекции. — 2016. — № 1. — С. 15–24.
40. Краснов, В.В. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций / В.В. Краснов, А.Е. Кулова // Врач. — 2007. — № 12. — С. 68–70.
41. Руженцова, Т.А. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей / Т.А. Руженцова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — № 17. — С. 46–52.
42. Латышева, Т.В. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина® и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями / Т.В. Латышева, К.С. Павлова от имени Исследовательской группы Российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы «ГОРИЗОНТ» // Клиническая фармакология и терапия. — 2016. — Т. 25, № 4. — С. 36–40.

References

1. Tsyrukunov V.M. Lechebnoye delo. 2020; 73 (3): 15-20 (in Russian)
2. Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu preparata Groprinosin® Richter. <https://groprinosinrichter.ru/instruction/> (In Russian).
3. Sliva J., Pantartzis C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases // *Adv. Ther.* 2019; 36 (8): 1878–1905.
4. Petrova M., Jelev D., Ivanova A. et al. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults // *J. Interf. Cytokine Res.* 2010; 30 (4): 223–228.

5. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. 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.
6. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., Ch. A. O'Callaghan. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur. J. Immunol.* 2020; 50: 130 – 137
7. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015; 65 (2): 171 – 180.
8. Tobólska S., Terpiłowska S., Jaroszewski J., Siwicki A. K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. *J Vet Res.* 2018. 62: 207-213.
9. Sergiyenko Ye.N., Shmeleva N.P., Germanenko I.G., Gribkova N.V. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2010; 308 (3): 12 – 13 (in Russian).
10. Majewska A., Lasek W., Młynarczyk G. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro // *Med. Dosw. Mikrobiol.* 2015; 67 (2): 107 – 113.
11. Majewska A., Lasek W., Janyst M. et al. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon- α in vitro // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015; 40 (4): 395 – 399.
12. Kim I.S., Jo F-K. Inosine: A bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Frontiers on Pharmacology.* 2022; 13 <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043970>.
13. Beran J., Šalapová E., Špajdel 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 Infect. Dis.* 2016; 16 (1): 648.
14. Akulich N.F., Krivenko N.A., Khnykov A.M. et al. *Meditsinskiye novosti.* 2009; 6: 51-53 (in Russian).
15. Kozlovskiy A.A., Pyrkova I.V. *Meditsinskiye novosti.* 2011; 4: 11-13 (in Russian).
16. Waldman R.H., Gandy R. Therapeutic efficacy of inosiplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977; 284: 153 – 160.
17. Pachuta D.M., Togo Y., Hornick R.B. et al. Evaluation of Isoprinosine in Experimental Human Rhinovirus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974; 5(4): 403 – 408.
18. Osidak, L.V., Zarubayev V.V., Obratsova Ye.V., Drinevskiy V.P. *Detskiye infektsii.* 2008; 4: 35 – 41 (in Russian).
19. Simovan'yan E.N., Badal'yants E.Ye., Sizyakina L.P. et al. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013; 10(1): 83-90 (in Russian).
20. Savenkova M.S., Isayeva Ye.I., Vetrova Ye.N. et al. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17 (6): 45 – 54 (in Russian).
21. Solodovnikova O.N., Dyagileva A.YU., Ploskireva A.A. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2021; 16 (6): 167 – 172 (in Russian).
22. *Instruktsiya po meditsinskomu primeniyu siropa Groprinosin® Richter.* <https://groprinosinrichter.ru/instruction/> (In Russian).
23. Yakubova L.V., Smirnova L.N. // *Retsept.* 2021; 24 (5): 614-624 (in Russian).
24. Savinova O.V., Shmelova N.P., Semizhon P.A., Boreko Ye.I. *Retsept.* 2022; 25 (1): 24-29 (in Russian).
25. Isakov D.V., Isakov V.A. *Infektsionnyye bolezni.* 2021; 19 (4): 92-96 (in Russian).
26. Borges Migled, Borges Migledys, Borges José, Bastidas R. Estudio experimental: manejo del Metisoprinol en pacient con COVID-19. *Universidad, Ciencia y Tecnologia.* 2020; 24 (103): 41-50.
27. Beran J., Špajdel M., Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses.* 2021; 13: 2246. <https://doi.org/10.3390/v13112246>
28. Beran J.; Šalapová, E.; Špajdel, 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 Infect. Dis.* 2016; 16: 1 – 10.
29. Beran J.; Špajdel, M.; Katzerová, V.; Holoušová, A.; Malyš, J.; Finger Rousková, J.; Slíva, J. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. *Pathogens.* 2020; 9: 1055.
30. Kennelly S.P.; Dyer, A.H.; Noonan, C.; Martin, R.; Kennelly, S.M.; Martin, A.; O'Neill, D.; Fallon, A. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes. *Age Ageing.* 2021; 50: 49 – 54.
31. Savenkova M.S., Sotnikov I.A., Afanas'yeva et al. *RMZH. Mat' i ditya.* 2023; 6: 1 – 7 (in Russian).
32. Majewska A., Lasek W., Janyst M., G. Młynarczyk. *In vitro* inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* 2016; 73 (3): 637-644.
33. You Y., Wang L., Li Y 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.
34. Savenkova M.S., Balakireva G.M., Kuznetsova Ye.S. et al. *Pediatriya. Consilium Medicum.* 2019; 4: 51 – 57 (in Russian).
35. Osidak L.V., Obratsova Ye.V. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy.* 2012; 4: 26-32 (in Russian).
36. Belyayeva L.M. *Med. Novosti.* 2007; 8: 43 – 46 (in Russian).
37. Rollnik J.D. Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2017; 85 (2): 79 – 85.
38. Simovan'yan E.N., Sizyakina L.P., Sarychev A.M., Denisenko V.B. *Doktor Ru.* 2006; 2: 37 – 44 (in Russian).
39. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. *Detskiye infektsii.* 2016; 1: 15-24 (in Russian).
40. Krasnov V.V., Kulova A.Ye. *Vrach.* 2007; 12: 68 – 70 (in Russian).
41. Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Aleshina N.I. et al. *Infektsionnyye bolezni.* 2019; 17: 46 – 52 (in Russian).
42. Latysheva T.V., Pavlova K.S. ot imeni Issledovatel'skoy gruppy Rossiyskoy mnogotsentrovoy kliniko-epidemiologicheskoy programmy "GORIZONT" // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2016; 25 (4): 36-40 (in Russian).

Автор:

Бабаченко Ирина Владимировна – заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru