



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Е.В. Эсауленко, А.Д. Иброхимова, М.Г. Позднякова, К.Е. Новак

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Modern aspects of the therapy of acute respiratory viral infections (systematic review)

E.V. Esaulenko, A.D. Ibrokhimova, M.G. Pozdnyakova, K.E. Novak

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Появление новых штаммов респираторных вирусов, особенно пандемических, устойчивых к противовирусным препаратам, диктует необходимость дальнейшего поиска новых молекул или реформатирования уже имеющихся, расширив показания к их использованию. Для лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа используют препараты различных групп, среди которых существенное преимущество имеют индукторы интерферона. К числу последних относится инозин пранобекс. Препарат является универсальным иммуномодулятором с прямым противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК-вирусов. Цель обзора заключается в систематизации опубликованных данных об эффективности и безопасности инозина пранобекса при острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп и новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Обобщены результаты исследований *in vivo* и *in vitro*, в которых рассматриваются механизмы влияния инозина пранобекса на иммунную систему человека и терапевтическую эффективность относительно широкого спектра вирусных патогенов. Кратко описаны положительные результаты клинических исследований, проведенных в разных странах при острых респираторных вирусных инфекциях и гриппе. Перспективным направлением является применение инозина пранобекса в терапии COVID-19, что доказано его использованием в рамках клинических исследований у взрослых исследователями из разных стран и отражено в нашем обзоре.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, иммуномодулирующая и противовирусная терапия, перепрофилирование, инозин пранобекс.

Введение

Ежегодно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) удерживают лидирующие позиции по заболеваемости и величине наносимого экономического ущерба, как в глобальном масштабе, так и на уровне отдельных стран. В Российской Федерации в 2023 г. экономический ущерб только от острых инфекций верхних дыхательных путей составил около 823 609 160,0, от гриппа — 9 813 451,4 коронавирусной инфекции COVID-19 —

Abstract

The emergence of new strains of respiratory viruses, especially pandemic ones, resistant to antiviral drugs, dictates the need for further search for new molecules, or reformatting of existing drugs, expanding their indications for use. The use of broad-spectrum antivirals or immunomodulators is now well justified. The goal is to systematize published data on the effectiveness and safety of the drug inosine pranobex for acute respiratory viral infections, including influenza and the new coronavirus infection COVID-19. The results of *in vivo* and *in vitro* studies are summarized, which examine the mechanisms of influence of inosine pranobex on the human immune system and therapeutic effectiveness against a wide range of viral pathogens. The positive results of clinical studies conducted in different countries on ARVI and influenza are briefly described. A promising direction is the use of inosine pranobex in the treatment of COVID-19, which has been proven by its use in clinical trials in adults by researchers from different countries and is reflected in our review.

Key words: acute respiratory viral infections, COVID-19, immunomodulatory and antiviral therapy, repurposing, Inosine pranobex.

154 036 464,0 тыс. руб. [1]. Заболевания, входящие в данную группу, в настоящее время относят к наиболее серьезным проблемам глобального общественного здравоохранения из-за широкой распространенности у населения и развития в ряде случаев тяжелого течения вплоть до летального исхода. ОРВИ — группа многочисленных самостоятельных гетерогенных по этиологии и локализации заболеваний с инфекционно-воспалительным поражением дыхательных путей человека, имею-

щих схожие механизмы развития болезни и клинических проявлений. Считается, что в среднем каждый взрослый человек ежегодно переносит 2–3 эпизода ОРВИ в год, а ребенок – более 6 [2].

Респираторные заболевания, на долю которых приходится в зависимости от сезона до 90% в общей структуре инфекционных болезней, вызывает огромное число возбудителей. С учетом серотипов в настоящее время насчитывается около 300 вирусов, включая наиболее часто встречающиеся и вызывающие негриппозные ОРВИ: вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, коронавирусы, риновирус, энтеровирус, реовирус, бокавирус и аденовирус [3].

В данную группу заболеваний входит и грипп, являясь острой респираторной инфекцией. Вирусы гриппа ежегодно поражают от 5% до 15% взрослого населения мира. Численность болеющих сезонным гриппом оценивается на уровне 1 млрд человек, из которых у 3–5 млн развивается тяжелая респираторная инфекция. Каждый год от респираторных нарушений сезонного гриппа, согласно оценочным данным экспертов ВОЗ, умирают от 290 000 до 650 000 человек, и это без учета смертности от других осложнений гриппа [4, 5].

Неоднородность вирусов и их способность к антигенной изменчивости обуславливает возникновение эпидемий и пандемий. С начала XXI в. население Земли столкнулось с рядом эпидемий инфекционных болезней, поражающих людей на больших территориях, значительно превышающих границы отдельных государств, две из которых переросли в пандемии. Обе были вызваны респираторными вирусами, но относящимися к разным семействам, *Orthomyxoviridae* (вирус гриппа A(H1N1)pdm09) и *Coronaviridae* (SARS-CoV-2). Первая пандемия нового века, пандемия гриппа, характеризовалась распространением в мире гриппозной инфекции, вызванной новым вирусом гриппа A(H1N1)pdm/2009, к которому большинство людей не имели иммунитета [6, 7].

Спустя 11 лет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала вспышку нового коронавируса SARS-CoV-2 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11.03.2020 президент организации объявил, что вспышка приобрела характер пандемии [8]. С поздней осени 2019 г. пандемия стала глобальной проблемой с точки зрения заболеваемости, смертности и экономических последствий, и контроль над ней до сих пор не достигнут [9, 10]. SARS-CoV-2 повлиял на общую структуру ОРВИ, вытеснив в следующем сезоне 2020–2021 гг. из циркуляции негриппозные респираторные вирусы и вирусы гриппа. Мониторинг за циркуляцией возбудителей в последующие сезоны показал, что снижение активности корона-

вируса способствовало возрастанию долевой активности респираторных вирусов в эпидемическом процессе.

Несмотря на усилия общественного здравоохранения (например, кампании по вакцинации, гигиену рук, ношение масок и т. д.) и возросшую доступность тестирования на респираторные вирусы, сезонные эпидемии продолжают повторяться ежегодно [11].

Появление новых штаммов респираторных вирусов, особенно пандемических, устойчивых к противовирусным препаратам, диктует необходимость дальнейшего поиска новых молекул, с последующей разработкой препаратов или реформатирования уже имеющихся на фармакологическом рынке, расширив их показания к использованию. Перспективным считается использование при ОРВИ лекарственных средств комплексного действия, например, противовирусного в сочетании с иммуномодулирующим [12, 13].

Использование препаратов с разнонаправленным механизмом действия обеспечивает синергетический эффект, снижает риск развития осложнений и формирования резистентных штаммов вирусов. Такая тактика способствует восстановлению иммунного ответа, сокращению сроков болезни. Эффективность иммуномодуляторов в лечении и профилактике ОРВИ у взрослых и часто болеющих детей подтверждена клиническими исследованиями [14, 15]. В настоящее время в клинической практике используются различные иммуномодулирующие препараты, в том числе обладающие антивирусной активностью. Именно к таким препаратам относится препарат Гроприносин® компании «Гедеон Рихтер» (МНН инозин пранобекс).

Инозин пранобекс (ИП) – синтетический аналог инозина, являющегося метаболитом пуринового нуклеозида аденозина, наиболее известного представителя пуринов. Препарат является универсальным иммуномодулятором с прямым противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК- и ДНК-вирусов, относится к фармакотерапевтической группе «Противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства». Код АТХ: J05AX05 [16].

Обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим и антигипоксическим свойствами, инозин принимает участие в регуляции многих физиологических процессов организма человека. Механизм противовирусного действия ИП связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. Препарат усиливает синтез мРНК-лимфоцитов, что сопровождается подавлением репликативной активности вирусной РНК и трансляции вирусных белков, по-

вышает продукцию лимфоцитами интерферонов альфа и гамма, обладающих противовирусными свойствами. ИП эффективен при различных вирусных инфекциях вследствие своего разнообразного иммуномодулирующего действия, включая активацию Т-лимфоцитов и функции, опосредуемые провоспалительными цитокинами [17].

Иммуномодулирующий эффект при использовании ИП проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного интерферона и усилением гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза ИЛ-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза [18].

С 1971 г. синтетический препарат ИП, известный как инозин ацедобен димепранол, или метизопринол, был зарегистрирован под различными торговыми наименованиями, в нескольких странах мира для лечения вирусных инфекций. В 1990 г. системный иммуномодулятор уже разрешен к применению более чем в 70 странах мира. ИП разрешен для применения на территории РФ у детей и взрослых в качестве иммуномодулятора с противовирусной активностью с 2008 г. (регистрационный номер в РФ — П № 005951/01 от 14.03.2008). Препарат применяется перорально в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема. В среднем взрослым назначается по 6–8 таблеток/сут, детям — по 1 таблетке на 10 кг массы тела. При тяжелой форме заболевания доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут и разделена на 4–6 приемов. Лечение обычно продолжается от 5 до 14 дней. После исчезновения симптомов лечение следует продолжить в течение 1–2 дней или более, в зависимости от показаний. При хронических рецидивирующих заболеваниях лечение проводится курсами продолжительностью 5–10 дней с интервалами 8 дней. Длительность поддерживающего лечения может составить до 30 дней, при этом доза может быть снижена до 500–1000 мг/сут.

На сегодняшний день не вызывает сомнения то, что ИП свойственна хорошая переносимость и отсутствие тяжелых нежелательных явлений, что подтверждено в клинических исследованиях, а также имеющимся опытом пострегистрационного применения препарата.

Цель исследования — систематизация опубликованных данных об эффективности и безопасности препарата инозин пранобекс при острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп и новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведен систематический отбор рецензируемых статей, опубликованных с 2000 по 2024 г. Данный временной период был выбран для того, чтобы включить в исследование недавние и наиболее важные публикации, имеющие отношение к изучаемой проблеме.

Поиск данных по клинической фармакологии и токсикологии опубликованных статей проводился в 2000–2024 гг. в следующих базах данных: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), EBSCO (<https://www.ebsco.com/>), август 2021 г.), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Кокрейнская библиотека (<https://www.cochranelibrary.com/>), WoS (<https://www.webofscience.com/>).

При поиске использовались следующие ключевые слова: «Инозин пранобекс», «Метизопринол», «Гроприносин» в сочетании со словами «COVID-19» или «SARS-CoV-2», «ОРВИ», «Грипп», «Лечение» или «Терапия».

Результаты исследования и обсуждение

ОРВИ включают различные инфекции, в том числе грипп и COVID-19, которые могут протекать как «простуда», гриппоподобное заболевание, реже как тяжёлая острая респираторная инфекция [19]. Хотя респираторные инфекции ассоциированы с различными вирусами, клиническая симптоматика, эпидемиологические и патогенетические характеристики во многом сходны. Большинство из инфицированных респираторными вирусами испытывают легкие или умеренные симптомы заболевания и выздоравливают без необходимости использования этиотропных лекарственных средств. Нужно отметить, что клинические проявления COVID-19 могут отсутствовать или соответствовать картине ОРВИ или более тяжелой их форме клинического течения — внебольничной пневмонии. Такое разнообразие клинических форм неизбежно приводит к дефектам в диагностике, что может повлиять не только на объективность статистического учета заболеваемости, но и на терапию [20].

Но у пациентов категории повышенного риска могут развиваться тяжелые и очень тяжелые формы, требующие госпитализации. Тяжелая форма заболевания чаще развивается у пожилых людей и лиц с коморбидными состояниями, в частности, сердечно-сосудистыми, хроническими респираторными, онкологическими заболеваниями и диабетом [20]. По данным литературы, совместная циркуляция вирусов гриппа, SARS-CoV-2 и сезонных ОРВИ, их взаимообусловленное влияние на эпидемический процесс являются факторами, способствующими развитию комплексных коморбидных состояний у пациентов с увеличением тяжести течения заболевания [21].

Известно, что у взрослых и детей в 25–30% случаев встречаются микст-вирусные инфекции респираторного тракта [22, 23]. В 9–16% случаев грипп у взрослых сопровождается рецидивами простого герпеса. Доказано, что грипп типа А и аденовирусная инфекция являются ко-фактором активации герпетической инфекции. У часто болеющих детей, имеющих транзиторные дефекты антиинфекционной резистентности, маркеры герпетической инфекции обнаруживаются с высокой частотой, причем преимущественно в виде ассоциаций вирусов, в составе которых преобладают цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, а также вирус герпеса человека 6 типа.

Вследствие этого основной целью терапии данной категории пациентов является снижение рисков развития тяжелых форм заболевания и осложнений, в том числе и бактериальных.

Современные фармакологические возможности для профилактики и терапии ОРВИ в основном ограничены вакцинами и противовирусными препаратами, эффективными в отношении гриппозной инфекции – ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) [24, 25] и балоксавира марбоксила [26].

За период развития пандемии изменилось соотношение клинических форм COVID-19. Так, доля пациентов с симптомами ОРВИ у больных с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции увеличилась с 36,7% до 51,8%. В большинстве случаев терапия ОРВИ проводится с учетом стадии болезни и степени тяжести без учета этиологической составляющей.

В настоящее время хорошо обосновано использование противовирусных препаратов широкого спектра действия или иммуномодуляторов. Одним из таких лекарственных средств является противовирусный препарат ИП, который обладает широким спектром противовирусной активности и иммуномодулирующими свойствами. Эффективность препарата доказана многочисленными клиническими исследованиями различного уровня, проводимыми при ОРВИ у взрослых и детей, одно из которых, проведенное и опубликованное в 2016 г. [27], подтвердило безопасность и эффективность препарата при лечении пациентов с клинико-лабораторным подтвержденным диагнозом ОРВИ. В данном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании фазы 4 с включением в общей сложности 463 пациентов, при рандомизации были выделены две группы:

1. Пациенты, получавшие ИП (n = 231);
2. Пациенты, получавшие плацебо (n = 232).

Первичной конечной точкой для оценки эффективности препарата был выбран момент исчезновения всех гриппоподобных симптомов, присутствовавших при старте терапии. Безопасность и пере-

носимость оценивались путем анализа побочных эффектов, показателей жизнедеятельности и физического обследования. Значительное снижение доли пациентов с гриппоподобными симптомами наблюдалось в группе пациентов, получавших ИП 9 дней, тогда как снижение до аналогичных показателей у пациентов второй группы (плацебо) произошло только на 11-й день. ИП действует косвенно, стимулируя иммунную систему, и не ослабляет симптомы напрямую, поэтому для активации иммунной системы необходимо больше времени для полного исчезновения симптомов. Результаты данного исследования согласуются с результатами, полученными в исследовании с включением здоровых добровольцев, в котором ИП продемонстрировал иммуномодулирующие свойства за счет повышения сывороточных уровней интерферона- γ , ИЛ-2, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли- α с 7-го по 10-й день [28].

Большинство исследований эффективности и безопасности препарата ИП проводились у больных гриппом и ОРВИ негриппозной этиологии, в том числе парагриппом, аденовирусной, энтеровирусной, респираторно-синцитиальной инфекциями, которые проводились в различных учреждениях России и Республики Беларусь. В настоящее время доказано, что иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической «неотложной терапии» при появлении нового возбудителя или биологической атаки.

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), начавшаяся осенью 2019 г., стимулировала огромные усилия ученых по разработке терапевтических стратегий, направленных на купирование тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2 и/или поиска фармакологических агентов, нацеленных на человеческие пептиды, такие как модуляторы иммунной системы. Именно такие препараты могут иметь важное значение в решении купирования нежелательных реакций хозяина (человека) на вирусную инфекцию, таких как «цитокиновый шторм» и тромбоз, с доказанной эффективностью, охвативших сотни потенциальных лекарств и тысячи пациентов, проходящих клинические испытания [29, 30].

В период пандемий заслуживает внимания перепрофилирование уже существующих противовирусных препаратов, поскольку именно данный подход может обеспечить быстрое и экономичное решение, как для развитых, так и для развивающихся стран. Перепрофилирование известных лекарственных препаратов имеет ключевое значение для разработки новых, безопасных и недорогих средств терапии многих заболеваний [30, 31].

Так, например, аспирин (ацетилсалициловая кислота) был создан немецкой компанией Bayer

в 1899 г. для облегчения боли и снижения температуры тела; с тех пор он зарекомендовал себя в качестве эффективного лекарственного средства при инфарктах, инсультах и тромбозе. В настоящее время вступили в третью фазу клинические испытания аспирина в качестве средства лечения рака толстой кишки и других онкологических заболеваний. Аспирин — не единственный пример «многоцелевого» использования лекарства. И таких примеров можно привести множество.

Естественно, что, помимо клинического потенциала, перепрофилирование лекарственных средств связано и с коммерческой выгодой. Элли Ноурат говорит об этом в своей статье для журнала «Фармацевтические технологии», которая была опубликована в ноябре 2019 г.: «Особенно горячий отклик идея перепрофилирования существующих лекарственных средств нашла у инвесторов в сферу медико-биологических исследований, которые сочли ее настоящей «золотой жилой». Данный подход не только позволяет фармацевтическим компаниям сэкономить средства, но главное — сократить сроки получения пациентами доступа к новым средствам лечения, что крайне важно в ситуации пандемий. Ученым не приходится снова и снова тратить время на мероприятия, проводимые на ранних стадиях разработки препарата, которые всего лишь призваны продемонстрировать безопасность» [32].

Пандемия COVID-19 подчеркнула острую необходимость поиска новых противовирусных препаратов для лечения различных заболеваний. COVID-19 вызывается инфицированием человеческим коронавирусом SARS-CoV-2, в то время как другие родственные человеческие коронавирусы вызывают самые разные заболевания — от тяжелых респираторных инфекций до простуды. Исследователи разработали математический подход для выявления новых противовирусных препаратов и повторного использования клинически значимых лекарственных соединений для терапии коронавирусной инфекции.

В общей сложности были идентифицированы 26 кандидатов на перепрофилирование лекарств от SARS-CoV-2 с использованием 3 отдельных подходов, включающих многомасштабный интерактом GCN и базу данных по перепрофилированию лекарств PolypharmDB3. Экспериментальная оценка на основе клеток выявила несколько клинически значимых кандидатов на перепрофилирование лекарств, которые, по прогнозам анализа *in silico*, обладают противовирусной активностью против новой коронавирусной инфекции человека [33].

Учитывая масштабы пандемии и связанную с ней вероятность возникновения новых вариантов вируса в сообществах с высокой распространенностью заболевания и низким охватом вакцинацией, внимания заслуживают меры

по выявлению потенциальных лекарственных препаратов с выраженным эффектом, который сохраняется при появлении новых вариантов вируса. В отличие от противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием, препараты, которые неспецифически усиливают ответ организма человека, могут стать эффективной терапевтической стратегией для борьбы с широким спектром вариантов вируса. В этом случае цель терапии — не полная эрадикация вируса из организма, а снижение вирусной нагрузки, уменьшение деструкции тканей, вызванной вирусом, и ускорение выздоровления пациентов.

Первая публикация об использовании ИП у пациентов с COVID-19 состоялась в начале пандемии в период март — май 2020 года. Авторы ретроспективно анализировали истории болезней 53 пациентов с диагнозом COVID-19 (25 женщин и 28 мужчин, средний возраст 57 лет), получавших различные препараты. Анализируемыми параметрами были клиническая симптоматика, средняя продолжительность госпитализации, осложнения и смертность. 2 пациентов, получавших терапию гидроксихлорохином, также принимали инозин пранобекс, что обосновано выраженной лимфоопенией, и 1 — в монотерапии [34].

В условиях ограниченных терапевтических возможностей, использование лекарственных средств вне инструкции допустимо, что и было применено.

Летом 2020 г. стартовали 2 клинических исследования по применению ИП у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести в Индии [35]. В первом открытом наблюдательном исследовании с участием 60 пациентов изучали влияние ИП на течение COVID-19. Препарат применяли в комплексе со стандартной терапией (азитромицин и гидроксихлорохин с ивермектином или без него). Группу сравнения составили пациенты, получавшие только стандартную терапию. Исследование зарегистрировано 14 августа 2020 г. (ClinicalTrials.gov/ U.S. flag An official website of the United States government дата обращения 20.11.2024). Сравнительный анализ пациентов 2 подгрупп показал, что ИП при включении в стандартную терапию обеспечивал значительно более выраженный клинический ответ пациентов на 14-й день (100,00% по сравнению с 69,23%; $p = 0,03$). В целом, наблюдалась тенденция к (численно) более высокому клиническому ответу уже на 7-й, 14-й и 21-й день в группе ИП+ по сравнению с группой стандартной терапии. Статистически достоверных различий между группами получено не было, что могло быть связано с небольшим размером выборки и вариабельностью используемой стандартной терапии в разных учреждениях. Пациенты хорошо переносили ИП.

За первым исследованием последовало следующее — двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное III фазы, в котором изучались симптомы при включении ИП к стандартной терапии у пациентов с COVID-19 (ClinicalTrials.gov/ U.S. flag An official website of the United States government дата обращения 20.11.2024). До этого исследования не было опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого клинического исследования по изучению ИП у пациентов с COVID-19.

Исследования проводились и в других странах. В Эквадоре в период с марта по апрель 2020 г. проведено рандомизированное контролируемое исследование [36]. В общей сложности 60 пациентов с симптомами COVID-19 были рандомизированы методом в соотношении 1:1 и распределены на 2 группы:

1. Пациенты получали стандартную терапию с включением ИП (метизопринола) ($n = 30$).

2. Пациенты получали только средства стандартной терапии ($n = 30$).

Конечная точка — 15-й день терапии с оценкой наличия клинических симптомов, положительный результат ПЦР, насыщение кислородом ($SO_2 > 90\%$), а также результаты аксиальной томографии легких (наличие или отсутствие поражений). У пациентов, получавших ИП, результаты по всем оцененным конечным точкам были достоверно лучше.

Пожилые люди (особенно подопечные домов престарелых) значительно пострадали от SARS-CoV-2, что можно объяснить «старением» иммунной системы (иммуностарением), недостаточным питанием, наличием сопутствующих заболеваний, полипрагмазией и сопутствующими воспалительными заболеваниями. Взаимосвязь между иммунитетом и старением получила беспрецедентное значение во время пандемии COVID-19, что подчеркивает необходимость борьбы с иммуностарением путем улучшения иммунных функций пожилых людей [37, 38].

Результаты предыдущих исследований показывают, что применение ИП может приводить к повышению уровней фенотипически компетентных NK-клеток у здоровых людей при состояниях, связанных с острыми вирусными респираторными инфекциями. Это указывает на то, что данный препарат может быть использован для усиления функций иммунной системы при их ослаблении, то есть при COVID-19, что и было осуществлено в период с июня по октябрь 2020 г. врачами нескольких домов престарелых в Чешской Республике, поскольку в то время еще не было предложено медикаментозного лечения COVID-19. Решение о назначении ИП пациентам с положительным результатом ПЦР (ПЦР+) на SARS-CoV-2 было принято на основании результатов вышеописанного исследования, показавше-

го, что ИП является эффективным и безопасным средством для лечения острых вирусных респираторных инфекций [39].

Следующее исследование, проведенное в 2020 г., заключалось в ретроспективном анализе лечения без протокола, что снижает его научную ценность, тем не менее, анализ все же позволил изучить реальную эффективность ИП у пациентов с COVID-19 [39]. В ретроспективном анализе сравнивались группы пациентов, получавших лечение (N ПЦР+ = 142 пациента, из которых 17 умерли), из 3 домов престарелых. Пациенты всех домов престарелых в Чешской Республике были отобраны в качестве первой контрольной группы 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%). Примечательно, что коэффициент летальности составил 12% среди пациентов, получавших ИП, в чешских домах престарелых, и 27,6% (ПЦР+ = 764/211 умерших пациентов), зарегистрированных в ирландских домах престарелых [40]. Коэффициент летальности, рассчитанный как процентная доля умерших ПЦР+ пациентов, рассматривался как единственная конечная точка, что является еще одним ограничением этого анализа.

Исследование выявило заметные различия в смертности от COVID-19 между пациентами, получавшими (12%) и не получавшими (28,6%) ИП. Результаты получены при анализе неоднородной группы пациентов и, следовательно, могли в некоторой степени зависеть от неточных факторов, таких как наличие сопутствующей патологии или возраст. В сопоставимых группах пациентов, проживающих в одном из домов престарелых (г. Литовел, n ПЦР+ = 33), коэффициент летальности получавших ИП (n ИП+ ПЦР+ = 19) по сравнению с не получавшими (n ИП- ПЦР+ = 14) составил 5,3% по сравнению с 28,6% соответственно.

Таким образом, ИП, как показано многочисленными клиническими и доклиническими исследованиями, обладая комплексным иммуномодулирующим и противовирусным действием, может применяться в терапии ОРВИ, гриппа и коронавирусной инфекции COVID-19.

Заключение

Ежегодно ОРВИ удерживают лидирующие позиции по уровню заболеваемости и величине наносимого экономического ущерба, как в мире, так и в Российской Федерации. Респираторные инфекции в связи с полиэтиологичностью и недостаточной изученностью относят к неуправляемым инфекциям, за исключением гриппа и РС-инфекции. Препараты с прямым противовирус-

ным действием в основном применимы при терапии гриппа. В этой ситуации важной профилактической и терапевтической мерой является использование препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма к инфекции и активизирующих функционирование системы иммунитета. Оптимально использование лекарственных средств с доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Такие препараты могут использоваться не только при сезонных ОРВИ, но и при гриппе и коронавирусной инфекции COVID-19. Инозин пранобекс, также известный как инозин ацедобен димепранол, и метизопринол, обладает доказанным положительным влиянием на иммунную систему «хозяина», стимулируя пролиферацию Т-лимфоцитов и активность естественных киллеров, увеличивая уровень провоспалительных цитокинов, тем самым усиливая нарушенный иммунный ответ у пациентов с иммунодефицитом. В то же время установлено, что он может взаимодействовать с вирусной РНК и, следовательно, подавлять репликацию широкого спектра вирусов, включая герпесвирусы. Препарат является иммуномодулирующим средством с широким спектром противовирусных свойств и с 1971 г. зарегистрирован в ряде стран для лечения различных вирусных инфекций. Кроме того, опыт перепрофилирования ИП для лечения пациентов с COVID-19 показал его эффективность. Препарат усиливает как врожденный, так и приобретенный иммунитет и препятствует развитию вирусной инфекции, в том числе вызванной коронавирусами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов равно на всех этапах подготовки статьи.

Литература

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с.
- Allen P. Management of common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion / P. Allen, S. Simenson // *Postgrad Med.* — 2013. — V. 125 №1. — С. 73–811
- Dunn J.J. Emerging respiratory viruses other than influenza / J.J. Dunn, B. Melissa, M.B. Miller // *Clin Lab Med.* — 2014. — V. 34 №2. — С. 409–430. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.011.
- World Health Organization. Influenza (Seasonal) Key Facts. 2023. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- Iuliano A.D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study / A.D. Iuliano, K.M. Roguski, H.H. Chang, D.J. Muscatello, R. Palekar, S. Tempia et al. // *Lancet.* 2018. — № 391. — P. 1285–1300. doi: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
- World Health Organization. What is a pandemic? 24 February 2010. [Internet]. [cited 2024 Nov15]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/index.
- Ильичева, Т.Н. Две пандемии XXI века: COVID-19 и свиной грипп — 2009» / Т.Н. Ильичева // *Медицинская иммунология.* — 2020. — Т. 22, № 6. — С. 1035–1044. — doi: 10.15789/1563-0625-TPO-2048.
- World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 2020. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19>.
- Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J.Xu, et al. // *Lancet.* 2020. — № 395. — P. 497–506.
- Tichopád A. Could the new coronavirus have infected humans prior November 2019? / A. Tichopád, L. Pecen, V. Sedlák // *PLoS ONE.* 2021. — № 16. — e0248255.
- Moriyama M. Seasonality of respiratory viral infections / M. Moriyama, W.J. Hugentobler, A. Iwasaki // *Annu Rev Virol.* 2020. — №7. — P. 83–101.
- Зайцев, А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: преимущества комбинированных препаратов / А.А. Зайцев // *Лечащий врач.* — 2008. — № 2. — С. 78–79.
- Исаков, В.А. Эффективность индукторов интерферонов в терапии гриппа / В.А. Исаков [и др.] // В кн.: *Современные проблемы инфекционной патологии человека.* — Минск, 2009. — С. 270–274.
- Горностаев, Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких / Ю.А. Горностаев // *Consilium Medicum.* — 2010. — Т.12, №11. — С.1–7.
- Ершов, Ф.И. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : руководство для врачей / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 368 с.
- Gordon P. The antiviral activity of Isoprinosine / P. Gordon, E.R. Brown // *Can J Microbiol.* 1972. №18. — P.1463–1470.
- Beran J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course / J. Beran, M. Špajdel, J. Sliva // *Viruses.* 2021. — V.13 №11 — С. 2246. doi:10.3390/v13112246
- Исаков, В.А. Современные возможности терапии респираторных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков, Е.А. Алексеева // *Ж. Клиническая фармакология и терапия.* — 2017. — Т. 26, № 5. — С. 8–13.
- World Health Organization. Coronavirus. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <http://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
- Семенов, Т.А. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 / Т.А. Семенов [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2022. — Т. 21, № 4. — С. 4–15.
- Левина А.С. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 72–77.
- Елисеева М.Ю. Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей / М.Ю. Елисеева [и др.] // *Справочник поликлинического врача.* — 2010. — Т. 9 — С. 1–8.
- Исаков, В.А., Современные возможности терапии респираторных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков, Е.А.

Алексеева // Ж. Клиническая фармакология и терапия. — 2017. — Т. 26, № 5. — С. 8–13.

24. Beigel J. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza / J. Beigel, M. Bray // *Antiviral Res.* 2008. — Т. 78 №1. — С. 91–102.

25. Эсауленко, Е.В. Эффективность осельтамивира при сезонном и пандемическом гриппе / Е.В. Эсауленко [и др.] // Ж. Клиническая Инфектология и паразитология. — 2024. — Т. 13, № 1. — С. 5–17.

26. Эсауленко, Е.В. Грипп в условиях пандемии covid-19 -вызов принимает балоксавир / Е.В. Эсауленко, А.Д. Бушманова, М.Г. Позднякова // Справочник поликлинического врача. — 2021. — № 1. — С. 6–12.

27. Beran J. 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, doubleblind study / J. Beran, E. Šalapová, M. Špajde // *BMC Infectious Diseases.* 2016. — № 16. — P. 648. doi:10.1186/s12879-016-1965-5.

28. Petrova M. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults / M. Petrova, D. Jelev, A. Ivanova, Z. Krastev // *J Interferon Cytokine Res.* 2010. — V. 30 №4. — P. 223–228.

29. Gu S. X. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / S. X. Gu et al. // *Nat. Rev. Cardiol.* 2021. — №18. — P. 194–209.

30. Li G. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned / G. Li, R. Hilgenfeld, R. Whitley, E. De Clercq // *Nature Reviews Drug Discovery.* 2023. — V. 22 — P. 449–475.

31. Pawelczyk A. Anti-COVID drugs: repurposing existing drugs or search for new complex entities, strategies and perspectives / A. Pawelczyk, L. Zaprutko // *Future Med. Chem.* 2020. — V. 12 №1. — P. 1743-1757. doi:10.4155/fmc-2020-0204.

32. Нертон, Д. Перепрофилирование лекарственных препаратов и пандемия COVID-19 / Д. Нертон // Ж. ВОИС. — 2020. — № 2. — С. 22–30.

33. Michael G. Multiscale interactome analysis coupled with off-target drug predictions reveals drug-repurposing candidates for human coronavirus disease / G. Michael, Haotian Cui, Dar'ya S. Redka, et al. // *Sci Rep.* 2021. — № 11 — e23315. doi: 10.1038/s41598-021-02432-7.

34. Bartovská Z. Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic / Z. Bartovská, F. Andrlé, O. Beran, M. Zlámal, D. Řezáč, I. Murinová, M. Holub // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2020. — V. 69. — № 4. — P. 164–171.

35. Jayanthi C. R. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / C. R. Jayanthi A.K. Swain, R. T. Ganga, D. Halnor, A. Avhad, M. Saif, et al. // *J. Advanced Therapeutics.* 2022. — V. 5 — P. 1–15.

36. Borges M. Estudio experimental: Manejo del metisoprinol en pacientes con COVID-19 / M. Borges, J. Borges, R. Bastidas // *Univ. Cienc. Tecnol.* 2020. — № 24 — P. 41–50.

37. Fischer F. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? / F. Fischer, L. Raiber, C. Boscher // *Front Public Health.* 2020. — V. 21 №8 — P. 151. doi: 10.3389/fpubh.2020.00151.

38. Santoro A. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? / A. Santoro, E. Bientinesi, D. Monti // *Ageing Research Reviews.* 2021. — V. 71. — P. 101422.

39. Beran 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 / J. Beran, M. Špajdel, V. Katzerová, A. Holoušová, J. Malýš, J. Finger Rousková, J. Sliva // *Pathogens.* 2020. — № 9. — P. 1055.

40. Kennelly S.P. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes / S.P. Kennelly, A.H. Dyer, C. Noonan, R. Martin, S.M. Kennelly, A. Martin, D. O'Neill, A. Fallon, // *Age Ageing.* 2021. — № 50. — P. 49–54.

References

1. O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2023 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka, 2024. — 364 s.

2. Allen P. Management of common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion / P. Allen, S. Simenson // *Postgrad Med.* — 2013. — V. 125 №1. — S. 73–811

3. Dunn J.J. Emerging respiratory viruses other than influenza / J.J. Dunn, B. Melissa, M.B. Miller // *Clin Lab Med.* — 2014. — V. 34 №2. — S. 409–430. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.011.

4. World Health Organization. Influenza (Seasonal) Key Facts. 2023. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

5. Iuliano A.D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study / A.D. Iuliano, K.M. Roguski, H.H. Chang, D.J. Muscatello, R. Palekar, S. Tempia et al. // *Lancet.* 2018. — № 391. — R. 1285–1300. doi: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).

6. World Health Organization. What is a pandemic? 24 February 2010. [Internet]. [cited 2024 Nov15]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/index.

7. Il'icheva T.N. Dve pandemii XXI veka: COVID-19 i svinoj gripp — 2009» / T.N. Il'icheva // *Medicinskaya immunologiya.* 2020. — Т. 22 № 6. — S. 1035-1044. doi: 10.15789/1563-0625-TPO-2048.

8. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 2020. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19>.

9. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J.Xu, et al. // *Lancet.* 2020. — № 395. — R. 497–506.

10. Tichopád A. Could the new coronavirus have infected humans prior November 2019? / A. Tichopád, L. Pecen, V. Sedláčková // *PLoS ONE.* 2021. — № 16. — e0248255.

11. Moriyama M. Seasonality of respiratory viral infections / M. Moriyama, W.J. Hugentobler, A. Iwasaki // *Annu Rev Virol.* 2020. — №7. — R. 83–101.

12. Zajcev A.A. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: preimushhestva kombinirovannykh preparatov / A.A. Zajcev // *Lechashhij vrach.* 2008. — №2. — S. 78–79.

13. Isakov V.A. E'ffektivnost' induktorov interferonov v terapii grippa / V.A. Isakov, I.V. Kabolova, G.L. Dneprovskaya, M.K. Erofeeva // V kn.: *Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka.* Minsk. 2009. — S. 270–274.

14. Gornostaev Yu.A. Immunomoduliruyushhaya terapiya u pacientov s nespecificheskimi infekcionno-vospalitel'nymi processami v legkix / Yu.A. Gornostaev // *Consilium Medicum.* 2010. — Т. 12 №11. — S. 1–7.

15. Ershov F.I. Lekarstvennye sredstva, primenyaemye pri virusnykh zabolevaniyax. / F.I. Ershov, M.G. Romancov // *Rukovodstvo dlya vrachej.* M.: GE'OTAR-Media, 2007. — 368s.

16. Gordon P. The antiviral activity of Isoprinosine / P. Gordon, E.R. Brown // *Can J Microbiol.* 1972. №18. — R. 1463–1470.

17. Beran J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course / J. Beran, M. Špajdel, J. Sliva // *Viruses*. 2021. — V. 13 №11 — S. 2246. doi:10.3390/v13112246
18. Isakov V.A. Sovremennye vozmozhnosti terapii respiratornykh infekcij / V.A. Isakov, D.V. Isakov, E.A. Alekseeva // *Zh. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017. — T. 26 №5. — S. 8–13.
19. World Health Organization. Coronavirus. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <http://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
20. Semenenko T. A. Osobennosti e'pidemicheskoy situatsii po ostrym respiratornym virusnym infekciyam s uchetom pandemicheskogo rasprostraneniya COVID-19 / T. A. Semenenko, V. G. Akimkin, E. I. Burceva i dr. // *E'pidemiologiya i Vakcino-profilaktika*. 2022. T. 21 №4. — S. 4–15.
21. Levina A.S. E'tiologicheskaya struktura zabolevanij u chasto boleyushhih detej v zavisimosti ot vozrasta / A.S. Levina, I.V. Babachenko, N.V. Skripchenko, E.N. Imyaninov // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017. — T. 62 № 2. — S.72–77.
22. Eliseeva M.Yu. Vspomogatel'naya immunoterapiya u pacientov s immunodeficitom i chasto boleyushhih detej / M.Yu. Eliseeva, V.N. Carev, K.N. Masixi i dr. // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010. — T. 9 — S. 1–8.
23. Isakov V.A., Sovremennye vozmozhnosti terapii respiratornykh infekcij / V.A. Isakov, D.V. Isakov, E.A. Alekseeva // *Zh. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017. — T. 26 № 5. — S. 8–13.
24. Beigel J. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza / J. Beigel, M. Bray // *Antiviral Res*. 2008. — T.78 №1. — S.91–102.
25. E'saulenko E.V. E'ffektivnost' osel'tamivira pri sezonnom i pandemicheskome grippe / E.V. E'saulenko, V.V. Basina, U.E. Kuznecova, M.G. Pozdnyakova, E.A. Bezuglaya, T.V. Bezuglaya // *Zh. Klinicheskaya Infektologiya i parazitologiya*. 2024. — T. 13 № 1. — S. 5–17.
26. E'saulenko E.V. Gripp v usloviyax pandemii covid-19 -vyyozv prinimaet baloksavir / E.V. E'saulenko, A.D. Bushmanova, M.G. Pozdnyakova // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2021. — № 1. — S. 6–12.
27. Beran J. 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, doubleblind study / J. Beran, E. Šalapová, M. Špajde // *BMC Infectious Diseases*. 2016. — № 16. — R. 648. doi:10.1186/s12879-016-1965-5.
28. Petrova M. Isoprinostine affects serum cytokine levels in healthy adults / M. Petrova, D. Jelev, A. Ivanova, Z. Krastev // *J Interferon Cytokine Res*. 2010. — V. 30 №4. — R. 223–228.
29. Gu S. X. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / S. X. Gu et al. // *Nat. Rev. Cardiol*. 2021. — №18. — R. 194–209.
30. Li G. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned / G. Li, R. Hilgenfeld, R. Whitley, E. De Clercq // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023. — V. 22 — R. 449–475.
31. Pawelczyk A. Anti-COVID drugs: repurposing existing drugs or search for new complex entities, strategies and perspectives / A. Pawelczyk, L. Zaprutko // *Future Med. Chem*. 2020. — V.12 №1. — P. 1743-1757. doi:10.4155/fmc-2020-0204.
32. Nerton D. Pereprofilirovanie lekarstvennykh preparatov i pandemii COVID-19 / D. Nerton // *Zh. VOIS*. 2020. — №2. — S.22–30.
33. Michael G. Multiscale interactome analysis coupled with off-target drug predictions reveals drug-repurposing candidates for human coronavirus disease / G. Michael, Haotian Cui, Dar'ya S. Redka, et al. // *Sci Rep*. 2021. — № 11 — e23315. doi: 10.1038/s41598-021-02432-7.
34. Bartovská Z. Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic / Z. Bartovská, F. Andrlé, O. Beran, M. Zlámál, D. Řezáč, I. Murinová, M. Holub // *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2020. — V.69. — № 4. — R.164–171.
35. Jayanthi C. R. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / C. R. Jayanthi A.K. Swain, R. T. Ganga, D. Hahnor, A. Avhad, M. Saif, et al. // *J. Advanced Therapeutics*. 2022. — V. 5 — R.1–15.
36. Borges M. Estudio experimental: Manejo del metisoprinol en pacientes con COVID-19 / M. Borges, J. Borges, R. Bastidas // *Univ. Cienc. Tecnol*. 2020. — № 24 — R. 41–50.
37. Fischer F. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? / F. Fischer, L. Raiber, C. Boscher // *Front Public Health*. 2020. — V. 21 №8 — R.151. doi: 10.3389/fpubh.2020.00151.
38. Santoro A. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? / A. Santoro, E. Bientinesi, D. Monti // *Ageing Research Reviews*. 2021. — V 71. — R. 101422.
39. Beran 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 / J. Beran, M. Špajdel, V. Katzerová, A. Holoušová, J. Malyš, J. Finger Rousková, J. Sliva // *Pathogens*. 2020. — № 9. — R. 1055.
40. Kennelly S.P. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes / S.P. Kennelly, A.H. Dyer, C. Noonan, R. Martin, S.M. Kennelly, A. Martin, D. O'Neill, A. Fallon // *Age Ageing*. 2021. — № 50. — R. 49–54.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)416-52-51, e-mail: eve-grpmu@mail.ru

Иброхимова Анастасия Дмитриевна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: nastya1089@mail.ru

Позднякова Марина Георгиевна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: pozdnjakova72@mail.ru

Новак Ксения Егоровна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: kseniya.novak@mail.ru