

УДК 616.9

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.А.Исаков, **Д.В.Исаков, *Е.И.Архипова

PERSPECTIVES FOR VIRUS RESPIRATORY INFECTIONS THERAPY

V.A.Isakov, **D.V.Isakov, *E.I.Arkipova

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»,
Институт медицинского образования НовГУ им. Ярослава Мудрого, НИИ экспериментальной медицины»
(Санкт-Петербург), issakov1945@yandex.ru*

Вирусные инфекции сопровождаются угнетением клеточных и фагоцитарных реакций, снижением синтеза интерферонов организма. Синтез определенных цитокинов обеспечивает контроль пролиферации В- и Т- лимфоцитов и формирование устойчивого гуморального и клеточного иммунитета. Доказана клиническая и иммунологическая эффективность Гроприносина (инозин пранобекс) в терапии и профилактике респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей.

Ключевые слова: *грипп, другие вирусные инфекции, эффективность Гроприносина*

Viral infections are accompanied with suppressed cellular and phagocytic reactions, decreased production of interferon. Production of cytokines controlling T- and B-cell differentiation and formation of stable humoral and cell-mediated response was examined. Clinical and immunological efficacy of Groprinosin (inosine pranobex) was proven in the therapy and prevention of viral infections both in children and adults.

Keywords: *influenza, other viral infections, efficacy of Groprinosin*

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по своей социальной значимости, ущербу здоровью населения и экономике страны, находятся на первом месте среди всех болезней человека. Ежегодно в РФ болеют гриппом и ОРВИ более 37 млн. человек, а экономические потери составляют свыше 50 млрд. руб. в год. Этиология и клиника ОРВИ достаточно полиморфны [1-3].

Известно, что пандемии вызывают вирусы гриппа серотипов А, изменчивость антигенных и биологических свойств которых продолжается. В разных странах мира, в частности, в Китае, Корее, Вьетнаме, Юго-Восточной Азии, США выявлены новые подтипы вирусов птичьего гриппа и отдельные случаи заболевания: H7N9, H10N8, H5N8, H5N6, H5N1 [3]. Вирус гриппа A(H1N1)pdm, который вызвал пандемию в 2009 / 2010 гг., высокопатогенен, с низкой иммуногенной активностью, нейровирулентен. Эти свойства во многом объясняют тяжелое течение гриппа А даже у молодых лиц с сохранной иммунной системой, длительную персистенцию вируса, а также поражение различных структур нервной системы.

Вирусы гриппа оказывают:

1. Прямое цитопатическое (цитолитическое) действие на:

- дыхательный эпителий прежде всего бронхов, трахеи и альвеол;
- эндотелий — поражают клетки мерцатель-

ного эпителия, альвеолоциты 1 и 2 порядка, альвеолярные макрофаги и эндотелиоциты;

- эпителий тонкой кишки;
- нейроэпителий;
- клетки трофобласта, а возможно и другие, вызывают их альтерацию, некроз, десквамацию.

2. Иммунодепрессивное действие: угнетение активности нейтрофилов (подавление фагоцитоза), моноцитарных фагоцитов (подавление хемотаксиса и фагоцитоза), иммунной системы (развитие аллергии, появление иммунных комплексов) (Волощук Л.В. Оценка эффективности включения цитокинсодержащих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний. СПб, 2012).

Сотрудники НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург) провели клинико-морфологические сопоставления в период эпидемии 2009—2010 гг. [4, 5]. Показана возможность генерализации гриппозной инфекции с вовлечением в процесс головного мозга, кишечника, миокарда, печени и почек, а возможно и других внутренних органов. При анализе аутопсийного материала больных, умерших от гриппа A(H1N1)pdm, геммагглютинин (HA) и нуклеопротеин (NP) выявлены в тканях легких (в эпителии альвеол и бронхиол, в эндотелии кровеносных сосудов разного калибра), сердца и головного мозга. Наличие вирусных антигенов регистрировали также в эндотелии кровеносных сосудов миокарда и в периваскулярных макрофагах [4, 5].

Тяжелые и осложненные формы гриппа и ОРВИ протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижением функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, угнетением синтеза эндогенных интерферонов. В периферической крови лейкопения, лимфопения и нейтропения [2, 6]. Возможно развитие осложнений, обострение хронических сопутствующих заболеваний различных органов и систем. Иммунологические нарушения сохраняются в период клинической ремиссии, что необходимо учитывать при лечении. Поэтому грипп и другие ОРВИ имеют важное медико-социальное значение для здравоохранения.

Накоплен определенный фактический материал, который свидетельствует о значимости отдельных цитокинов при заболеваниях вирусной и бактериальной природы [7, 8]. В результате взаимодействия вируса с ИКК индуцируется синтез и экспрессия цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18, необходимых для созревания Т-клеток.

IL-1 β и TNF- α , относящиеся к основным провоспалительным цитокинам, активируют макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты, стимулируя фагоцитоз, окислительный стресс, высвобождение острофазовых белков и, соответственно, уничтожение возбудителей заболевания. Эти цитокины ответственны за запуск и формирование воспалительной реакции, их называют «цитокины ранней реакции» или «первой волны». Они индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-3, IL-4, IL-5, INF- γ и др. (цитокины «второй волны»). Их не прямое воздействие за счет активации адгезии молекул и хемотаксиса вовлекает в патологический процесс новые полиморфноядерные клетки, которые в свою очередь влияют на биосинтез ранних цитокинов, т.е. IL-1 и TNF- α , образуя замкнутый круг [9].

Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток. Конечная функция цитокинового каскада состоит в контроле пролиферации В- и Т-лимфоцитов и формировании устойчивого гуморального и клеточного иммунитета, защищающего от повторной инфекции [9, 10].

В зависимости от степени выраженности интоксикации, респираторных проявлений, наличия геморрагического синдрома и осложнений выделяют *легкую, среднетяжелую, тяжелую и гипертоксическую формы течения гриппа*. За счет токсикоза у пациентов появляются и прогрессируют менингеальный и энцефалитический синдромы, а также геморрагический синдром, вплоть до возникновения геморрагического отека легких, приводящего к летальному исходу. Наиболее тяжело грипп переносят пациенты из групп риска (с неблагоприятным преморбидным фоном) — лица с хроническими заболеваниями, врожденными или приобретенными иммунодефицитами.

Успешная диагностика осложненного и неосложненного гриппа, а также возможный прогноз тяжести его течения, имеют важное значение в выборе

тактики терапии. Один из подходов предложен в недавно опубликованной масштабной работе по проспективной оценке типа «ответа на возбудитель» и его ассоциации с тяжестью и длительностью заболевания у пациентов эпидемиологических сезонов 2009—2010 гг. и 2010—2011 гг. с верифицированным доминирующим штаммом пандемического вируса гриппа АН1N1pdm2009 (pH1N1). Для этого проводилось изучение РНК транскриптома цельной периферической крови, различных иммунологических медиаторов в сыворотке и носовых смывах, а также количественная оценка числа копий бактериальной 16SpРНК в мазках из зева пациентов и здоровых лиц [11]. По тяжести течения гриппа пациенты на момент госпитализации были разделены на три группы: тяжесть 1 — без дополнительного введения кислорода; тяжесть 2 — дача кислородной маски; тяжесть 3 — поддержание на ИВЛ.

Показано, что тяжесть 1—2 пациентов ассоциирована с доминированием «ответа на вирус» с активацией транскриптома ответа на ИФН I и II типов. В то же время у пациентов с гриппом тяжести 3 был выражен «ответ на бактерии» с преобладанием маркеров воспаления, клеточного стресса / апоптоза и активации нейтрофилов, независимо от обнаружения / отсутствия повышенной бактериальной обсемененности в образцах мазков из зева, что сопровождалось менее благоприятным течением, большей длительностью заболевания, а также «смазанным» «ответом на вирус» уже на ранних сроках заболевания.

Несмотря на известные ограничения в интерпретации полученных данных, тем не менее, можно полагать, что, вопреки имеющимся представлениям, более благоприятное течение гриппозной инфекции ассоциировано с ранней активацией «ответа на вирус» и усиленной экспрессией «генов-мишеней ИФН I типа», что может обуславливать применение препаратов рекомбинантных человеческих ИФН и их индукторов при легком и среднетяжелом течении гриппа [11, 12], и, возможно, других вирусных инфекциях, начиная с ранних сроков заболевания.

Следовательно, для лечения острых респираторных и герпесвирусных инфекцией (ГВИ) необходимо применение препаратов, оказывающих влияние как на вирус, так и на иммунитет. В комплексной терапии гриппа Минздрав России рекомендовал сочетанное использование специфических противогриппозных средств (ремантадин, озельтамивир / тамифлю и др.), либо препараты с прямым механизмом действия совместно с индукторами интерферонов — препаратов с бифункциональными свойствами, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью [6, 13]. Ингаляции занамивира / реленца могут вызывать бронхоспазм на фоне бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, БА). Разрабатываются новые препараты против гриппа в РФ (триазавирин) и за рубежом (перамивир, ланинамивир, флунет).

Применение препаратов с разными механизмами действия обеспечивает *синергидный эффект*, снижает риск формирования резистентных штаммов вирусов, развития осложнений. Указанная тактика способствует восстановлению эффективного иммун-

ного ответа, сокращению сроков выздоровления [2, 6, 10]. В ряде клинических испытаний подтверждена эффективность иммуномодуляторов в качестве вспомогательного лечения и предупреждения ОРВИ у взрослых и ЧБД, опубликованных в Кохрановском обзоре и других публикациях [3, 14, 15].

В клинической практике для терапии и профилактики гриппа, ОРВИ у детей и взрослых длительное время используется Гроприносин (Inosinpranobexum, «Гедеон Рихтер», Венгрия) с хорошим эффектом. Инозин пранобекс (ИП), как действующее вещество Гропринозина, состоит из соли пара-ацетамидобензойской кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанола и β -изомера инозина в соотношении 3:1, получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и таким образом усиливает его иммуностимулирующие свойства. Гроприносин — противовирусный препарат с иммуностимулирующим действием [16].

Механизм противовирусного действия ИП связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптерат синтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. ИП усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков (в частности, вирусов гриппа типа А, в том числе пандемического А(Н1N1), вируса парагриппа, энтеровирусов), повышает продукцию лимфоцитами интерферонов альфа и гамма, обладающих противовирусными свойствами [17, 18].

Биодоступность ИП высокая (более 90%), а полная элиминация его метаболита — мочевого кислоты — из организма происходит в течение 48 ч, следовательно, кумуляции его в организме не происходит. Поскольку ИП выделяется в форме мочевого кислоты, при длительном его применении целесообразно проверять уровень мочевого кислоты в сыворотке крови.

Способ применения и дозы. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг (можно ломать). Назначают перорально после еды через равные промежутки времени (8 или 6 часов) 3—4 раза в сутки. Для лечения гриппа и других ОРВИ взрослым назначают в сутки по 50 мг/кг массы тела (обычно по 2 таблетки 3 раза в день) в течение 5—14 дней. Поддерживающее лечение: по 2 таблетки 3 раза в сутки — 3 раза в неделю в течение 4 недель. Детям от 3 до 12 лет лечебная суточная доза 50 мг/кг массы тела, в среднем 1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в день в течение 5—7 дней. Возможны другие схемы использования Гропринозина [6, 16].

В сравнительном исследовании эффективности противовирусных препаратов (ацикловир, умифеновир, ИП, меглюминаакридонатацетат) у ЧБД (n=58) с подтвержденным герпес-вирусным инфицированием лучший результат был получен при лечении препаратом ИП (эффект отмечен в 77% случаев). В отношении других препаратов эффективность была значительно ниже: ацикловир — 50%, умифеновир — 33%, меглюминаакридонатацетат — 30%. При лечении смешанных ГВИ в настоящее время препаратом выбора считается ИП / Гроприносин [17].

В 2016 г. было опубликовано многоцентровое клинко-эпидемиологическое исследование ГОРИЗОНТ (Сравнительная оценка эффективности Гропринозина и общепринятой терапии у часто и длительно болеющих респираторно-вирусными заболеваниями пациентов). В проспективном сравнительном рандомизированном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании принимали участие 103 практикующих врача, 92 лечебных учреждения в 19 городах России. В исследование были включены 1047 пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными инфекциями с ОРВИ и / или герпес-вирусной инфекцией [19].

В 1-й группе пациенты получали Гроприносин в таблетках с риской по 500 мг по схеме 1 или 2 в зависимости от диагноза. Пациенты 2-й контрольной группы — разные противовирусные препараты — ацикловир, валацикловир, имидазолилэтанамид, умифеновир, римантадин). В основной группе эффективность лечения была выше 97,7%, в контрольной — 79,6% ($p < 0,05$) [19].

В подавляющем большинстве случаев терапия Гроприносином характеризовалась высокой безопасностью, нежелательные явления были отмечены у 0,4% пациентов основной группы и у 0,7% пациентов группы сравнения. Назначение Гропринозина позволило снизить частоту рецидивов респираторных и ГВИ в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой, избежать осложнений [6, 19].

Приводим пример из клинической практики.

Карта инфекционного больного. Фамилия: В-ва И. (жен), 16 лет. Заболела 03.02.18 г., госпитализирована в стационар — 05.02.18 г. Количество койко-дней: 20. Диагноз при поступлении: *грипп, пневмония?* Диагноз основной: грипп А/Н1N1 (клин., анамн., серол. 1:10/1:80) средне-тяжелая форма. Осложнения: внебольничная очагово-сливная пневмония в нижней доле левого легкого (клин., рент.).

Дневник клинического наблюдения (продолжительность симптомов, дни):

— повышенная температура тела — 12; слабость — 19, головная боль — 10, кашель с мокротой — 9, боли в грудной клетке — 5. Притупление перкуторного звука, влажные хрипы слева — 9, рентгенологические изменения в легких — 14. На фоне патогенетической терапии назначались антибиотики: последовательно оксациллин внутримышечно 1 г х 4 раза в день (2 дня); циплокс 0,5 х 2 раза в день (5 дней); Таваник (левофлоксацин, по 500 мг) внутривенно капельно 1 раз в день (6 дней).

Противовирусные, иммуномодулирующие средства: с 05.02. озельтамивир / тамифлю по 75 мг х 2 раза в день (5 дней). С 05.02. — Гроприносин по 1000 мг х 3 раза в день (масса тела 52 кг.) в течение 10 дней. Затем Гроприносин по 500 мг х 2 раза в день (иммунореабилитация 6 недель, терапия синдрома постлевирусной астении). Пациентка выписана с выздоровлением.

Таким образом, хорошая сочетаемость Гропринозина с основными лекарственными средствами обуславливает клиническую эффективность, что позволяет рекомендовать Гроприносин для монотера-

пии, а также в схемах комплексного лечения и профилактики (иммунореабилитация) респираторных вирусных инфекций и рецидивирующих ГВИ у взрослых и детей.

Наряду с клинической эффективностью (достоверное уменьшение частоты рецидивов ГВИ и ОРВИ) отмечается нормализация ИФН-статуса и показателей иммунограммы у пациентов с рецидивирующей ГВИ и ОРВИ различной этиологии, свидетельствующих об активации Th1-типа иммунного ответа: повышение содержания в периферической крови CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD16⁺ клеток, достоверное повышение значений коэффициента ИФН-γ / ИЛ-4.

1. Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А(H1N1) Калифорния («свиной грипп»). Клиника, диагностика, этиология. Методические рекомендации для врачей. СПб., 2009. 87 с.
2. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12(1). С. 136-140.
3. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцев И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017. № 4. С. 52-55.
4. Азаренок А.А., Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю. и др. Изменение активности тканевого активатора плазминогена клеток эндотелия вод воздействием вируса гриппа и его поверхностных белков // Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. № 1. С. 3-8.
5. Жилинская И.Н., Азаренок А.А. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57. № 2. С. 20-23.
6. Исаков В.А., Исаков Д.В., Стуколкина Н.Е. Возможности терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27(2). С. 14-21.
7. Соколов Д.И. и др. Сравнение цитокинов по способности влиять на уровень секреции интерлейкина-8 эндотелиальными клетками // Иммунология. 2002. Т. 23. № 1. С. 32-37.
8. Dinarello C.A., Mondawer L.L. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. A primer for clinicians. Second Ed. Amgen Inc., 2000. 190 p.
9. Steven M. et al. Anti-Inflammatory Cytokines // Chest. 2000. Vol. 117. P. 1162-1172.
10. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей // Фарматека. 2012. № 1. С. 10-13.
11. Dunning J. et al. Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in severe influenza // Nat Immunol. 2018 Jun. Vol. 19(6). P. 625-635. doi: 10.1038/s41590-018-0111-5. Epub 2018 May 18.
12. Tough D.F. Influenza's signature move // Nature Immunology. 2018. Vol. 19(6). P. 518-520. doi:10.1038/s41590-018-0115-1.
13. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / Под ред. акад. РАН А.Г. Чучалина, проф. Т.В. Сологуб. СПб., 2014. 190 с.
14. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006. Iss. 4. Art. № CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
15. Ieven M., Coenen S., Loens K. et al. Aetiology of Lower Respiratory Tract Infection in Adults in Primary Care: A prospective Study in 11 European Countries // Clin Microbiol Infect. 2018 Feb 12. pii: S1198-743X(18)30152-6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.004. [Epub ahead of print].

16. Isoprinosine / Newport Pharmaceuticals Ltd.
17. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов // Лечащий врач. 2011. № 3. С. 58-64.
18. Majewska A. et al. Interferon-α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro // Med Dosw Mikrobiol. 2016. Vol. 68(1). P. 64-71.
19. Латышева Т.В., Павлова К.С. Сравнительная оценка эффективности Гропринозина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 26(4). С. 36-40.

References

1. Belyaeva T.V., Isakov V.A., Rakhmanova A.G. i dr. Gripp A(H1N1) Kaliforniya ("svinoy gripp"). Klinika, diagnostika, ehtiologiya. Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachev [Influenza A H1N1 (California or "swine flu"). Clinical Signs, Diagnosis, Etiology: Methodological Guidelines]. Saint Petersburg, 2009. 87 p.
2. Isakov V.A., Belyaeva T.V., Afanas'eva O.I. Optimizatsiya protivovirusnoy terapii grippa u detey i vzroslykh [Improvement in influenza antiviral treatment of children and adults]. Voprosy sovremennoy pediatrii, 2013, vol. 12(1), pp. 136-140.
3. Savenkova M.S., Balakireva G.M., Rumyantseva I.G. Pokazaniya i opyt primeneniya inozina pranobeksa v pediatricheskoy praktike [Indications and usage of inosine pranobex in pediatrics]. Pediatriya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum), 2017, no. 4, pp. 52-55.
4. Azarenok A.A., Lyapina L.A., Obergan T.Yu. et al. Izmenenie aktivnosti tkanevogo aktivatora plazminogena kletok ehndoteliya vod vozdeystviem virusa grippa i ego poverkhnostnykh belkov [Alterations in the activity of plasma tissue plasminogen activator under the influence of the influenza virus and its surface proteins]. Tromboz, gemostaz i reologiya, 2014, no. 1, pp. 3-8.
5. Zhilinskaya I.N., Azarenok A.A. Reproduktsiya virusa grippa v kletkakh ehndoteliya krovenosnykh sosudov cheloveka [Influenza virus reproduction in the endothelial cells of human blood vessels]. Voprosy virusologii, 2012, vol. 57, no. 2, pp. 20-23.
6. Isakov V.A., Isakov D.V., Stukolkin N.E. Vozmozhnosti terapii respiratornykh infektsiy u chasto boleyushchikh patsientov [Options of treatment of respiratory infections in frequently ill patients]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya, 2018, vol. 27(2), pp. 14-21.
7. Sokolov D.I. et al. Sravnenie tsitokinov po sposobnosti vliyat' na uroven' sekretsii interleykina-8 ehndoteliyal'nymi kletkami [Comparison of cytokines by their ability to influence the level of production of interleukin-8 by endothelium cells]. Immunologiya, 2002, vol. 23, no. 1, pp. 32-37.
8. Dinarello C.A., Mondawer L.L. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. A primer for clinicians. Second Ed. Amgen Inc., 2000. 190 p.
9. Steven M. et al. Anti-Inflammatory Cytokines. Chest, 2000, vol. 117, pp. 1162-1172.
10. Karaulov A.V. Immunomodulyatory v profilaktike i lechenii respiratornykh infektsiy u detey [Immunomodulating drugs for treatment and prevention of respiratory infections in children]. Farmateka, 2012, no. 1, pp. 10-13.
11. Dunning J. et al. Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in severe influenza. Nat Immunol., 2018 June, vol. 19(6), pp. 625-635. doi: 10.1038/s41590-018-0111-5. Epub 2018 May 18.
12. Tough D.F. Influenza's signature move. Nature Immunology, 2018, vol. 19(6), pp. 518-520. doi:10.1038/s41590-018-0115-1.
13. Chuchalin A.G., Sologub T.V., eds, Gripp u vzroslykh: metodicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu, spetsificheskoy i nespetsificheskoy profilaktike [Influenza in adults: guidelines for the diagnosis, treatment, specific and nonspecific prevention]. Saint Petersburg, 2014. 190 p.
14. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa-Rosales F.J., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L. Immunostimulants for preventing

- respiratory tract infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006, iss. 4, art. no. CD004974. doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
15. Ieven M., Coenen S., Loens K. et al. Aetiology of Lower Respiratory Tract Infection in Adults in Primary Care: A prospective Study in 11 European Countries. Clin Microbiol Infect., 2018 Feb 12. pii: S1198-743X(18)30152-6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.004. [Epub ahead of print].
 16. Isoprinosine / Newport Pharmaceuticals Ltd.
 17. Savenkova M.S. Mnogolikaya ostraya respiratornaya infektsiya: ot osnovnykh vzbuditeley k vyboru preparatov [Multiple acute respiratory infections: from major pathogens to the choice of drugs]. Lechashchiy vrach, 2011, no. 3, pp. 58-64.
 18. Majewska A. et al. Interferon- α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro. Med Dosw Mikrobiol., 2016, vol. 68(1), pp. 64-71.
 19. Latysheva T.V., Pavlova K.S. Sravnitel'naya otsenka ehffektivnosti Groprinosina i obshcheprinyatoy terapii u patsientov, chasto i dlitel'no boleyushchikh respiratornymi virusnymi zabolevaniyami [Comparative evaluation of the effectiveness of Groprinosin and conventional therapy in patients who often have long-term respiratory viral diseases]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya, 2016, vol. 26(4), pp. 36-40.