

# Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций

Д.В. Исаков<sup>1,2</sup>, В.А. Исаков<sup>2</sup>, Е.А. Алексеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ “НИИ экспериментальной медицины” МЗ РФ, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова” МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Для корреспонденции:**  
В.А. Исаков, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова” МЗ РФ, Санкт-Петербург, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. issakov1945@yandex.ru

**Для цитирования:**  
Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций. Клин фармакол тер 2018;27(5):76-84. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84.

Вирусы гриппа и герпеса вызывают эпидемии и пандемии среди людей. Они поражают различные органы, могут персистировать в клетках нервной и иммунной систем, вызывая развитие вторичной иммунологической недостаточности. Развивается дисбаланс систем Т- и В-клеточного иммунитета, нарушается синтез эндогенных интерферонов. Инозин пранобекс (Гроприносин®) обладает доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В обзоре литературы обсуждается эффективность препарата в лечении и профилактике респираторных инфекций и герпеса у детей и взрослых.

**Ключевые слова.** Респираторные инфекции, грипп, герпес, Гроприносин®.

## Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по социальной значимости и ущербу здоровью населения и экономике страны находятся на первом месте среди болезней человека. Ежегодно в России гриппом и ОРВИ заболевают до 40 млн человек, а экономические потери достигают 100 млрд руб. в год [1]. На территории нашей страны циркулируют три вируса гриппа: А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), грипп В. В структуре других респираторных вирусов преобладают вирусы парагриппа, риносинтициальные (РС) вирусы и аденовирусы. Вирус гриппа А(Н1N1)pdm обладает пневмотропностью и нейровирулентностью и низкой иммуногенной активностью, что объясняет возможность тяжелого течения инфекции у лиц с сохранным иммунитетом, длительное персистирование вируса гриппа в клетках респираторного тракта и поражение нервной системы. При гриппе А(Н1N1)pdm описано поражение межреберных нервов, которое сопровождалось нарушением функции межреберных мышц, вызывавшим усугубление дыхательной недостаточности и нередко служившим причиной ранней интубации и искусственной вентиляции легких, а также смерти [2].

Более 250 различных РНК- и ДНК-содержащих вирусов вызывают ОРВИ, которые всегда сопровождаются воспалением различных отделов респираторного тракта и проявляются риносинуситом, фарингитом, ларингитом, трахеобронхитом, обострением бронхиальной астмы (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Нередко регистрируются вирусно-вирусные или вирусно-бактериальные ассоциации, которые могут привести к более выраженному угнетению местного и общего иммунитета и развитию бактериальных суперинфекций, в том числе внебольничной пневмонии, которые удлиняют течение заболевания и являются основной причиной инвалидизации и смерти больных [3,4].

Тяжесть течения гриппа прямо связана с его вирулентностью, которая обуславливает разнообразие клинических форм инфекции. Грипп характеризуется уникальным механизмом развития иммуносупрессии, обусловленной впервые описанной транскрипцией сегмента 3 вируса гриппа со второй открытой рамки считывания (“X-ORF”) [6]. Экспериментально показано, что первичная гриппозная инфекция усиливает колонизацию пневмококками носоглотки мышей и способствует их дальнейшему распространению в легкие [4].

Вирусы являются обязательными внутриклеточными генетическими инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток, поэтому патогенез вирусных инфекций следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях. Вместе с тем, инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в пределах того или иного органа или ткани, так как большинство вирусов обладают достаточно высокой органной или тканевой тропностью. В связи с этим развитие внутритканевых процессов при вирусных инфекциях определяется, с одной стороны, цитопатическим действием вируса на клетки данной ткани и органа, а с другой стороны,

реакцией внутритканевых и органных систем защиты. Понимание патогенеза вирусных инфекций важно для создания рациональных схем лечения, включающих сочетание противовирусной этиотропной химиотерапии, иммунотерапии и симптоматического лечения [7,10].

При тяжелых и осложненных формах гриппа и других ОРВИ отмечаются длительная транзиторная Т-клеточная иммуносупрессия, снижение функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, продукции эндогенных интерферонов, накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1,5,7]. Вирусы гриппа и герпеса оказывают супрессивное действие на клеточный иммунитет и систему интерферонов. Это во многом определяет возможность развития бактериальных осложнений, обострения хронических заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, затяжного течения инфекции и персистенции респираторных вирусов.

Доказано длительное бессимптомное персистирование вируса гриппа А в организме человека [3,8]. Использование нами (совместно с проф. А.А. Соминой) полимеразной цепной реакции и иммуноферментной тест-системы с моноклональными антителами IC6 к нуклеопротеиду вируса гриппа А позволило выявлять антигены сезонного вируса гриппа А(H1N1) в лейкоцитах крови и носовых секретах в течение от 3-х недель до 1,5-3 месяцев после перенесенного заболевания [9]. На основании этих данных можно сделать два важных вывода. Во-первых, больные острой гриппозной инфекцией эпидемиологически опасны не менее 2-3 недель. Во-вторых, результаты исследований обосновывают пересмотр нашей прежней тактики назначения ремантадина в первые 2-3 дня болезни. Считаем возможным использование у таких больных противогриппозных препаратов с прямым механизмом действия не только в первые дни, но и в период разгара заболевания (в более поздние сроки болезни) совместно с другими препаратами, обладающими противовирусной и иммуномодулирующей активностью, патогенетическими средствами [3]. Нередко, особенно при тяжелом гриппе, отмечаются лейкопения, лимфопения и нейтропения, наиболее выраженные в конце 1-й недели болезни.

Диагностика и прогнозирование тяжести течения гриппа и ОРВИ имеют важное значение для выбора тактики лечения больных. Интересный подход предложен в работе по проспективной оценке типа “ответа на возбудитель” и его ассоциации с тяжестью и длительностью заболевания у больных гриппом А H1N1pdm2009 (pH1N1) в период эпидемий 2009–2010 гг. и 2010–2011 гг. Авторы проводили изучение РНК транскрипта цельной периферической крови, различных иммунологических медиаторов в сыворотке крови и носовых смывах, а также количественную оценку числа копий бактериальной 16S рРНК в мазках из зева пациентов и здоровых людей [11]. По тяжести течения гриппа пациенты на момент госпитализации

были разделены на три группы: 1-я – без дополнительного введения кислорода; 2-я – кислородная маска; 3-я – ИВЛ. У пациентов первых двух групп наблюдали доминирование “ответа на вирус” с активацией транскриптома ответа на интерфероны (ИФН) I и II типов. В то же время у пациентов третьей группы был выражен “ответ на бактерии” с преобладанием маркеров воспаления, клеточного стресса/апоптоза и активации нейтрофилов, независимо от наличия или отсутствия повышенной бактериальной обсемененности в образцах мазков из зева, что сопровождалось менее благоприятным течением, большей длительностью заболевания, а также смазанным “ответом на вирус” на ранних сроках заболевания.

Полагаем, что более благоприятное течение гриппа ассоциировано с ранней активацией “ответа на вирус” и усиленной экспрессией генов-мишеней ИФН I типа, что может обосновывать применение препаратов рекомбинантных человеческих ИФН и их индукторов при легком и среднетяжелом течении гриппа [11,12]. Следовательно, для лечения ОРВИ и герпесвирусных инфекций (ГВИ) необходимо применение препаратов, оказывающих влияние как на вирус, так и на иммунитет. Минздрав России в комплексной терапии гриппа рекомендует сочетанное использование специфических противогриппозных средств (ремантадин, осельтамивир и др.) либо препаратов с прямым механизмом действия совместно с индукторами интерферонов – препаратами с противовирусной и иммуномодулирующей активностью [13,14]. Следует отметить, что ингаляции занамивира могут вызывать бронхоспазм на фоне бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, БА). В России и за рубежом разрабатываются новые препараты против гриппа [3,15].

Использование препаратов с разнонаправленным механизмом действия обеспечивает синергидный эффект, снижает риск развития осложнений и формирования резистентных штаммов вирусов. Такая тактика способствует восстановлению иммунного ответа, сокращению сроков болезни [7,14,16]. Эффективность иммуно модуляторов в лечении и профилактике ОРВИ у взрослых и часто болеющих детей подтверждена в ряде клинических исследований [17,18,19].

### Герпес

Наряду с гриппом и ОРВИ важной проблемой современного здравоохранения является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями (ГВИ). Это обусловлено широкой распространенностью герпесвирусов (ГВ) среди людей и способностью поражать различные органы и системы человека, что позволяет рассматривать ГВИ как системное заболевание. ГВ могут вызывать латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции.

Семейство *Herpesviridae* включает 8 антигенных серотипов ДНК содержащих вирусов, вызывающих заболевания у людей. В 2012 г. 3,7 (67%) из 6 млрд населения Земли перенесли простой герпес с поражением различ-

ных органов [20]. ВОЗ объявила о пандемии ГВИ в мире, что подчеркивает медико-социальное значение проблемы [21]. ГВИ являются одной из СПИД-индикаторных инфекций [10,22]. Ухудшение экологии и социального положения людей, миграция населения и, как следствие этого, угнетение защитных сил организма способствовали существенному увеличению числа больных герпесом в России. Считают, что на территории России и СНГ различными формами ГВИ ежегодно страдают около 20 млн человек. Рецидивы герпеса встречаются у 2-15% больных, в том числе у 50% онкологических больных и пациентов старше 50 лет и 100% пациентов со СПИДом [23,24]. Анализ заболеваемости ГВИ в России и наши расчеты показывают, что в Санкт-Петербурге на 5 млн жителей у 15% взрослого населения (до 370000 человек) имеется герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек. Генитальный герпес (ГГ) встречается у 230000 взрослого населения, заболевания нервной системы, обусловленные ГВ, — у 20000-23000, офтальмогерпес — у 8000. При этом в 14-30% случаев длительно сохраняются остаточные явления (вплоть до инвалидизации), а летальность достигает 5-70% в зависимости от клинической формы поражения ЦНС. Герпетические и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения [10,25].

Рецидивирующий ГГ развивается у сексуально активных людей молодого и среднего возраста, чаще в группах риска, в том числе у проституток, гомосексуалистов, а также лиц, имеющих многочисленных и случайных половых партнеров [26,27]. При ГГ рецидивы заболевания возникают в 50-75% случаев, что значительно выше частоты обострения при экстрагенитальной локализации инфекции. По нашим данным, ГГ в 76% случаев был обусловлен вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ)-2 и в 24% — ВПГ-1, причем моноинфекция, вызванная ГВ, наблюдалась лишь у 24-27% больных [10,28].

В Москве за последние годы заболеваемость ГГ увеличилась в 6 раз, а в Московской области — в 2 раза, причем в 30% случаев причиной его был ВПГ-1, который, в отличие от ВПГ-2, вызывает стертое течение инфекции [26,29]. Важно отметить, что бессимптомное (субклиническое) течение ГВИ представляет угрозу инфицирования полового партнера. В процессе репликации ВПГ может инфицировать половые клетки и нарушать сперматогенез, что в конечном счете проявляется нарушением генетического аппарата гамет. Не исключено также встраивание вирусной ДНК в геном гамет [23,30].

Большое значение имеют нейрогенный и гематогенный пути распространения ВПГ. ГВ не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний (или вторичной иммунологической недостаточности), поддерживающих длительное персистирование вируса. При

нарушении иммунного статуса ГВИ развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Таким образом, возникает своеобразный “порочный круг” [10,31].

Доказано, что при рецидивирующей ГВИ, обусловленной ВПГ-1/2, снижены общее число CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток и иммунорегуляторный индекс, угнетена активность ЕК-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность, а также способность лимфоцитов к синтезу эндогенных ИФН- $\alpha/\beta$  и ИФН- $\gamma$ . Т-клетки, в том числе Т-клетки-памяти, ЕК-клетки и цитотоксические лимфоциты — основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы приобрели механизмы, позволяющие избегать распознавания их антигенами эффекторными клетками либо модулировать активность последних [10,32]. В фазе рецидива герпеса показано усиление окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и снижение содержания катионных белков, свидетельствующее об их активном вовлечении в защитные реакции организма [24,33,34].

В 2006-2008 гг. в РФ заболеваемость ветряной оспой у детей составила 58-28 на 100 тыс. детского населения [35]. По данным годовой статистики за 2010 г. можно говорить об эпидемии ветряной оспы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: в Санкт-Петербурге заболеваемость среди детей до 14 лет составила 4709,7, в Ленинградской области среди детей до 17 лет — 3551,0 на 100 тыс. детей соответствующего возраста [35]. При ветряной оспе у детей в 27,5% случаев развиваются неврологические осложнения, среди которых 2,3% связано с поражением периферической, а 97,7% — центральной нервной системы (доля энцефалита достигает 70,5%). Ветряная оспа у детей протекает с системным дисбалансом иммунной системы со значительной продукцией как провоспалительных (интерлейкин [ИЛ]-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ , ИЛ-8), так и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов [36]. Ко-факторами формирования постгерпетической невралгии могут быть пожилой возраст (старше 60 лет), тяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области головы, наличие сопутствующих заболеваний, наличие ДНК вируса ветряной оспы в крови на 4-й неделе болезни, снижение уровней sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза по сравнению с контрольными показателями [37].

В настоящее время вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) — один из самых распространенных ГВ у населения всего земного шара. ВЭБ представляет собой лимфотропный ДНС-содержащий вирус человека, особенностью которого является способность вызывать не гибель клеток, в которых происходит его репродукция, а, напротив, их патологическую пролиферацию. Обладает тропизмом к В-лимфоцитам и способен к длительному персистированию в них. ВЭБ может вызывать острую, или литическую (инфекционный мононуклеоз, гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с ВЭБ, синдром Джанотти-Крости), и непродуктивную (латентную) инфекцию. В

сыворотке крови взрослых больных инфекционным мононуклеозом, обусловленным ВЭБ [38]:

- повышается содержание провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1  $\alpha$  (в 1,7 раза), ИЛ-1  $\beta$  (в 1,6 раза), и ИФН-  $\gamma$  (в 4,3 раза), при этом установлена умеренная прямая корреляционная связь уровней ИЛ-1 $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ;
- увеличивается относительное и абсолютное количество CD3<sup>+</sup>-клеток за счет роста числа CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, снижается количество CD4<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>- и CD19<sup>+</sup>-клеток, включая CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81<sup>+</sup>- и CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>CD81-лимфоциты, при увеличении плотности рецепторов CD19, CD21 и CD81 в экспрессирующих их субпопуляциях В-клеток;
- снижается активность кислой фосфатазы лимфоцитов на 19,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров; установлена выраженная обратная корреляционная связь между активностью кислой фосфатазы лимфоцитов и относительным количеством CD19<sup>+</sup>-клеток [38].

Подробно молекулярные аспекты патогенеза ВЭБ-инфекции изложены ранее [39].

Таким образом, при ГВИ угнетены и разбалансированы системы Т- и В-клеточного иммунитета. Вместе с тем, наблюдается функциональная неполноценность системы неспецифической резистентности организма. Выявленные нарушения в иммунном гомеостазе регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя длительное персистирование в организме человека и рецидивирующее течение болезни. Вышеизложенные обстоятельства должны учитываться практическими врачами при лечении больных рецидивирующими ГВИ [10,23,34,40].

### Перспективы лечения гриппа и герпеса

В лечении среднетяжелого и осложненного гриппа А(H1N1)рdm Минздрав России рекомендует сочетанное использование специфических противогриппозных средств либо препаратов с прямым механизмом действия совместно с индукторами интерферонов. Такой подход обеспечивает синергидный эффект, снижает риск формирования резистентных штаммов вирусов, развития осложнений. При этом восстанавливается эффективный иммунный ответ, сокращаются сроки выздоровления при остром заболевании и быстрее наступает клинико-иммунологическая ремиссия при хроническом его течении. В лечении гриппа и других ОРВИ и герпеса обосновано использование иммуномодуляторов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью [1,13,41,42], которые могут ускорить разрешение воспалительного процесса, ограничить избыточную активацию Т-клеток и/или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например, с Th-2 на Th-1 тип иммунного ответа у детей и лиц с аллергическими заболеваниями, что является оптимальным для выздоровления [43,44].

Считаем важной инициативу ВОЗ по борьбе с ОРВИ (BRaVe) [45], в которой указано, что “*существующие фармакологические вмешательства представлены в основном вакцинами и противовирусными препаратами против гриппа*”. Поэтому необходимо “*расширение вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и/или безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций*”. Для реализации инициативы ВОЗ в отношении гриппа возможно применение стратегии “*repurposing/host-directed therapy*” (перенаправление поиска/терапия через метаболизм хозяина), которая предполагает использование одобренных по иным показаниям лицензированных препаратов, способных влиять на узловые белки клеток человека, особенно важных для реализации жизненного цикла вируса [45].

Определенные трудности связаны с лечением больных рецидивирующими ГВИ. Мы придаем большое значение подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению. Клинический опыт применения противогерпетических химиопрепаратов (ацикловира, валацикловира, фамцикловира) показал, что, быстро купируя острые проявления инфекции, они не снижают частоту и тяжесть рецидивов герпеса. Поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать иммунобиологические препараты (ИФН, индукторы ИФН, вакцины), способствующие коррекции иммунологического статуса больного, а также патогенетические средства, облегчающие состояние пациента [28,46,47,48]. Таким образом, больные с рецидивирующими ГВИ требуют лечения в остром (рецидив) и межрецидивном (ремиссия) периодах болезни. Изложенные выше общие принципы терапии предопределяют комплексный системный подход к лечению больных РГИ, объединенный в 4 взаимосвязанных между собой этапа [10,28]. Лечение мы проводим под тщательным клинико-иммунологическим контролем, подбирая индивидуальную терапию больному.

Иммуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммуностимулирующей активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) [23,34]. Показанием для назначения иммуномодуляторов является наличие клинических признаков иммунной недостаточности (хронический инфекционно-воспалительный процесс, отсутствие эффекта от стандартной фармакотерапии). Иммуномодуляторы часто назначают вместе с этиотропной терапией, например, у часто и длительно болеющих пациентов. Иммуномодуляторы в этих случаях применяют с целью предупреждения развития постинфекционных осложнений. Назначение иммуномодуляторов предпочтительно больным, которые находятся в пролиферативной фазе иммунного ответа, либо по указанным выше показаниям [49,50].

Гроприносин® (инозин пранобекс компании “Гедеон Рихтер”) – иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью, который представляет собой

**ТАБЛИЦА 1. Схема терапии инозином пранобексом 500 мг часто и длительно болеющих ОРВИ и гриппом взрослых и детей**

Период	Режим приема	Суточная доза	Курс терапии	Рекомендуемая форма выпуска
Взрослые				
Острый	2 табл. 3 раза в день	3 г	5-14 дней, до исчезновения симптомов	5 дней – №30, 6-14 дней – №50
Поддерживающий	1 табл. 2 раза в день	1 г	5-10 дней, перерыв 8 дней, 2-3 курса	5 дней – №30, 6-10 дней – №50
Дети				
Острый	50 мг/кг/сут в 3 приема	50 мг/кг	5-14 дней, до исчезновения симптомов	5 дней – №20, 6-10 дней – №30
Поддерживающий	1 табл. 1 раз в день	500 мг	5-10 дней, перерыв 8 дней, 2-3 курса	5 дней – №20, 6-10 дней – №30

комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном и зарегистрирован в странах Европы и Российской Федерации. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов [51,52,53]. Инозин пранобекс сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (гриппа А и В, парагриппа, риновирусов и аденовирусов, вирусов простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза). Выпускается в таблетках по 500 мг, которые назначают после еды 3-4 раза в сутки.

В зараженной вирусом клетке инозин пранобекс связывается с рибосомами и вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, а сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов повышается. Иными словами, инозин пранобекс обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активизирует противовирусный иммунитет. Иммуномодулирующий эффект при применении Гроприносина® проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН-α и усилением гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита отмечается тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация ЕК-клеток и фагоцитоза [20,52,53].

Доказана высокая безопасность Гроприносина®. Он не обладает антигенностью, не вызывает передозировку и гиперстимуляцию иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ). Препарат не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии. Совместим с антибиотиками, ИФН и другими лекарственными препаратами. Поэтому назначение Гроприносина® возможно без каких-либо специальных иммунологических исследований. Его можно включать в схему лечения, основываясь на клинической симптоматике и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3-х лет).

Гроприносин® показан для лечения вирусных инфек-

ций у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой:

- заболевания, вызванные ГВ, в том числе ВПГ-1, ВПГ-2, ветряной оспы-опоясывающего герпеса, ВЭБ, цитомегаловирусом, а также вирусами кори, паротита;
- вирусный бронхит;
- заболевания, вызванные вирусами папилломы человека;
- подострый склерозирующий панэнцефалит;
- хронические инфекционные заболевания дыхательной и мочевыделительной систем; профилактика инфекций при стрессовых ситуациях; период реконвалесценции у послеоперационных больных и лиц, перенесших тяжелые заболевания; иммунодефицитные состояния.

Противопоказан при подагре, мочекаменной болезни, аритмии, гиперчувствительности к препарату, во время беременности и кормления грудью (безопасность применения не установлена).

*Инозин пранобекс в лечении гриппа и ОРВИ.* У взрослых применяют в дозе 50 мг/кг/сут (обычно по 1 г 3 раза в день) в течение 5-14 дней, для поддерживающего лечения – по 1 г 3 раза в сутки 3 раза в неделю в течение 4 недель. У детей в возрасте от 3 до 12 лет лечебная суточная доза составляет 50 мг/кг (в среднем 1 г на 10 кг массы тела 3 раза в день) в течение 5-7 дней. Возможны другие схемы использования Гроприносина® [14,54]. Схемы терапии инозином пранобексом часто и длительно болеющих ОРВИ и гриппом взрослых и детей представлены в табл. 1.

В сравнительном исследовании у 58 часто болеющих детей с подтвержденной ГВИ инозин пранобекс по эффективности (77%) превосходил ацикловир (50%), умифеновир (33%) и меглюмина акридонацетат (30%). При лечении смешанных ГВИ в настоящее время препаратом выбора считают инозин пранобекс [55]. В проспективном сравнительном рандомизированном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании ГОРИЗОНТ принимали участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений в 19 городах России. В исследование были включены 1047 пациентов, часто и длительно болеющих ОРВИ и/или ГВИ, у которых сравнивали эффективность Гроприносина® и общепринятой терапии [56]. Пациенты основной группы получали Гроприносин® в таблетках по 500 мг (схемы выбирали с учетом диагноза), контрольной – разные противовирусные препараты, в том числе ацикловир, валакцикловир, имидазолил этанамид, умифеновир,

ремантадин. В основной группе эффективность лечения была выше (97,7%), чем в контрольной (79,6%,  $p < 0,05$ ) [56]. У большинства больных терапия Гроприносином® характеризовалась высокой безопасностью. Нежелательные явления были отмечены лишь у 0,4% пациентов основной группы и у 0,7% пациентов группы сравнения. Назначение Гроприносина® позволило снизить частоту рецидивов респираторных инфекций и ГВИ в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой, а также избежать осложнений [14,56].

ОРВИ в некоторых случаях могут оказать существенное негативное влияние на состояние здоровья ребенка. Нарушения механизмов элиминации вирусных агентов, которые проявляются удлинением продолжительности заболевания и риском осложненного течения, требуют медикаментозной коррекции. Препаратом выбора в данной ситуации считают инозин пранобекс, который индуцирует макрофаги, ЕК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, определяющие элиминацию вирусов, активизирует Th1-опосредованный иммунный ответ и оказывает ингибирующее действие на процесс репликации ДНК- и РНК-вирусов [57]. В клиническом исследовании у 70 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет с ОРВИ инозин пранобекс достоверно сокращал продолжительность симптомов интоксикации (лихорадка, вялости, гипертермии, снижения аппетита) и катарального синдрома (гиперемии слизистой оболочки глотки, кашля) [58]. Лечение инозином пранобексом сопровождалось более быстрым исчезновением проявлений ОРВИ и сокращением продолжительности стационарного лечения больных на двое суток. Назначение инозина пранобекса при ОРВИ, особенно при риске затяжного течения, способствует более быстрому выздоровлению и снижению вероятности возникновения бактериальных осложнений, а также предупреждает развитие последующих респираторных инфекций.

*Гроприносин® в лечении и профилактике рецидивов герпеса.* Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов убедительно доказана высокая эффективность и безопасность инозина пранобекса в лечении и иммунореабилитации больных с рецидивирующим герпесом и папилломавирусными урогенитальными инфекциями [10,47,53,59-62]. При назначении Гроприносина® происходит быстрое купирование клинических проявлений герпеса (зуда, воспаления и отека), достоверно уменьшается количество рецидивов и частота выделения ВПГ, устраняются иммунные нарушения, вызванные вирусной инфекцией, и «скрытые» иммунодефицитные состояния [59,61]. Инозин пранобекс, в отличие от других иммуномодуляторов, имеет наиболее высокий уровень доказательности исследований (уровень А) [53,60,61]. Препарат обладает определенными преимуществами по сравнению с интерферонами и их индукторами, полиоксидонием. Показано качество иммуномодуляции со стимуляцией преимущественно клеточного иммунитета. Инозин пранобекс (Гроприносин®) не обладает

антигенностью и не вызывает аутоиммунных реакций.

Для купирования рецидива герпеса необходимо в самом начале обострения с учетом его тяжести назначать максимальную дозу препарата (3-4 г/сут в 3-4 приема взрослым), а не ограничиваться малыми дозами. Лечение продолжают до исчезновения высыпаний на коже (обычно 5-7 дней), а затем еще в течение 2 дней, т.е. в целом 7-9 дней. Для постоянного супрессивного лечения Гроприносин® применяют в дозе 3-4 г/сут в 3-4 приема в течение 5-7 дней, а затем по 1 г/сут (в один прием в первой половине дня). При тяжелом течении инфекции длительность поддерживающей терапии составляет 6-12 мес, при среднетяжелой – 3 мес, при легкой – 1 мес. Если во время приема иммуномодулирующей дозы возникает очередной рецидив ГВИ, пациенту вновь назначают максимальную дозу препарата.

При лечении инфекции, вызванной ВПГ, для достижения максимального эффекта следует придерживаться двух основных правил:

- раннее назначение инозина пранобекса, желательно в продромальной фазе заболевания (в течение 24 ч после появления первых герпетических высыпаний);
- регулярный прием препарата 3-4 раза в сутки, учитывая короткий период полувыведения действующего вещества.

П.С. Русакевич и соавт. [61] обследовали (кольпоскопия, гистологическое исследование, иммунограмма и др.) 232 женщины в возрасте  $30,1 \pm 8,8$  года с различной патологией шейки матки. У 121 из них выявили инфекцию, вызванную ВПГ или вирусом папилломы человека. Эти пациентки составили основную группу и дополнительно получали иммуномодулирующую терапию Гроприносином®. В контрольную группу вошли 30 пациенток с идентичной патологией шейки матки, которым назначали иммуномодулирующую терапию. В период ремиссии рецидивирующего ГГ назначали супрессивную терапию Гроприносином® по 1 г/сут в один прием на протяжении от 2 до 6-12 месяцев с обязательным удалением очага на шейке матки путем радиоволновой абляции/эксцизии. В отдельных случаях при наличии активности герпетической инфекции препарат применяли по 1 г 3 раза в день в течение 5-7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами. Суммарная эффективность этапной терапии с использованием в качестве иммуномодулятора Гроприносина® составила  $97,2 \pm 1,6\%$  при ВПГ-инфекции,  $83,8 \pm 3,4\%$  – при инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и  $78,2 \pm 1,6\%$  – при сочетанных вирусных поражениях цервикса [61].

В исследовании М.Ю. Елисеевой и соавт. [60] показаны широкое распространение ГВ и рецидивирующее течение ГГ, сопровождавшегося психологическим дискомфортом и снижением качества жизни пациентов. Противовирусные препараты не обеспечивают элиминацию вируса, не действуют на ГВ в латентной стадии болезни, а при длительном их применении возможно формирование устойчивости штаммов вирусов к препаратам и подавление неспецифической (врожденной)

резистентности организма. Инозин пранобекс вызывает секрецию ИФН- $\alpha$  и стимулирует естественные механизмы иммунной защиты организма с восстановлением количества и активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ЕК-клеток и макрофагов, что обосновывает его применение для противорецидивной терапии ГВИ.

Мы также имеем положительный опыт использования Гропринозина® в сочетании с ацикловиром для купирования рецидивов ГГ [10]. Под наблюдением находились 55 женщин в возрасте 18-50 лет, у которых частота рецидивов ГГ составляла 4-5 в год. 35 женщин основной группы получали ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в сочетании с Гропринозином® по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 10-12 дней, а 20 пациенток контрольной группы – только ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. На фоне сочетанной терапии продолжительность вирусывыделения и рецидива были достоверно короче, а сроки ремиссии – более продолжительными (5,2 мес и 1,7 мес в основной и контрольной группах, соответственно). Одновременно с клиническим улучшением достоверно повышались число CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, синтез ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . В наших исследованиях показана высокая эффективность Гропринозина® в лечении рецидивирующего ГГ и ВЭБ-инфекции и иммунореабилитации таких больных [10].

Доказана противовирусная активность инозина пранобекса в отношении ВПГ, цитомегаловируса, ВЭБ [14,63,64]. Важно отметить, что наличие длительных периодов немотивированной слабости, повышение температуры тела, увеличение двух и более групп лимфатических узлов, дискомфорт в зеве служат показанием для обследования взрослых и детей на цитомегаловирус, ВЭБ и вирус герпеса человека 6 типа [10,14,63,65]. Косвенными признаками активности ГВИ являются относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

Терапевтический эффект инозина пранобекса и ацикловира был изучен у 352 больных ветряной оспой и 284 пациентов опоясывающим герпесом [66]. Пациенты были распределены на 4 группы: 1) только паллиативное лечение; 2) паллиативное лечение + инозин пранобекс; 3) паллиативное лечение + ацикловир; 4) паллиативное лечение + инозин пранобекс + ацикловир. Комбинированная терапия инозина пранобексом и ацикловиром по эффективности превосходила монотерапию обоими препаратами. Авторы рекомендовали применять ацикловир при тяжелых формах ветряной оспы и герпеса зостер, сочетая его с инозином пранобексом и пассивной иммунотерапией на ранней стадии заболевания [66].

Мы наблюдали 80 больных в возрасте от 19 до 60 лет с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, в том числе острым и обострением хронического риносинусита (у 24), хроническим (де)компенсированным тонзиллитом (у 36) и хроническим фарингитом (у 20) [10]. Частота рецидивов составляла 4-8 раз в год, а длительность каждого рецидива – до 2-3 недель. С помощью полимеразной цепной реакции в реальном

времени в крови, слюне или мазке из ротоглотки у 70% пациентов выявили ВЭБ, у 40% – вирус герпеса человека 6 типа в сочетании со стрептококком группы А, что позволило диагностировать вирусно-бактериальную инфекцию. При наличии признаков острого или обострения хронического ринотонзиллофарингита назначали антибиотики и симптоматическую терапию на 5-6 дней. В последующем проводили лечение Гропринозином® по 1 г 3 раза в день и человеческим рекомбинантным интерфероном  $\alpha$ -2b по 1 млн МЕ (одна ампула) 2 раза в течение 10-14 дней, а затем иммунореабилитацию Гропринозином® в виде двух 30-дневных курсов по 0,5 г 2 раза в день с 7-8-дневным перерывом. На фоне комплексной терапии отмечены более быстрая положительная клиническая динамика, достоверное повышение показателей неспецифической резистентности организма (число CD4<sup>+</sup> Т-клеток, ЕК-клеток, синтез эндогенных ИФН). После завершения терапии наблюдалось значительное снижение частоты определения ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа ( $p < 0,05$ ). В течение года частота рецидивов инфекционного мононуклеоза в данной группе больных уменьшилась в 3 раза, рецидивы болезни протекали легче и были короче. В наших исследованиях доказана высокая лечебно-профилактическая эффективность Гропринозина® в лечении инфекционного мононуклеоза и иммунореабилитации этих больных.

### Заключение

Доказана высокая эффективность Гропринозина® (инозин пранобекс) в лечении и профилактике повторных ОРВИ, снижении частоты рецидивов ГВИ и ОРВИ в 2,5–3 раза и более у 85% пациентов [10,14]. Применение Гропринозина® сопровождалось быстрой локализацией очагов инфекции, уменьшением основных симптомов заболевания, снижением риска развития осложнений. Одновременно отмечались нормализация показателей иммунограммы (клеточные реакции, фагоцитоз) и восстановление синтеза эндогенных интерферонов, что предполагает активацию Th1-типа иммунного ответа. Это доказывает, что Гропринозин® является эффективным иммуномодулятором с противовирусной активностью. Препарат хорошо переносится при длительном приеме и может применяться в сочетании с другими лекарственными средствами. Гропринозин® рекомендуется назначать для монотерапии или комбинированной терапии и профилактики (иммунореабилитации) респираторных вирусных инфекций и рецидивирующих ГВИ у детей и взрослых.

### Конфликт интереса: нет.

1. Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А(H1N1) Калифорния ("свиной грипп"). Клиника, диагностика, этиология. СПб, 2009 [Belyaeva TV, Isakov VA, Rakhmanova AG, et al. Influenza A(H1N1) California (swine influenza). Clinical picture, diagnosis, etiology. St-Petersburg: 2009 (In Russ.)].
2. Говорин А.Н. Клинические и некоторые патогенетические аспекты поражения нервной системы при гриппе А/Н1N1/09. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Иркутск, 2012, 21с. [Govorin A.N. Clinical and pathogenetic aspects of nervous system injury during influenza A/H1N1/09. Irkutsk, 2012; 21. (In Russ.)].
3. Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения). Автореф. дис. доктора мед. наук. СПб; 1996.-46 с [Isakov VA. Severe

- influenza (clinical picture and stepwise treatment). St-Petersburg, 1996; 46. (In Russ.).
4. Siegel SJ, Roche AM, Weiser JN. Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell Host Microbe* 2014;16(1):55-67.
  5. Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Цыбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. СПб.: ИнформМед; 2010 [Osidak LV, Drinevskiy VP, Tsybalova LM, et al. Acute respiratory infections in children and adolescents: Practical guide for doctors. St-Petersburg, InformMed; 2010 (In Russ.).]
  6. Jagger B, Wise H, Kash JC et al. An overlapping protein-coding region in influenza A virus segment 3 modulates the host response. *Science* 2012;337:199-204.
  7. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии 2013;12(1):136-40 [Isakov VA, Belyaeva TV, Afanas'eva OI. Optimized antiviral influenza therapy in children and adults. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2013;12(1):136-40 (In Russ.).]
  8. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. М, Медицина, 1988, 250 с [Zuev VA. Slow virus infections in human and animals. Moscow, 1988: 250 p. (In Russ.).]
  9. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармус Принт; 1998 [Gushchin IS. Allergic inflammation and its pharmacological control. Moscow, Farmus Print; 1998 (In Russ.).]
  10. Исаков В.А., Архипов Г.С., Исаков Д.В. Патогенез и клинические особенности респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Материалы конференции. Великий Новгород, 2014:92-100 [Isakov VA, Arkhipov GS, Isakov DV. Pathogenesis and clinical features of respiratory infections in frequently ill patients. Relevant issues in contemporary infectious diseases: conference proceedings Velikiy Novgorod, 2014;92-100 (In Russ.).]
  11. Dunning J, Blankley S, Hoang LT, et al. Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in severe influenza. *Nature Immunol* 2018;19(6):625-35.
  12. Tough DF. Influenza's signature move. *Nature Immunol* 2018;19(6):518-20.
  13. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под ред А.Г.Чучалина, Т.В.Сологуб. СПб, 2014, 190 с. [Influenza in adults: recommendations on diagnosis, treatment, specific and non-specific prevention. Chuchalin AG, Sologub TV (eds). St-Petersburg, 2014;190 p. (In Russ.).]
  14. Исаков В.А., Исаков Д.В., Стуколкина Н.Е. Возможности терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Клин фармакол тер 2018;27(2):14-21 [Isakov VA, Isakov DV, Stukolkina NE. Opportunities in treatment of respiratory infections in frequently ill patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2018;27(2):14-21 (In Russ.).]
  15. Волощук Л.В. Оценка эффективности включения цитокинодержущих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний. Автореф. канд. мед наук. СПб, 2012, 21 с. [Voloshchuk LV. Efficacy of cytokine-containing preparations in treatment of influenza and influenza-like illness. St-Petersburg, 2012; 21. (In Russ.).]
  16. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Фарматека 2012;1:10-3 [Karaulov AV. Immuno-modulators in prevention and treatment of respiratory infections in childhood. *Farmateka* 2012;1:10-3. (In Russ.).]
  17. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Consilium Medicum (педиатрия)* 2017;4:52-5 [Savenkova MS, Balakireva GM, Rumyantseva IG. Indications and experience of using inosine pranobex in pediatric practice. *Consilium Medicum (Pediatriya)* 2017;4:52-5 (In Russ.).]
  18. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004974.
  19. 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.
  20. Looker K, Magaret A, May M, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One* 2015;10(10):e0140765.
  21. World Health Organization (WHO) (2004). Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services. Geneva: WHO. <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>.
  22. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. СПб, 2009, 59 с. [Stepanova EV. Herpes virus induced diseases and HIV-infection. St-Petersburg, 2009, 59. (In Russ.).]
  23. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Герпес. Баку, 2013, 352 с. [Barinskiy IF, Makhmudov FR. Herpes infection. Baku, 2013; 352 p. (In Russ.).]
  24. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. СПб, 1999, 205 с. [Isakov VA, Borisova VV, Isakov DV. Pathogenesis and laboratory diagnostics of herpes infection. St-Petersburg, 1999; 205 p (In Russ.).]
  25. Исаков В.А., Ермоленко Д.К. Герпесвирусные инфекции человека. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. СПб, 2011, 272-321 [Isakov VA, Ermolenko DK. Human herpesvirus infections. In: *Rukovodstvo po infektsionnyim boleznyam*. St-Petersburg, 2011, 272-321. (In Russ.).]
  26. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. М., 2009, 208 с. [Molochkov VA, Semenova TB, Kiselev VI, et al. Genital viral infections. M., 2009; 208 p. (In Russ.).]
  27. Сафронова М.М. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий. Автореф. доктора мед. наук. дисс. СПб., 2003, 40 с. [Saffronova MM. Importance of herpesvirus infection in lower genital tract pathology. St-Petersburg, 2003; 40 (In Russ.).]
  28. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. *Терапевтический архив* 2011;11:44-7. [Isakov VA, Ermolenko DK, Isakov DV. Perspectives in treatment and prevention of herpes simplex virus infection with recurrent course. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011;11:44-7 (In Russ.).]
  29. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Дифференцированная тактика ведения больных с генитальным герпесом. *Consilium medicum (Гинекология)* 2005;7(3):1-11 [Marchenko LA, Lushkova IP. Treatment of patients with genital herpes infection. *Consilium medicum (Ginekologiya)* 2005;7(3):1-11. (In Russ.).]
  30. Исаков В.А., Разнатовский И.М., Чайцев В.Г., Ястребов В.В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. СПб, Сатис, 2000, 185 с. [Isakov VA, Raznatovskiy IM, Chaytsev VG, et al. Skin lymphoma. Urogenital herpesvirus infection. St-Petersburg, Satis, 2000; 185 p. (In Russ.).]
  31. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. СПб., 2005. [Fedotov V, Rybalkin S, Romantsov M. Essays on immunocorrection in dermatovenerology. St-Petersburg, 2005 (In Russ.).]
  32. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C, et al. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing. *J Virol*. 2010 Dec 22. [Epub ahead of print].
  33. Бряжжикова Т.С., Исаков В.А., Юрлова Т.И. и др. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру. *Вестник РАМН* 1995;9:12-5 [Bryazhnikova TS, Isakov VA, Yurlova TI, et al. A varying acyclovir-sensitivity of herpes simplex virus isolates at distinct time points *Vestnik RAMN*. 1995;9:12-5 (In Russ.).]
  34. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М, 2005 [Ershov FI, Kiselev OI. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). M, 2005 (In Russ.).]
  35. Информационный сборник. М.: 2011, 124 p. [Information collection M., 2011; 124 p. (In Russ.).]
  36. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. Автореф. дис канд. мед. наук. СПб; 2013, 23 с. [Skripchenko EYu. Neurological complications and their prognosis during chicken pox in children. St-Petersburg; 2013; 23 p. (In Russ.).]
  37. Свинцова Т.А. Изучение иммунного ответа у больных опоясывающим герпесом и ВЭБ-инфекционным мононуклеозом и его значение в прогнозировании течения заболевания. Автореф. дис канд. мед. наук. СПб; 2013, 23 с. [Svintsova TA. Immune response in patients with herpes zoster and EBV-caused infectious mononucleosis and its significance in predicting disease course. St-Petersburg; 2013; 23 p. (In Russ.).]
  38. Триско А.А. Оптимизация диагностических и прогностических критериев инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у взрослых. Автореф. дисканд. мед. наук. Краснодар; 2017, 24 с. [Trisko AA. Optimizing diagnostic and prognostic criteria of EBV-caused infectious mononucleosis in adults. *Krasnodar*; 2017; 24 p. (In Russ.).]
  39. Исаков Д.В., Исаков В.А. Современные аспекты эпидемиологии и патогенеза ВЭБ-мононуклеоза. В кн.: Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации/корь, ВЭБ-мононуклеоз/в практике педиатра. СПб, 2016, 527 с. [Isakov DV, Isakov VA. Contemporary understanding of epidemiology and pathogenesis in EBV-mono-nucleosis. In: Timchenko VN, Khmilievskaya SA. *Bolezni tsivilizatsii/ko'r, VEB-mono-nukleoz/v praktike pediatrii*. St-Petersburg, SpetsLit, 2016; 527 p. (In Russ.).]
  40. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М., МЕДпресс-информ, 2002, 160 с. [Samgin MA, Khaldin AA. Herpes simplex (dermatology issues). M., MEDpress-inform, 2002; 160 p. (In Russ.).]
  41. Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А(H1N1) для взрослых. (МЗиСР РФ № 24-0/10/1-4053 от 30.06.09) [Therapeutic and preventive protocols for influenza A(H1N1) in adults, 2009 (In Russ.).]
  42. Горностаев Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких. *Consilium Medicum* 2010;12(11):1-7 [Gornostaev YuA. Immunomodulatory therapy of patients with non-specific infectious and inflammatory processes in the lungs. *Consilium Medicum* 2010;12(11):1-7 (In Russ.).]
  43. Караулов А.В. Дисфункция иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы. М., 2015 [Karaulov AV. Immune impairment in respiratory disorders: do we need immunomodulators. M, 2015,1-5 (In Russ.).]
  44. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М, 2012, 329 с. [Karaulov AV, Bykov SA, Bykov AS. Skin immunology, microbiology and immunopathology. M,2012;329 (In Russ.).]
  45. [http://www.who.int/influenza/patient\\_care/clinical/brave/en/](http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/brave/en/) (WHO/Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) initiative (BRaVe), 2013).
  46. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Под ред. А.А.Кубановой. М.: Деловой экспресс, 2012, 112 с. [Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. A.A.Kubanova (ed). M., 2012; 112 p. (In Russ.).]
  47. Халдин А.А., Самгин М.А., Львов А.Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике. *Рос журнал кож вен бол* 2008;1:21-5 [Khaldin AA, Samgin MA, Lvov AN. An algorithm for management of patients with recurrent herpes simplex: from bench to bed. *Ros zhurn kozh i ven bol* 2008;1:21-5 (In Russ.).]
  48. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Ershov FI, Romantsov MG. Pharmaceuticals used in viral disorders. M., 2007 (In Russ.).]
  49. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Митин Ю.А. Инфекционные болезни в прошлом, настоящем и будущем. *Медлайн-экспресс* 2003;10:31-8 [Belozerov ES, Bulan'kov Yul, Mitin YuA. Infections in the past, present and future. *Medlayn-ekspres* 2003;10:31-8 (In Russ.).]
  50. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием. *ЖМЭИ* 2009;1:79-80 [Kalugina MYu, Karazhas NV, Kozina VI, et al. Herpes infections in immunocompromised patients. *ZhMEI* 2009;1:79-80 (In Russ.).]
  51. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1986;32:383-424.
52. Maslhi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:3:181-91.
  53. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Роль вспомогательной терапии иммуноterapiи в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек. *Акушерство и гинекология* 2011;4:104-11 [Eliseeva MYu, Mynbaev OA. Adjunctive immunotherapy in the treatment for HPV-associated skin and mucosal lesions. *Akusherstvo i ginekologiy.* 2011;4:104-11 (In Russ.)].
  54. Isoprinosine. Newport Pharmaceuticals Ltd.
  55. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. *Лечащий врач* 2011;3:58-64 [Savenkova MS. A multi-faceted acute respiratory infection: from major pathogens to choice of drugs. *Lechashchiy vrach* 2011;3:58-64 (In Russ.)].
  56. Латышева Т.В., Павлова К.С. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. *Клин фармакол тер* 2016;26(4):36-40 [Latysheva TV, Pavlova KS. Efficacy of Groprinosin and standard therapy in patients with frequent respiratory viral infections in children. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2016;26(4):36-40 (In Russ.)].
  57. Абатуров А.Е., Никулина А.А., Токарева Н.М. Применение инозина пранобекса при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Здоровье ребенка (Украина)* 2018;13(5):490-4 [Abaturov AE, Nikulina AA, Tokareva NM. Use of inosine pranobex in acute respiratory viral infections in children. *Zdorov'e rebenka.* (Ukraine) 2018;13(5):490-4 (In Russ.)].
  58. Чудакова Т.К., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. Эффективность антивирусной терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Клиническая практика в педиатрии* 2015;10(1):58-63 [Chudakova TK, Mikhaylova EV, Shvedova NM. Efficacy of antiviral treatment for acute respiratory viral infections in children. *Klinicheskaya praktika v pediatrii* 2015;10(1):58-63 (In Russ.)].
  59. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: *Инфекции, передаваемые половым путем.* М.: Медиа Сфера, 2007, 448-513 [Isakov VA, Ermolenko DK, Ermolenko EI. Herpesvirus and papillomavirus infections In: *Sexually transmitted diseases.* М.: Media Sfera, 2007; 448-513 (In Russ.)].
  60. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихи К.Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. *Проблемы репродукции* 2009;1:25-35 [Eliseeva MYu, Mynbaev OA, Masikhi KN, et al. Current views at herpesvirus infection. *Problemy reproduksii* 2009;1:25-35 (In Russ.)].
  61. Русакевич П.С., Шмак К.И., Гришанович Р.В. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. *Медицинские новости* 2010;3:1-7 [Rusakevich PS, Shmak KI, Grishanovich RV. Virus-induced cervical transformations associated with benign and pre-cancer lesions: new therapeutic and preventive opportunities. *Meditsinskie novosti* 2010; 3:1-7 (In Russ.)].
  62. Шульженко А.Е., Видулов Г.Х., Тутушкина Т.В. Герпетические инфекции — настоящее и будущее. *Трудный пациент* 2003;1(4):6-15 [Shul'zhenko AE, Vikulov GK, Tutushkina TV. Herpetic infections: current and future. *Trudnyy patsient* 2003;4(1):6-15 (In Russ.)].
  63. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М. и др. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения. *Доктор.Ру* 2006;2:37-44 [Simovan'yan EN, Sizyakina LP, Sarychev AM, et al. Chronic EBV infection in children: a combination therapy and opportunity for intensification of treatment. *Doktor.Ru* 2006;2:37-44 (In Russ.)].
  64. Симованьян Э.Н., Бадальянц Э.Е., Сизякина Л.П. и др. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология* 2013;10(2):83-90 [Simovan'yan EN, Badalyants EE, Sizyakina LP, et al. Improving protocols for acute respiratory infections in childhood. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2013;10(2):83-90 (In Russ.)].
  65. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М.: МАКС Пресс; 2008 [Bokovoy AG. Herpes infections in children. М.: MAKS Press; 2008 (In Russ.)].
  66. Janeczko J, Baranowska M, Romanowska B. Effect of isoprinosine and acyclovir on the clinical course of chickenpox and herpes zoster. *Przegl Epidemiol* 1991;45(4):267-71.

## Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections

D.V. Isakov<sup>1,2</sup>, V.A. Isakov<sup>2</sup>, E.A. Alekseeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg

Influenza and herpes viruses cause epidemics and pandemics in the population, target various organs and tissues, persist in the cells of nervous and immune systems and trigger the development of the secondary immunodeficiency. As a result, patients present with an imbalance in T- and B-cell immunity together with impaired cytokine production including endogenous interferons. Inosine pranobex (Groprinosin) exhibits established antiviral and immunomodulatory activity. Clinical studies showed efficacy and safety of inosine pranobex in the treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections both in children and adults.

**Key words.** *Respiratory infections, herpes, inosine pranobex.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V.A. Isakov. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8. [issakov1945@yandex.ru](mailto:issakov1945@yandex.ru).

**To cite:** Isakov DV, Isakov VA, Alekseeva EA. Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):76-84. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84.