

# Современные возможности терапии респираторных инфекций

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

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова”,

<sup>2</sup>ФГБНУ “НИИ экспериментальной медицины” СЗО РАН, Санкт-Петербург

При вирусных инфекциях отмечается угнетение клеточных и фагоцитарных реакций и снижение синтеза эндогенных интерферонов. Персистенция вирусов способствует развитию атопии и обострений хронических заболеваний легких. Показана высокая клиническая и иммунологическая эффективность Гропринозина (инозин пранобекс) в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей, а также инфекционного мононуклеоза (герпесвирусы).

**Ключевые слова.** Грипп, другие вирусные инфекции, инфекционный мононуклеоз, Гроприносин.

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 51-56.**

Высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) по-прежнему остается важной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. Во время эпидемий грипп служит причиной временной нетрудоспособности 10-50% населения. В остальные годы доля гриппа и ОРВИ составляет до 40% в структуре всех заболеваний взрослых, зарегистрированных в поликлиниках, и более 60% – среди детей [1,2]. Ежегодно в Российской Федерации болеют гриппом и ОРВИ около 40 млн. человек, а экономические потери составляют 50-100 млрд. руб. в год, от герпеса – 40 млрд. руб. в год.

Этиология респираторных инфекций полиморфна. Более 200 различных представителей 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксо-, парамиксо-, корона-, пикорнавирусы) и 2 семейств ДНК-вирусов (адено- и герпесвирусы) вызывают ОРВИ, которые всегда сопровождаются воспалением различных отделов респираторного тракта и проявляются риносинуситом, фарингитом, ларингитом, трахеобронхитом, обострением бронхиальной астмы или ХОБЛ. Нередко регистрируются вирусно-вирусные или вирусно-бактериальные ассоциации, которые приводят к угнетению факторов местной и общей защиты с развитием бактериальных суперинфекций.

Современный этап эпидемического процесса при гриппе характеризуется одновременной циркуляцией

двух подтипов вируса гриппа А (H1N1 и H3N2), имеющих сходное антигенное строение с возбудителями предыдущих эпидемий, и вируса гриппа типа В, роль которого во время эпидемий несколько увеличилась. Пандемия гриппа А 2009-2010 гг. была обусловлена резким изменением антигенной структуры вируса гриппа типа А и распространением в природе высоко патогенных штаммов А(H5N1) и пандемического вируса А(H1N1)pdm, против которых население оказалось неиммунным [3]. Вирус гриппа А(H1N1)pdm, вызвавший пандемию гриппа в 2009 г., обладает высокой пневмотропностью, низкой иммуногенной активностью и нейровирулентностью. С этими свойствами вируса связывают тяжелое течение заболевания с первых часов развития инфекции, в том числе у молодых людей с сохранной иммунной системой. Возможно длительное персистенция вируса гриппа в клетках эпителия и альвеолярных макрофагах, поражение различных структур нервной системы. Среди вирусов негриппозной этиологии преобладают вирусы парагриппа, РС-вирусы и аденовирусы.

Хотя пандемический вирус гриппа А(H1N1)pdm рассценивается как умеренно патогенный, анализ клинической картины и осложнений гриппа свидетельствует о том, что данный штамм обладает способностью к индукции “цитокинового шторма”, который является опасным фоном для развития тяжелых и осложненных форм заболевания [1,4]. Как известно, ответ системы цитокинов при гриппе имеет решающее значение для своевременной элиминации вируса из организма, во многом определяет тяжесть течения и исход заболевания [5-7]. Увеличение синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерферона (ИФН)- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , контролирующих интенсивность и направленность иммунологических реакций, наличие тесной взаимосвязи продукции этих молекул с клиническими характеристиками заболевания нашло подтверждение в наших исследованиях, а также работах других авторов [7,8].

Выраженная интоксикация в острый период гриппа А(H1N1) сопровождается высокой концентрацией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, антагониста рецептора ИЛ-1 (РАИЛ) и снижением уровня ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови. Про-

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

должительность интоксикации при гриппе имеет прямую корреляционную связь с концентрацией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, РАИЛ, ИЛ-10 и обратную – с ИЛ-1 $\beta$ . Продолжительность катарального синдрома прямо коррелирует с концентрацией РАИЛ и обратно – с ИЛ-1 $\beta$  [1,9].

В отличие от неосложненного гриппа, при пневмонии отмечается более выраженная ( $p < 0,01$ ) реакция цитокинов в сыворотке крови. У больных с пневмонией по сравнению с пациентами без пневмонии значительно чаще наблюдали увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  (у 87,1% и 34,4%, соответственно), ИЛ-6 (у 77,4% и 1,6%), РАИЛ (у 100,0% и 47,5%), а также снижение содержания ИНФ- $\gamma$  и ИНФ- $\alpha$ . Установлена прямая корреляция продолжительности рентгенологических изменений в легких с концентрацией ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови [9,10].

Нашими исследованиями, а также в работах других авторов показано, что тяжелые и осложненные формы гриппа и ОРВИ сопровождаются транзиторной Т-клеточной иммуносупрессией, снижением функциональной активности естественных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, наличием интерферонового дефицита, повышенным образованием активных форм кислорода и накоплением продуктов перекисного окисления липидов, развитием сенсбилизации лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам [10-12].

При тяжелом гриппе отмечаются лейкопения, лимфопения и нейтропения, наиболее выраженные в конце 1-й недели болезни. Даже при неосложненном гриппе возможна транзиторная Т-клеточная супрессия, сохраняющаяся в течение 3-4 недель. Это во многом определяет возможность развития бактериальных осложнений, обострений хронических заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, затяжного течения инфекции и персистенции респираторных вирусов.

В 2000-2010 гг. грипп у детей в каждую эпидемию имел ряд существенных особенностей, заключающихся в неодинаковой тяжести и продолжительности клинических синдромов [8]. Как показывают наблюдения в разные эпидемические сезоны (в нашей стране и за рубежом), возраст госпитализированных заметно отличается, а число детей с хронической патологией и другими отклонениями в состоянии здоровья неуклонно растёт [13].

Группами высокого риска тяжелого течения заболевания и летального исхода вследствие гриппа являются:

- дети в возрасте до 5 лет;
- пациенты учреждений длительного ухода;
- дети и взрослые с хроническими заболеваниями дыхательной (здесь и ниже в скобках указана летальность в эпидемию гриппа А(Н1N1)-pdm09 в Российской Федерации [14] – 3,5%), сердечно-сосудистой (6,4%), эндокринной (10,2%), мочевыводящей систем или гемоглобинопатиями;
- пациенты с иммунодефицитами различного генеза (9,6%);

- дети и подростки, длительно принимающие аспирин;
- беременные (4,5%): 1-й триместр – 0,9%, 2-й триместр – 2,5%, 3-й триместр – 16,9%;
- пожилые люди в возрасте  $>65$  лет;
- лица с повышенной массой тела (6,9%).

При гриппе во время беременности в 4 раза повышается риск тяжелого течения ОРВИ и гриппа, на 30% увеличивается частота преждевременных родов, на 40% возрастает частота родоразрешения посредством кесарева сечения [15].

*Грипп, гемостаз и дисфункции клеток эндотелия.* Клетки эндотелия выступают в качестве мишени для бактерий и вирусов. Ранее показаны изменения в системе гемостаза, активация калликреин-кининовой системы, развитие миокардита у 10-12% больных гриппом [16]. В эксперименте и на аутопсийном материале доказана возможность полноценной репродукции вируса гриппа А в клетках эндотелия сосудов легких, сердца и мозга с развитием их дисфункции, активацией процесса фибринолиза путем увеличения активности тканевого активатора плазминогена, что является основным фактором в патогенезе отека легких [17]. Это обосновывает включение в комплексную терапию у больных гриппом препаратов с антипротеазной активностью [17,18]. Мутации в структуре вируса гриппа внесли вклад в усиление вирулентности вируса А(Н1N1) 2015-2016 гг., который чаще вызывал геморрагический синдром, что стало одной из причин более высокой смертности в эпидемический сезон 2015-2016 гг. в Санкт-Петербурге по сравнению с таковой в 2009-2010 гг.

Постгриппозный астенический синдром (синдром постлевирусной астении) развивается у 65% больных в течение 1-1,5 мес от начала инфекции и сохраняется в течение 3-4 мес. Длительность этого синдрома зависит, вероятно, от вида персистирующего вируса (грипп, аденовирусы, герпесвирусы), состояния макроорганизма и его иммунной системы, а также качества предшествующей терапии. Клиническая картина синдрома постлевирусной астении полиморфна. Ведущими симптомами являются усталость и эмоциональные нарушения, чувство разбитости при физической нагрузке. Неврологическая симптоматика при синдроме постлевирусной астении характеризуется нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами. Возможно повышение температуры тела до субфебрильных цифр и потливость, реже встречаются психические расстройства [19,20].

*Перспективы лечения гриппа и ОРВИ.* Большое значение имеют тактика врача на догоспитальном этапе, правильная оценка состояния больного, выделение ведущих (или ведущего) клинических синдромов, определяющих тяжелое течение болезни и необходимость рациональной медицинской помощи и своевременной госпитализации в стационар [14,16,21].

При лечении больных гриппом и другими ОРВИ необходимо учитывать полиэтиологичность ОРВИ, возбудителями которых служат более 250 ДНК- и РНК-

содержащих вирусов (герпесвирусы – вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа); а также наличие микстинфекций; резистентность вирусов к противовирусным химиопрепаратам; развитие вторичной иммунологической недостаточности, которая отягощает течение и исход ОРВИ. Противовирусные препараты активны только в отношении респираторных вирусов, не оказывают действия на иммунитет (вирусы гриппа вызывают иммуносупрессию) и могут вызывать токсические эффекты.

Для лечения больных гриппом применяют ингибиторы нейраминидазы осельтамивир и занамивир, которые обладают активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Обычно взрослым и детям старше 12 лет осельтамивир назначают по 75 мг два раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Учитывая возможность выделения вирусов гриппа из дыхательных путей до 17 дней, мы применяли у тяжелых больных гриппом осельтамивир по 150 мг 3 раза в сутки в течение 10-12 дней. Хороший эффект был получен при ингаляционном назначении занамивира по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней у беременных женщин. Однако занамивир может вызывать бронхоспазм у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, в том числе ХОБЛ и бронхиальной астмой [22]. Поэтому в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ обосновано использование препаратов с бифункциональной активностью – противовирусной и иммуномодулирующей [1,14,23,24].

С целью купирования острых явлений и вiremии возможно использование иммуномодуляторов для стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии. Неспецифическая активация клеток врожденного иммунитета приводит к усилению защиты от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение иммуностимуляторов на ранних стадиях инфекционных заболеваний, еще до идентификации возбудителя [25-28]. Для комплексной терапии средне-тяжелых и тяжелых (осложненных) форм гриппа А(H1N1)pdm рекомендуется сочетанное применение специфических противогриппозных средств (ремантадина, осельтамивира) с индукторами интерферонов. Применение препаратов с разными механизмами действия приводит к развитию синергического эффекта и снижает риск формирования резистентных штаммов вирусов. Такой подход обеспечивает: восстановление эффективного иммунного ответа и выздоровление в короткие сроки при остром заболевании; стойкую клинико-иммунологическую ремиссию при хроническом заболевании; социальный и экономический эффекты [26,27].

*Гроприносин в клинической практике.* Гроприносин (*Inosinum pranobexum*) – противовирусный препарат с иммуностимулирующим действием. Он относится к фармакотерапевтической группе “Системные противовирусные средства, код АТХ – J 05 AX 05” и применяется с 1971 года для лечения клеточно-опосредованных иммунодефицитных состояний, связанных с

различными вирусными инфекциями [29]. Эффективность препарата определяется инозином, в то время как второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов [30-32]. Гроприносин сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (грипп, парагрипп, риновирусы и аденовирусы, корь, паротит, вирусы простого и опоясывающего герпеса, ветряной оспы, инфекции, вызванные цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр) [30,33].

*Механизм противовирусного действия Гроприносина.* Комплекс инозин пранобекс, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Противовирусный эффект инозина пранобекса обусловлен ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующей в репликации некоторых вирусов. 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 и повышается скорость транскрипции РНК лимфоцитов. Соответственно, Гроприносин обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет, повышая продукцию лимфоцитами ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , обладающих противовирусными свойствами.

Имуномодулирующий эффект при использовании Гроприносина проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН 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.

Доказана высокая безопасность Гроприносина [33,34]. Он не обладает антигенностью и не вызывает гиперстимуляцию иммунитета, обеспечивая физиологичный иммунный ответ. Препарат нетоксичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии, совместим с антибиотиками, интерферонами, другими противовирусными средствами. Гроприносин можно назначать без специальных иммунологических исследований, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3-х лет). Экспериментально показана высокая эффективность Гроприносина в отношении вирусов гриппа типа А, в том числе пандемического А(H1N1), (снижение репликации вирусов на 3-4 log ТЦПД 50/0,2 при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме), и умеренная активность в отношении вирусов гриппа типа В [35]. Важно, что эффективность инозина пранобекса, в отличие от дру-

гих иммуномодуляторов, убедительно доказана в клинических исследованиях (класс А).

Препарат выпускается в таблетках по 500 мг. На таблетках есть риска, поэтому их можно делить пополам. Гроприносин применяют внутрь после еды 3-4 раза в сутки (т.е. каждые 8 или 6 ч). Для лечения гриппа и других ОРВИ взрослым и детям назначают по 50 мг/кг/сут в течение 5-14 дней. Как у взрослых, так и детей при тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут в 4-6 приемов. Длительность поддерживающего лечения может составить до 30 дней, при этом доза может быть снижена до 500-1000 мг/сут.

*Показания и противопоказания к применению.* Вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой: заболевания, вызванные герпесвирусами – вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом ветряной оспы-опоясывающего герпеса, вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусами кори, паротита, а также вирусный бронхит, острые и хронические вирусные гепатиты В и С, заболевания, вызванные вирусами папилломы человека, подострый склерозирующий панэнцефалит, хронические инфекционные заболевания дыхательной и мочевыводящей систем, профилактика инфекций при стрессовых ситуациях, период реконвалесценции у послеоперационных больных и пациентов, перенесших тяжелые заболевания, иммунодефицитные состояния.

Противопоказания: подагра (возможно повышение уровня мочевой кислоты, вызванное расщеплением инозина), мочекаменная болезнь, гиперчувствительность, аритмия, возраст до 3 лет, беременность и кормление грудью (безопасность не установлена).

В начале лечения возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, незначительное повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, аллергические реакции.

*Клиническая эффективность Гроприносина.* При гриппе, ОРВИ, остром или обострении хронического бронхита прием Гроприносина начинают при появлении первых признаков заболевания (недомогание, кашель, насморк). Раннее начало лечения гарантирует сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на 2-3-й день заболевания снижается вероятность развития осложнений.

Важные результаты были получены при мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность вспомогательной иммунотерапии. Инозин пранобекс назначали 2534 детям и взрослым с иммунными нарушениями и рецидивирующими ОРВИ, а также здоровым добровольцам [36,37]. Контрольные группы составили 74 пациента, получавшие плацебо, и 275 больных, которым проводили только традиционное лечение. После курса лечения инозином пранобексом было отмечено снижение частоты новых эпизодов ОРВИ, особенно у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей, а также сокращение длительности и тяжести ОРВИ. В постмаркетинговом клиническом исследовании эффективность инозина пранобекса

в лечении ОРВИ оценивали у 2503 детей, получавших (n=2311) или не получавших (n=192) исследуемый препарат [37]. В исследовании принимал участие 121 врач в 13 городах Российской Федерации. Применение инозина пранобекса (50 мг/кг) у детей в возрасте от 1 до 18 лет, в том числе часто болеющих, с целью лечения и последующей профилактики повторных эпизодов ОРВИ способствовало сокращению продолжительности всех симптомов заболевания, в том числе лихорадки, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке [37]. Продолжительность ОРВИ не превышала 6–8 дней у 64–70% детей, принимавших инозин пранобекс, и лишь 4-25% детей контрольной группы.

В.А. Булгакова и соавт. наблюдали 60 детей в возрасте 5-14 лет с персистирующей атопической бронхиальной астмой. Во время ОРВИ 30 больных получали инозин пранобекс по 50 мг/кг в 3-4 приема в течение 5-7 дней, а 30 – только симптоматическую терапию [38]. Лечение препаратом вызывало уменьшение выраженности и длительности клинических проявлений ОРВИ и предупреждало развитие вызываемых ими обострений бронхиальной астмы. Частота выявления смешанных респираторных инфекций снизилась с 46,7% до 26,7%. У пациентов основной группы выявили активацию Th1 иммунного ответа с повышением продукции ИФН- $\gamma$  и ИЛ-12, которые вызывают пролиферацию естественных киллерных клеток, оказывающих противовирусное действие. Инозин пранобекс снижал активность Th2 клеток и, вторично, уменьшал продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО- $\alpha$ , IgE, выраженность хемотаксиса эозинофилов и аллергического воспаления в бронхах.

Клинико-иммунологические исследования у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, получавших лечение инозином пранобексом, подтверждают выводы российских ученых и демонстрируют снижение частоты рецидивов респираторных инфекций на 81,2% по сравнению с таковой до применения препарата [37]. Лечение инозином пранобексом приводило к уменьшению продолжительности ОРВИ на 88,2% и снижению общего индекса клинических симптомов на 72,5% по сравнению с показателями до лечения, а также сокращению применения антибиотиков у детей на 93,5% и других неантибактериальных препаратов на 78,3% [36].

В 2016 г. в Российской Федерации были опубликованы результаты сравнительного изучения эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта Гроприносина и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными и герпесвирусными инфекциями (ГВИ), в рамках программы “Горизонт” [39]. В проспективном, сравнительном, рандомизированном, многоцентровом, открытом, наблюдательном исследовании приняли участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений 19 городов России. В исследование были включены 1047 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, у которых частота ОРВИ и/или рецидивов ГВИ составляла  $\geq 5$  в год. 495 (47%) из них были рандомизи-

рованы в основную группу и получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами и Гроприносин в таблетках по 500 мг по одной из двух схем в зависимости от диагноза. 552 пациента контрольной группы получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без Гроприносина. У пациентам с ОРВИ Гроприносин применяли по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней с перерывом в 8 дней, а у пациентов с ГВИ — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней с перерывом в 8 дней. Авторы оценивали долгосрочный противорецидивный эффект терапии препаратом Гроприносин по сравнению с общепринятой терапией. С этой целью пациентам основной группы дополнительно назначали Гроприносин через 16 или 17 дней (визит 1) и через 24 или 55 дней (визит 2) в группах пациентов с ОРВИ и герпесом, соответственно. Оценка эффективности и переносимости препарата Гроприносин проводилась на визите 2 и визите 3 — 34-й день в группе пациентов с ОРВИ и 85-й день в группе пациентов с ГВИ. Симптомы достоверно уменьшились в обеих группах. Статистически достоверные отличия между ними были выявлены при анализе частоты рецидивов ОРВИ и герпеса: на 85-й день от начала исследования в группе пациентов, получавших Гроприносин, она была в 2,6 раз ниже, чем в контрольной группе. Гроприносин характеризовался высокой безопасностью: нежелательные явления были отмечены у 0,4% и 0,7% пациентов основной и контрольной групп, соответственно.

Таким образом, назначение Гроприносина по лечебно-профилактической схеме позволяет снизить частоту рецидивов ОРВИ и ГВИ, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ и улучшить общее самочувствие пациентов [39].

*Эффективность гроприносина в лечении инфекционного мононуклеоза.* Одной из актуальных проблем современной мировой медицины является высокая заболеваемость ГВИ. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они пантропны, способны поражать различные органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции. Эти факты позволяют рассматривать герпес как общее системное заболевание организма. Анализ полученных нами результатов иммунологического обследования больных рецидивирующими ГВИ показал снижение продукции эндогенного ИФН, активности естественных киллерных клеток и антителозависимой клеточной цитотоксичности, уменьшение абсолютного числа и снижение активности Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов) и нейтрофилов, повышение количества иммунных комплексов [33].

У часто болеющих детей с транзиторными дефектами антиинфекционной резистентности часто обнаруживают ассоциации маркеров цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вируса герпеса человека 6-го типа [40]. Цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр могут вносить вклад в развитие поражения верхних и нижних

дыхательных путей с развитием синдрома бронхиальной обструкции [41]. Выделяют следующие показания для обследования взрослых и детей на цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека 6-го типа [33,40]:

- частые ОРВИ и ангины;
- периоды немотивированной слабости в течение года и более;
- длительное повышение температуры тела;
- лимфаденопатия (увеличение шейных, углочелюстных, подмышечных, паховых лимфатических узлов);
- дискомфорт в зеве (хронический фарингит, першение, чувствительность при глотании и пр.);
- клинический анализ крови: относительный лимфоцитоз, моноцитоз.

Если у пациента имеются 2-3 указанных признака, мы рекомендуем исследование крови, слюны, мазка из ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени для исключения ГВИ.

Под нашим наблюдением в Центре герпесвирусных инфекций и иммунореабилитации клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова находились 70 мужчин и женщин в возрасте от 19 до 60 лет с мононуклеозоподобным синдромом. У 20 пациентов наблюдались острый риносинусит или обострение хронического риносинусита, у 30 — хронический (де)компенсированный тонзиллит, у 20 — хронический фарингит. Рецидивы воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей отмечались 4-8 раз в год и продолжались не менее 2-3 недель. С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в крови или слюне чаще всего выявляли вирус Эпштейна-Барр (70%) и вирус герпеса человека 6-го типа (40%) в сочетании со стрептококком группы А, что позволило диагностировать вирусно-бактериальную инфекцию. Лечение проводили в следующие этапы:

*1-й этап* (острый период; 5-6 дней от начала болезни) — антибиотики, активные в отношении стафилококков/стрептококков, симптоматические средства, местное лечение.

*2-й этап* (6-7-й день болезни) — противовирусная терапия с коррекцией иммунных нарушений, т.е. сочетание применения препаратов с разными механизмами действия: Гроприносин по 1 г 3 раза в день в течение 10 дней и интерферон  $\alpha$ -2b по одной ректальной свече 1 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней (половина пациентов получила по 2 курса с интервалом 10 дней).

*3-й этап* (3-4-я неделя болезни, ранняя реконвалесценция) — иммунореабилитация: Гроприносин по 500 мг 2 раза в день два курса по 30 дней с перерывом в 7-8 дней.

На фоне комбинированной терапии препаратом отмечены более быстрая положительная клиническая динамика, достоверное увеличение показателей неспецифической резистентности организма (числа CD4+ Т-клеток, естественных киллерных клеток, синтеза эндогенных ИФН). После лечения достоверно реже определялись вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека

6-го типа ( $p < 0,05$ ). В течение года частота рецидивов заболевания уменьшилась в 3 раза.

## Заключение

Гроприносин (инозин пранобекс) является эффективным противовирусным средством широкого спектра действия с иммуномодулирующей активностью. Его применение оправдано также при аллергических заболеваниях с целью ликвидации инфекционного очага и улучшения клинической картины основного заболевания. Применение Гроприносина обеспечивает быструю локализацию очагов инфекции, вследствие чего уменьшается инфекционная нагрузка на организм, облегчаются симптомы заболевания, снижается риск развития осложнений, реинфекций и суперинфекций, а также потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах. Возможность сочетания с другими лекарственными средствами позволяет рекомендовать Гроприносин не только для монотерапии, но и в схемах комплексного лечения и профилактики (иммунореабилитации) респираторных вирусных инфекций и рецидивирующих ГВИ у взрослых и детей. У пациентов с рецидивирующими ГВИ и ОРВИ различной этиологии препарат вызывает нормализацию ИФН-статуса и показателей иммунограммы, свидетельствующих об активации Th1-типа иммунного ответа: повышение содержания в периферической крови CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, CD16+ клеток, достоверное увеличение коэффициента ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4. При этом наблюдается снижение частоты рецидивов ГВИ и ОРВИ в 2,5-3 раза у 85% пациентов.

- Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А(H1N1) Калифорния ("свиной грипп"). Клиника, диагностика, этиология. Методические рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: 2009.
- Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А(H1N1) 2009 в России. *Terra Medica nova* 2009;4:5:6-9.
- Коновалова Н.И., Григорьева В.А., Гудкова Т.М. Мониторинг эволюции вирусов гриппа человека в России как часть системы подготовки к вероятной пандемии. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2008;23(3; приложение 2):305.
- Harper SA, Bradley JS, England JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003.
- Железничкова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Острые респираторно-вирусные инфекции./Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. Санкт-Петербург, 2007, 45-80.
- Левченко Н.В. Клинико-патогенетические закономерности течения гриппа А/H1N1/09 у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук. Хабаровск, 2014, 21 с.
- Мирамонова Н.А. Патогенетические особенности гриппа А H1N1pdm09 у детей. Автореф. дис...док. мед. наук. Чита, 2015, 42 с.
- Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей. Автореф. дис...док. мед. наук. СПб; 2012, 43 с.
- Волощук Л.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа 2009–2011 гг. в Санкт-Петербурге. *Инфекционные болезни* 2011;9(2):3-10.
- Волощук Л.В. Оценка эффективности включения цитокинодерживающих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний. Автореф. канд. дисс. СПб., 2012, 23 с.
- Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа. *Аллергология иммунология* 2002;3(1):136-44.
- Киселев О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжелых форм гриппа. *Вестник РАМН* 1994;9:32-6.
- O'Riordan S, Barton M, Yau Y. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010;182(1):39-44.
- Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под ред. А.Г.Чучалина, Т.В.Сологуб. СПб., 2014, 190 с.
- Костинов М.П., Мещерякова А.К., Кьткьо О.В. и др. Клинический эффект применения препарата Виферон у беременных с острой респираторной инфекцией. *Главный врач Юга России* 2014;38(1):43.
- Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения).- Автореферат дисс. ... доктора мед. наук. СПб., 1996, 46 с.
- Азаренок А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции клеток эндотелия. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук.СПб., 2014, 23 с.
- Исаков В.А., Исаков Д.В., Беляева Т.В., Войдейко Л.П. Перспективы терапии респираторных инфекций. *Практическая пульмонология* 2015;1:14-21.
- Астенические состояния. Пособие для врачей). СПб., 2003, 63 с.
- 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.
- Исаков В.А. Терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес, грипп). Сборник лекций для практикующих врачей. М., 2014,504-23.
- Давидовская Е. И. Рациональная фармакотерапия респираторных вирусных инфекций. *Медицинские новости* 2006;12:1-5.
- Жданов К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В. и др. Грипп А(H1N1)/California/04/2009: эпидемиология, клиническая картина и этиотропная терапия. *Terra Medica* 2010;4:3-8.
- Методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А(H1N1) для взрослых». МЗиСР РФ № 24-0/10/1-4053 от 30.06.09.
- Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний: Руководство для врачей. Лекарства и пищевые добавки. М., 2004.
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М., 2005.
- Горностаев Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких. *Consilium Medicum* 2010;12(11):1-7.
- Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can J Microbiol* 1972;18:1463-70.
- Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихи К.Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. *Проблемы репродукции* 2009;1:25-35.
- Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1986;32:383-424.
- Masih KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(3):181-91.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. 2-е изд. СПб., СпецЛит; 2013.
- Халдин А.А., Самгин М.А., Львов А.Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение: Герпес.* 2008;1:21-5.
- Фундаментальные направления молекулярной медицины: Сб. статей. СПб., ООО «Издательство «Росток», 2005, 400 с.
- Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Вспомогательная иммуно-терапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. *Справочник поликлинического врача* 2010;9:1-8.
- Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции* 2008;3:35-41.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Селова М.С. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с атопической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология* 2010;7(3):58-65.
- 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;25(4):1-5.
- Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М.:МАКС Пресс; 2008.
- Мельник О.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Роль вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта часто болеющих детей. *Вопросы практической педиатрии* 2011;6(3):23-9.

## Current opportunities for therapy of respiratory infections

V.A. Isakov, D.V. Isakov, E.A. Alekseeva

It is well known that cell-mediated and phagocytic reactions as well as production of endogenous interferons are down-modulated in patients with viral infections. Viral persistence may contribute to the development of atopic reactions and exacerbations of chronic pulmonary disorders. Inosine pranobex showed high clinical and immunological efficacy in the treatment and prevention of respiratory viral infections both in children and adults as well as in infectious mononucleosis caused by herpesviruses.

**Key words.** *Influenza, viral infections, infectious mononucleosis, efficacy, Groprinosin.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 51-56.**