

В.А.Исаков¹, Д.В.Исаков²

Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов

1 – ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Росздрава: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8;

2 – ФГБУ "НИИ экспериментальной медицины" СЗО РАМН: 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12

V.A.Isakov¹, D.V.Isakov²

Therapeutic perspectives of recurrent respiratory infections

1 – State Institution Academician I.P.Pavlov' the First Saint-Petersburg State Medical University, Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; Saint-Petersburg, Russia;

2 – Federal Institution Scientific and Research Institute of Experimental Medicine, NorthWest Department of Russian Academy of Medical Science; Saint-Petersburg, Russia

Summary

Viruses can cause interferon imbalance and inhibit cellular and phagocytic responses. Persistent viral and bacterial infections, such as Mycoplasma, Chlamydia, etc., can stimulate atopy and cause exacerbations of chronic respiratory diseases. A high efficacy of inosine pranobex (Groprinosin) has been demonstrated for treatment and prevention (immunological rehabilitation) of recurrent respiratory viral infections in adults and children.

Key words: persistent infection, chronic respiratory diseases, efficacy, inosine pranobex.

Резюме

При вирусных инфекциях дисбалансируются системы интерферонов, угнетаются клеточные и фагоцитарные реакции организма. Длительно персистирующие вирусные и бактериальные (микоплазмы, хламидии) инфекции влияют на развитие атопии и могут быть причиной обострений хронических заболеваний дыхательных путей. Показана высокая эффективность препарата Гроприносин (инозин пранобекс) в лечении и профилактике (иммунореабилитация) респираторных вирусных инфекций у часто болеющих взрослых и детей.

Ключевые слова: персистирующие инфекции, хронические заболевания дыхательных путей, эффективность Гроприносина.

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по социальной значимости и ущербу, наносимому здоровью населения и экономике страны, занимают 1-е место среди всех заболеваний. Ежегодно в России гриппом и ОРВИ болеют > 37 млн человек, а экономические потери составляют 50–100 млрд руб. [1, 2]. Этиология респираторных инфекций полиморфна: ОРВИ вызывают > 200 различных представителей РНК- и ДНК-содержащих вирусов, которые всегда сопровождаются воспалением различных отделов респираторного тракта и синдромально проявляются риносинуситом, фарингитом, ларингитом, трахеобронхитом, обострением бронхиальной астмы (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Нередко регистрируются вирусно-вирусные или вирусно-бактериальные ассоциации, результатом чего может явиться угнетение факторов местной и общей защиты с развитием осложнений (бактериальные суперинфекции). В частности, внебольничные пневмонии, которые являются основной причиной инвалидизации и смерти больных, отягощают и удлиняют течение гриппа [3, 4].

Клинико-патогенетические особенности ОРВИ у часто болеющих пациентов

Группами высокого риска заболевания и летального исхода вследствие гриппа являются:

- дети в возрасте до 1 года;
- пациенты учреждений длительного ухода;
- дети и взрослые с хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной систем или гемоглобинопатиями;
- пациенты с иммунодефицитами различного генеза;
- дети и подростки, длительно принимающие ацетилсалициловую кислоту;
- беременные;
- взрослые в возрасте старше 60 лет;
- лица с избыточной массой тела.

Следует выделять пациентов группы риска по развитию осложнений гриппа и ОРВИ, имеющих в анамнезе синдром вторичной иммунологической недостаточности (ВИН), который характеризуется склонностью к упорно протекающим инфекционно-воспалительным процессам, рецидивам, развитием осложнений. Это часто и длительно болеющие взрослые и дети, пожилые люди с отягощенным анамнезом. При лечении отмечаются неэффективность стандартной терапии, преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, нередко резистентных к противовирусным и антибактериальным препаратам [5, 6]. Как правило, у них уже имеется или быстро развивается ВИН, усугубляющая течение и исход ОРВИ.

Отсутствие эффективной иммунной защиты приводит к персистенции микроорганизмов в дыхательных путях (ДП) и развитию хронического воспаления, которое проявляется частыми обострениями или рецидивирующими инфекциями. Поддерживают локальное воспаление и иммунные клетки (в частности, Т-клетки, которые активируют альвеолярные макрофаги с продукцией провоспалительных цитокинов, инициируя воспаление), которые посредством провоспалительных цитокинов, протеаз, активных форм кислорода и других биоактивных веществ вызывают дальнейшее повреждение эпителия и иммунокомпетентных клеток. В дальнейшем могут развиваться системные нарушения, предшествующие появлению аллергических и аутоиммунных заболеваний. Формируется своеобразный замкнутый круг: хроническое воспаление с частыми обострениями при формировании хронической патологии верхних (фарингиты, тонзиллиты, риниты) или нижних (бронхиты, БА, пневмонии) ДП [7, 8].

Важно отметить, что степень тяжести течения гриппа, вызванного разными штаммами и типами вируса, напрямую связана с его *вирулентностью*, что обуславливает разнообразие клинических форм инфекции. Гриппозная инфекция характеризуется уникальным механизмом развития иммуносупрессии, обусловленной впервые описанной транскрипцией сегмента 3 вируса гриппа со 2-й открытой рамки считывания (X-ORF) [9]. Экспериментально показано, что при первичной гриппозной инфекции усиливается колонизация пневмококками носоглотки мышей, что способствует их дальнейшему распространению в легкие. При гриппе также ускоряется репликация бактерий *in vivo*, а сиаловая кислота как главный компонент гликоконъюгатов ДП была идентифицирована в качестве эндогенного метаболита (пищевого источника), стимулирующего пролиферацию пневмококков. Ускоренное прогрессирование заболевания при коинфекции может быть обусловлено доступностью сиаловой кислоты при гриппе, при этом увеличивается пролиферация, колонизация и аспирация. При уменьшении доступности сиаловой кислоты *in vivo* путем делеции гена главного муцина ДП *Muc5ac* либо применении муколитической терапии ограничивается репликация пневмококков [10].

По результатам исследований показано, что тяжелые и осложненные формы гриппа и острого респираторного заболевания (ОРЗ) протекают при развитии транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии; снижается функциональная активность натуральных киллеров, фагоцитарная и метаболическая активность нейтрофилов периферической крови; отмечается также дефицит интерферона (IFN), повышенное образование активных форм кислорода и накопление продуктов перекисного окисления липидов, развитие сенсбилизации лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам [1, 6, 11, 12]. Нередко, особенно при тяжелом гриппе, отмечаются лейкопения, лимфопения и нейтропения, наиболее выраженные в конце 1-й недели болезни.

При обследовании часто и длительно болеющих детей (ЧБД) в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРВИ выявляются изменения в межклеточном взаимодействии элементов иммунной системы: у 62 % – снижение субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD20), у 23–40 % встречаются сочетанные изменения в системах Т- и В-звеньях иммунитета. Повышено содержание провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL)-2, IL-4, а также цитокинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (IL-6, IL-8), что сопровождается понижением клеточной цитотоксичности, дисиммуноглобулинемией, повышением уровня клеток, экспрессирующих рецепторы и индуцирующих апоптоз. Отмечается недостаточность резервных возможностей генеза IFN: у 36 % детей – сочетанное снижение продукции IFN- α / β , у 40 % – снижение синтеза IFN- γ [13]. Иными словами, у ЧБД даже в период клинической ремиссии основного заболевания сохраняются иммунологические предпосылки для рецидива болезни.

Важно отметить, что у взрослых и детей в 25–30 % случаев встречаются микст-вирусные инфекции респираторного тракта [2, 3, 6, 14, 15]. Так, у 9–16 % взрослых больных гриппом отмечались рецидивы простого герпеса. Доказано, что грипп А и аденовирусная инфекция могут быть кофактором активации герпетической инфекции. У ЧБД, имеющих транзиторные дефекты антиинфекционной резистентности, маркеры герпетической инфекции обнаруживаются также с высокой частотой, причем преимущественно в виде ассоциаций вирусов, в составе которых преобладают цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) [16, 17]. Клетки эпителия слизистой оболочки носо- и ротоглотки часто являются мишенями герпес-вирусов, что приводит к нарушению их защитных функций, активации микрофлоры ротовой полости и развитию патологических процессов [18]. ЦМВ и ВЭБ могут участвовать в формировании частой респираторной патологии с поражением верхних и нижних ДП и развитием синдрома бронхообструкции [18, 19].

Показания для обследования взрослых и детей на ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 [16, 17]: частые ОРЗ, ангины; периоды немотивированной слабости в течение ≥ 1 года; длительное повышение температуры тела (лихорадка либо субфебрилитет); лимфаденопатия (увеличение шейных, углочелюстных, подмышечных, паховых лимфатических узлов) дискомфорт в зеве (хронический фарингит, першение, дискомфорт при глотании и т. п.); в клиническом анализе крови – относительный лимфоцитоз, моноцитоз. При помощи полимеразной цепной реакции исследуются кровь, слюна, мазок из ротоглотки, проводится серологическая диагностика.

Инфекция и аллергия

Среди факторов, способствующих возникновению и прогрессированию atopической бронхиальной

астмы (АБА), важная патогенетическая роль принадлежит ОРВИ [20]. Доказано повреждение вирусами эпителия слизистой оболочки бронхов, приводящее к повышению ее проницаемости для аллергенов и поллютантов [21], повышенной продукции IgE и "обнажению" сенсорных нервных волокон подслизистого слоя. В результате значительно повышается бронхиальная гиперреактивность. Активация некоторыми вирусными антигенами CD8⁺ Т-клеток приводит к переключению их на фенотип Th2-клеток с развитием эозинофильного воспаления при помощи секреции этими клетками IL-5 с одновременным снижением синтеза IFN- γ , супрессии Th1-иммунного ответа [22, 23].

Нередко в дебюте БА у детей отмечаются повторные респираторные вирусные инфекции (РВИ) с бронхообструктивным синдромом. Обострение БА может быть спровоцировано ОРВИ. При персистенции бактерий и вирусов (хламидии, микоплазмы, герпес-вирусы) в респираторном тракте повышается бронхиальная гиперреактивность, изменяется реактивность самого организма и возникают аллергические заболевания [24–27].

Особенности гриппа и ОРЗ у больных хроническим обструктивным (ХОБ) и необструктивным бронхитом (ХНБ)

При ХОБ и ХНБ частота выявления РВИ была почти одинаковой (0,91 и 0,84 % соответственно). Однако при ХОБ, в отличие от ХНБ [8, 11] в 3 раза чаще выявлялись вирусные ассоциации; в 6 раз чаще — ассоциации, содержащие > 2 возбудителей, а также регистрировались рецидивы респираторно-синтициальной инфекции; в 5 раз чаще фиксировались респираторно-синтициальные инфекции; в период относительной клинической ремиссии выявлялась персистенция вирусных антигенов в эпителиальных клетках и альвеолярных макрофагах до 2–3 мес.; в 10 раз чаще обнаруживались вирусы и их антигены в нижних (глубоких) отделах респираторного тракта. *Клинические особенности гриппа у больных ХОБ и БА:* типичная клиническая картина гриппа отмечалась лишь у 1/3 больных (в остальных случаях инфекция маскировалась длительными (1–2 мес.) общими клиническими симптомами обострения основного заболевания — усиление одышки, кашель, слабость, субфебрильная температура тела); длительное выделение вирионов либо вирусных антигенов в клетках при браш-биопсии слизистой бронхов; обнаружение и прирост противогриппозных антител класса IgM в течение > 30 дней; частая повторяемость РВИ у одних и тех же больных с интервалом 9–12 мес.; нарушения (угнетение) клеточного и гуморального иммунного ответа, увеличение синтеза общего и специфического противовирусного IgE; гиперреактивность бронхов в связи с резким нарушением секреторной функции эпителия бронхов; выраженные признаки нарушения бронхиальной проходимости и эмфиземы легких.

Таким образом, при ХОБ сочетаются 3 основных отличительных признака ОРВИ: наиболее продол-

жительная и массивная инфицированность респираторными вирусами, максимальное угнетение клеточного иммунитета, выраженные нарушения бронхиальной проходимости и эмфиземы легких. Это закономерно, т. к. известно выраженное деструктивное воздействие ряда респираторных вирусов на альвеолы и межальвеолярные перегородки, что приводит к неравномерности воздухонаполненности легких.

Все респираторные вирусы способны вызывать резкое снижение β - и возрастание α -адренергической активности, которое сопровождается бронхообструкцией [25–27].

Частые эпизоды инфекционных обострений (> 4 в год) при хронических заболеваниях ДП (хронический бронхит, ХОБЛ) являются не только проявлением основного заболевания, но и могут служить клиническим маркером снижения иммунологической резистентности, особенно в случаях тяжелого течения (ХОБЛ, БА), требующего терапии системными стероидами. Хроническая персистирующая инфекция в сочетании с иммуносупрессивной терапией способствуют развитию ВИН. Отмечено, что аденовирусы могут встраиваться в клетку макроорганизма и вызывать латентное течение инфекции. Обнаружение ДНК респираторно-синтициального вируса и повышение уровня маркеров воспаления ассоциируются со снижением уровня функциональных показателей при ХОБЛ, что подтверждает связь между персистирующей инфекцией и прогрессированием заболевания, поэтому при лечении следует учитывать возможность хронической РВИ. До 80 % обострений БА, связанных с инфекционными эпизодами, приходится на риновирусы. При тяжелом течении БА с частыми обострениями такие больные нуждаются в более интенсивной базисной терапии с целью контроля над БА. Для предотвращения обострений БА должны использоваться все доступные средства. В то же время при гриппозной инфекции широкое применение основного представителя ингибиторов нейраминидазы занамивира, эффективного в отношении вирусов гриппа А и В, ограничивается значимым нежелательным эффектом — возможностью развития бронхоспазма на фоне бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, БА) [28].

В ряде случаев клиническими особенностями течения заболеваний обоснована необходимость использования иммуностропных препаратов для профилактики и лечения респираторных инфекций. Большую часть среди пациентов, у которых требуется комплексная фармакотерапия, составляют лица, подверженные частым заболеваниям преимущественно верхних ДП. В таких случаях отмечается персистенция патогенов в носоглотке, дисбиоз слизистых, частое использование антибактериальных препаратов в анамнезе и, как следствие, риск развития резистентности.

Адекватный ответ на вирусную инфекцию может быть достигнут при применении препаратов, одновременно обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием, что может ограничить

избыточную активацию Т-клеток и / или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например с Th2 на Th1 у детей и лиц с аллергическими заболеваниями, что оптимально для осуществления противовирусного действия. Иммунотерапия проводится на самых ранних этапах лечения и реабилитации, т. к. при таком подходе обеспечивается восстановление эффективного иммунного ответа и выздоровление в короткие сроки при остром заболевании и стойкой клинико-иммунологической ремиссии – при хроническом. При такой тактике обеспечивается социальный и экономический эффект [7, 26]. В частности, при использовании в комплексной терапии больных АБА препаратов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью (индукторов IFN), снижается частота ОРВИ и обострений БА. При сочетанном применении таких препаратов с другими лекарственными средствами (IFN, противовирусные, антибактериальные препараты) наблюдается аддитивный, синергичный или даже потенцирующий эффекты индукторов IFN [17, 27].

Гроприносин (*Inosinum pranobexum* – инозин пранобекс (ИП)) – иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, 2-й компонент повышает его доступность для лимфоцитов [29, 30]. В Гроприносине сочетаются свойства универсального иммуномодулятора и прямая противовирусная активность в отношении ДНК- и РНК-вирусов (грипп, парагрипп, риновирусы и аденовирусы, вирусы простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза).

Механизм противовирусного действия Гроприносина

Комплекс ИП, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, 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, повышается скорость транскрипции РНК лимфоцитов. Следовательно, Гроприносин обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавление репликации ДНК и РНК вирусов и активация противовирусного иммунитета.

Иммуномодулирующий эффект при использовании Гроприносина проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного IFN и усилением гуморального иммунного ответа (повышается синтез 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 IL-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза.

Доказана высокая безопасность Гроприносина [15, 27, 31]: отсутствие антигенности, передозировки

и гиперстимуляции иммунитета (обеспечивается физиологичный иммунный ответ). Препарат не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии. Совместим с антибактериальными препаратами, IFN, противовирусными средствами. Назначение Гроприносина возможно без специальных иммунологических исследований, на основании клинической симптоматики. Применяется у пациентов всех возрастных групп (у детей – с 3 лет). Экспериментально установлена высокая эффективность Гроприносина в отношении вирусов гриппа типа А, в т. ч. пандемического А (H1N1): при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме снижается репродукция вирусов на 3–4 lg ТЦПД₅₀ / 0,2 (тканевое цитопатогенное действие в логарифмах) продемонстрирована также умеренная активность в отношении вирусов гриппа типа В [32].

Способ применения и дозы. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг (можно ломать). Назначается перорально после еды через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3–4 раза в сутки. Для лечения гриппа и других ОРВИ взрослым назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5–14 дней. Профилактика: по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 4 нед. 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 5–10 дней. Возможны другие схемы использования Гроприносина.

Показания к применению. Вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой: заболевания, вызванные вирусами кори, паротита; вирусами папилломы человека; герпес-вирусами (ВПГ 1-го и 2-го типов, ветряная оспа – опоясывающий герпес, ВЭБ, ЦМВ); вирусный бронхит, острые и хронические вирусные гепатиты В и С; 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 (ВИН).

Противопоказания: подагра (возможно повышение уровня мочевой кислоты, вызванное расщеплением инозина), мочекаменная болезнь; гиперчувствительность, аритмия, детский возраст до 3 лет; период беременности и кормления грудью (безопасность применения не установлена). В начальный период лечения возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, незначительное повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, аллергические реакции.

Клиническая эффективность Гроприносина

Клинический опыт показывает, что чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность. При гриппе, ОРВИ, остром или обострении хронического бронхита прием Гроприносина следует начинать при появлении первых признаков заболевания

(недомогание, кашель, насморк). При раннем начале лечения гарантировано сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на 2–3-й день заболевания снижается вероятность развития осложнений.

Важные результаты опубликованы на основании метаанализа, посвященного оценке эффективности вспомогательной иммунотерапии. ИП назначался детям и взрослым ($n = 2\,534$) с нарушениями в иммунной системе и рецидивирующими ОРВИ, а также здоровым добровольцам [14]. Эффективность лечебно-профилактической иммунотерапии оценивалась при сравнении с показателями плацебо ($n = 74$) и традиционного лечения ($n = 275$). После 1 курса ИП снижалась частота новых эпизодов ОРВИ у пациентов, особенно у лиц с иммунодефицитом и ЧБД с отягощенным преморбидным фоном, сокращалась также длительность и тяжесть ОРВИ.

Оценка результатов постмаркетингового клинического исследования эффективности ИП в терапии ОРВИ у детей проводилась путем обработки карт наблюдения характера течения заболевания у пациентов ($n = 2\,503$), получавших или не получавших ($n = 192$) ИП [2, 6, 14]. Изучение ИП проводилось ($n = 121$) в 13 городах России. Применение ИП у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, включая ЧБД, получавших ИП в суточной дозе 50 мг / кг массы тела, с целью лечения и последующей профилактики повторных эпизодов ОРВИ, способствовало сокращению продолжительности всех симптомов заболевания, в т. ч. температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке [6]. При этом продолжительность эпизодов ОРВИ не превышала 6–8 дней у 64–70 % детей, принимавших ИП, что существенно превосходит аналогичный показатель у детей контрольной группы (4–25 %).

В аналогичной работе с участием меньшего числа детей также показана профилактическая эффективность ИП в отношении снижения частоты и продолжительности эпизодов ОРВИ [33]. После применения ИП число детей, перенесших первичные и повторные эпизоды ОРВИ, уменьшилось в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой. Подтверждением лечебно-профилактической эффективности ИП является более легкое течение ОРВИ, снижение в 3–4 раза частоты развития осложнений (острый бронхит, пневмония и отит). Использование Гропринозина способствует более благоприятному течению ОРВИ и, по-видимому, может служить профилактикой развития ангина [34].

Проведено наблюдение детей ($n = 60$; возраст 5–14 лет) с персистирующей АБА. Больные ОРВИ 1-й группы ($n = 30$) получали ИП по 50 мг / кг массы тела на 3 или 4 приема в течение 5–7 дней; пациенты 2-й группы ($n = 30$) – только симптоматическую терапию [25]. Показано, что в результате терапии ИП уменьшаются клинические проявления ОРВИ и длительность симптомов при АБА, предупреждается развитие вызываемых ими обострений БА. Происходит активация Th1 иммунного ответа с повышением продукции IFN- α и IL-12, которые вызывают про-

лиферацию натуральных киллеров клеток, оказывающих противовирусное действие. При терапии препаратом ИП снижается активность Th2-клеток и вторично уменьшается продукция IL-4, IL-5, фактора некроза опухоли- α , IgE, уменьшаются выраженность хемотаксиса эозинофилов, аллергического воспаления в бронхах и клинических проявлений БА, а также достоверно снижается частота выявления смешанных респираторных инфекций (с 46,7 до 26,7 %).

В результате клинико-иммунологических исследований у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, получивших лечение ИП [35], подтвердились выводы российских ученых и констатировано сокращение частоты эпизодов рецидивов респираторных инфекций на 81,2 % по сравнению с показателями до применения ИП. ОРВИ стали протекать клинически легче на 60,3 %, продолжительность их эпизодов сократилась на 88,2 %, а так называемый общий индекс клинических симптомов снизился на 72,5 % по сравнению с аналогичными показателями до применения ИП [35]. Применение антибактериальных препаратов у детей сократилось на 93,5 %, а неантибактериальных – на 78,3 %.

В наблюдениях В.А. Крыжановского [36] ИП применялся у часто и длительно болеющих ОРВИ взрослых пациентов ($n = 12$) в качестве профилактики по 50 мг / кг массы тела в день в течение 8–9 нед. и у пациентов ($n = 14$) с ХОБЛ по 3 г в сутки в течение 5–7 дней. Показано, что при использовании ИП в профилактическом режиме уменьшается частота развития и облегчается течение ОРВИ, продлевается период ремиссии. В лечебном режиме при приеме ИП сокращается длительность таких клинических проявлений, как боль в горле, насморк, кашель; быстрее нормализуется повышенная температура тела, ликвидируются симптомы интоксикации и ускоряется обратное развитие воспалительных процессов, предотвращается формирование осложнений.

Заключение

Гроприносин (ИП) является эффективным иммуномодулятором, применение которого оправданно даже при аллергических заболеваниях, при которых целью иммунотерапии является не только ликвидация инфекционного очага, но и снижение выраженности воспалительной реакции, а также улучшение клинической картины основного заболевания. При терапии Гропринозином быстрее локализуются очаги инфекции, вследствие чего уменьшается инфекционная нагрузка на организм, облегчаются симптомы заболевания, снижается риск развития осложнений, реинфекций и суперинфекций, уменьшается потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах. Гроприносин хорошо сочетается с основными лекарственными средствами, обуславливая клиническую эффективность, что позволяет рекомендовать данный препарат не только для монотерапии, но и в схемах комплексного лечения и профилактики (иммунореабилитации) респираторных вирусных инфекций у часто болеющих взрослых и детей.

Литература / References

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. / *Belyaeva T.V., Isakov V.A., Rakhmanova A.G. et al.* Influenza A H1N1 (California or "swine flu"). Clinical Signs, Diagnosis, Etiology: Methodological Guidelines. [Gripp A (H1N1) Kaliforniya ("svinoi gripp"). Klinika, diagnostika, etiologiya: Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey]. St Petersburg; 2009 (in Russian).
2. *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. / *Osidak L.V., Eroptkin M.Yu., Erofeeva M.K. et al.* Influenza A H1N1 2009 in Russia. Terra Medica Nova. 2009; 4–5: 6–9 (in Russian).
3. *Исаков В.А.* Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения): Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб; 1996. / *Isakov V.A.* Severe Influenza, Clinical Signs and Step-by-step Treatment Approach. [Tyazhelye formy grippa (klinika i sistema etapnogo lecheniya)]: Diss. St Petersburg; 1996 (in Russian).
4. *Siegel S.J., Roche A.M., Weiser J.N.* Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. Cell. Host. Microbe. 2014; 16 (1): 55–67. Doi: 10.1016/j.chom.2014.06.005.
5. *Горностаев Ю.А.* Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких. Consilium Medicum. 2010; 12 (11): 1–7. / *Gornostaev Yu.A.* Immune modulating therapy in patients with non-specific infectious and inflammatory pulmonary diseases. Consilium Medicum. 2010; 12 (11): 1–7 (in Russian).
6. *Осидак Л.В., Дринеvский В.П., Цыбалова Л.М. и др.* Острые респираторные инфекции у детей и подростков: Практическое руководство для врачей. СПб: ИнформМед; 2010. / *Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Tsybalova L.M. et al.* Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents: Practical Handbook. [Ostrye respiratornye infektsii u detey i podrostkov: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey]. St Petersburg: InformMed; 2010 (in Russian).
7. *Караулов А.В., Ликов В.Ф.* Иммуноterapia респираторных заболеваний: Руководство для врачей. М.: Лекарства и пищевые добавки; 2004. / *Karaulov A.V., Likov V.F.* Immune Therapy of Respiratory Diseases: Practical Handbook. [Immunoterapiya respiratornykh zabolevaniy: Rukovodstvo dlya vrachey]. Moscow: Lekarstva i pishchevye dobavki; 2004 (in Russian).
8. *Яковлева Н.В.* Респираторные вирусные инфекции при острой и хронической бронхолегочной патологии. В кн.: Кокосов А.Н., ред. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. Избранные лекции. СПб: Лань; 1999: 34–47. / *Yakovleva N.V.* Viral respiratory infections in patients with acute and chronic bronchopulmonary disease. In: Kokosov A.N., ed. Respiratory Diseases. Clinical Signs and Treatment: Selected lectures. Bolezni organov dykhaniya. Klinika i lechenie: Izbrannye leksii. St Petersburg: Lan'; 1999: 34–47 (in Russian).
9. *Jagger B.W., Wise H.M., Kash J.C. et al.* An overlapping protein-coding region in influenza A virus segment 3 modulates the host response. Science. 2012; 337 (6091): 199–204. Doi: 10.1126/science.1222213. Epub 2012 Jun 28.
10. *Siegel S.J., Roche A.M., Weiser J.N.* Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. Cell. Host. Microb. 2014; 16 (1): 55–67. Doi: 10.1016/j.chom.2014.06.005.
11. *Исаков В.А., Каболова И.В., Днепровская Г.Л., Ерофеева М.К.* Эффективность индукторов интерферонов в терапии гриппа. В кн.: Современные проблемы инфекционной патологии человека. Минск; 2009. 270–274. / *Isakov V.A., Kabolova I.V., Dneprovskaya G.L., Erofeeva M.K.* Efficacy of interferon inducers in influenza. In: Current issues of human infections. [Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka]. Minsk; 2009: 270–274 (in Russian).
12. *Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И.* Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 136–140. / *Isakov V.A., Belyaeva T.V., Afanas'eva O.I.* Improvement in influenza antiviral treatment of children and adults. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013; 12 (1): 136–140 (in Russian).
13. *Романцов М.Г., Сологуб Т.В.* Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ: Лекция для врачей. СПб; 2008. / *Romantsov M.G., Sologub T.V.* Urgent Non-specific Prevention and Treatment of Flu and Other Acute Respiratory Viral Diseases: A lecture for physicians. [Ekstrennaya nespetsificheskaya profilaktika i lechenie grippa i ORVI: Lektsiya dlya vrachey]. St Petersburg; 2008 (in Russian).
14. *Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др.* Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. Справочник поликлинического врача. 2010; 9: 1–8. / *Eliseeva M.Yu., Tsarev V.N., Masikhi K.N. et al.* Supplemental immune therapy in immunocompromised patients and children with recurrent respiratory infections. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2010; 9: 1–8 (in Russian).
15. *Исаков В.А.* Терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес, грипп). В кн.: Труды XXI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Сборник лекций для практикующих врачей. М.; 2014: 504–523. / *Isakov V.A.* Therapy of viral socially significant infections (Herpes, influenza). [Terapiya sotsial'no znachimykh virusnykh infektsiy (gerpes, gripp)]. In: The XXI Russian National Congress "A Human and a Medicine" Proceedings: Lectures for physicians. [Trudy XXI Rossiyskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo": Sbornik leksiy dlya praktikuyushchikh vrachey]. Moscow; 2014: 504–523 (in Russian).
16. *Боковой А.Г.* Герпесвирусные инфекции у детей. М.: МАКС Пресс; 2008. / *Vokovoy A.G.* Herpes virus infection in children. [Gerpesvirusnye infektsii u detey]. Moscow: MAKS Press; 2008 (in Russian).
17. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпес-вирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб: СпецЛит; 2013. / *Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V.* Herpes Virus Infection in Human: Practical handbook. [Gerpes-virusnye infektsii cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachey]. St Petersburg: SpetsLit; 2013 (in Russian).
18. *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): 23–29. / *Mel'nik O.V., Babachenko I.V., Levina A.S.* A role of Epstein – Barr virus and cytomegalovirus in development of childhood respiratory pathology. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2011; 6 (3): 23–29 (in Russian).
19. *Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А.* Иммуно-терапия: лечение и профилактика вирусных инфекций

- у часто и длительно болеющих взрослых и детей. Аллергология и иммунология. 2012; 3: 20–27. / *Savenkova M.S., Afanas'eva A.A., Abramova N.A.* Immunotherapy: treatment and prevention of viral infections in children and adults. *Allergologiya i immunologiya*. 2012; 3: 20–27 (in Russian).
20. *Gern J.E.* Mechanism of virus-induced asthma. *J. Pediatr*. 2003; 142: 9–14.
 21. *Балаболкин И.И.* Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 2003. / *Balabolkin I.I.* Bronchial Asthma in Children. [Bronkhial'naya astma u detey]. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
 22. *Coyle A., Bertrand C., Tsuyuki S. et al.* IL-4 differentiates naive CD8⁺ T cells to a "Th2-like" phenotype: a link between viral infections and bronchial asthma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996; 796: 97–103.
 23. *Гущин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармус Принт; 1998. / *Gushchin I.S.* Allergic Inflammation and its Pharmacological Control. [Allegicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol']. Moscow: Farmus Print; 1998 (in Russian).
 24. *Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б.* Герпетическая инфекция у детей с аллергическими заболеваниями. *Детские инфекции*. 2006; 5 (1): 18–21. / *Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B.* Herpes virus infection in children with allergic diseases. *Detskie infektsii*. 2006; 5 (1): 18–21 (in Russian).
 25. *Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С. и др.* Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (3): 58–65. / *Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sedova M.S. et al.* Clinical and immunological efficacy of inosine pranobex in children with acute respiratory infections and atopical bronchial asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010; 7 (3): 58–65. (in Russian).
 26. *Караулов А.В.* Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2012; 1: 43–47. / *Karaulov A.V.* Immunomodulating drugs for treatment and prevention of respiratory infections in children. *Farmateka*. 2012; 1: 43–47 (in Russian).
 27. *Чучалин А.Г., Ершов Ф.И.*, ред. Применение меглюмина акридоацетата в комплексной терапии больных бронхиальной астмой при острых респираторных инфекциях: Методические рекомендации № 5. М.; 2012. / *Chuchalin A.G., Ershov F.I.*, eds. Meglumine Acridonacetate in Therapy of Patients with Bronchial Asthma and Acute Respiratory Infection: Methodological guidelines. [Primenenie meglumina akridoatsetata v kompleksnoy terapii bol'nykh bronkhial'noy astmoy pri ostrykh respiratornykh infektsiyakh: Metodicheskie rekomendatsii № 5]. Moscow; 2012 (in Russian).
 28. *Давидовская Е.И.* Рациональная фармакотерапия респираторных вирусных инфекций. *Медицинские новости*. 2006; 12: 1–5. / *Davidovskaya E.I.* Rational pharmacotherapy of respiratory viral infections. *Meditsinskie novosti*. 2006; 12: 1–5 (in Russian).
 29. *Darlath W., Wybran J.* Therapeutic experience with the immunostimulator inosine pranobex. *Fortschr. Med.* 1984; 102 (37): 932–934.
 30. *Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H. et al.* Protective effects of inosiplex in viral infections. Comparison with other immunostimulants. 1991; 55 (8): 551–557.
 31. *Чучалин А.Г.*, ред. Иммунокоррекция в пульмонологии. М.: Медицина; 1989. / *Chuchalin A.G.*, ed. Immunotherapy in Pulmonology. [Immunokorreksiya v pulmonologii]. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
 32. *Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г., Грибкова Н.В.* Грипп у детей: клинико-иммунологические особенности и новые возможности терапии. *Медицинские новости*. 2009; 14: 1–4. / *Sergienko E.N., Shmeleva N.P., Germanenko I.G., Gribkova N.V.* Influenza in children: clinical and immunological features and novel approaches to treatment. *Meditsinskie novosti*. 2009; 14: 1–4 (in Russian).
 33. *Парамонова Н.С., Волкова О.А.* Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. *Медицина*. 2006; 4: 66–67. / *Paramonova N.S., Volkova O.A.* Acute respiratory diseases in pediatrics. *Meditsina*. 2006; 4: 66–67 (in Russian).
 34. *Буцель А.Ч.* Клиническое обоснование применения лекарственного средства "Гроприносин" в лечении больных ангиной на фоне острой респираторной вирусной инфекции. *Медицина*. 2007; 2: 40–41. / *Butsel' A.Ch.* Clinical support for Gronprinolin administration in patients acute respiratory viral infection complicated by angina. *Meditsina*. 2007; 2: 40–41 (in Russian).
 35. *Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al.* Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur. Lek.* 2005; 19 (111): 379–382.
 36. *Крыжановский В.А.* Применение Гроприносина для профилактики и лечения ОРВИ у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицина*. 2006; 3: 74–78. / *Kryzhanovskiy V.A.* Use of Gronprinolin for prevention and treatment of acute respiratory viral infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsina*. 2006; 3: 74–78 (in Russian).

Информация об авторах

Исаков Валерий Александрович – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО "ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова" Росздрава; тел.: (812) 499-70-58; e-mail: issakov1945@yandex.ru

Исаков Дмитрий Валерьевич – к. м. н., научный сотрудник отдела иммунологии и биохимии ФГБУ "НИИ экспериментальной медицины" СЗО РАМН; тел.: (951) 664-87-27; e-mail: issakovd@yahoo.com

Поступила 19.08.14
© Исаков В.А., Исаков Д.В., 2014
УДК 616.2-022-085.23