

В.А. Исаков<sup>1</sup>, Т.В. Беляева<sup>1</sup>, О.И. Афанасьева<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Российская Федерация<sup>2</sup> НИИ гриппа, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых

### Контактная информация:

Исаков Валерий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, руководитель отделения вирусных инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, тел.: (812) 499-70-58, e-mail: issakov1945@yandex.ru

Статья поступила: 22.01.2013 г., принята к печати: 01.02.2013 г.

Многими авторами доказана высокая эффективность инозина пранобекс в терапии и профилактике гриппа и других острых респираторных инфекций у детей и взрослых с учетом различных сопутствующих заболеваний. Инозин пранобекс — пример сочетания значимой клинической эффективности и высокого профиля безопасности. Препарат подходит для детей и взрослых, как иммунокомпрометированных, так и с сохранной иммунной системой.

**Ключевые слова:** вирусы гриппа, иммунитет, эффективность лечения, инозин пранобекс.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 136–140)

136

Одной из важных медико-социальных проблем здравоохранения является высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными инфекциями (ОРИ), которые обусловлены более чем 250 вирусами. В период эпидемий гриппа, особенно вызванных новыми разновидностями вирусов, регистрируют значительное число больных тяжелыми и осложненными формами инфекции. Это требует своевременного проведения комплекса организационно-противоэпидемических, профилактических и экстренных лечебных мероприятий.

Вирусы гриппа, поражая различные органы и системы, в среднем у 5% больных вызывают тяжелые гипертоксические формы. Летальность при гриппе среди госпитализированных взрослых больных, несмотря на определенные успехи интенсивной терапии, остается достаточно высокой (до 2,5%). Наиболее часто течение гриппа и ОРИ осложняет пневмония, которую регистрируют у 2–17% всех больных гриппом и у 15–46,3% госпитализированных пациентов.

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 тип В. Возникновение в 2009 г. пандемии гриппа связано с распространением в природе высокопатогенных штаммов А(H5N1) и пандемического вируса А(H1N1)pdm, против которых население оказалось неиммунным [1].

В современной клинической практике известные этиотропные противогриппозные лекарственные средства (химиопрепараты) делятся на 3 группы: блокаторы M<sub>2</sub>-каналов вируса гриппа А (амантадин, римантадин); ингибиторы нейраминидазной активности вируса гриппа (осельтамивир, занамивир) и другие препараты. Действие противовирусного химиопрепарата направлено на конкретный, узкий этап (стадию) репликационного цикла вируса. Лечение больных гриппом представляет определенные трудности в связи с такими недостатками

V.A. Isakov<sup>1</sup>, T.V. Belyaeva<sup>1</sup>, O.I. Afanas'eva<sup>2</sup><sup>1</sup> St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russian Federation<sup>2</sup> Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

## Optimization of anti-viral therapy of influenza in children and adults

High efficacy of inosine pranobex in treatment and prophylaxis of influenza and other acute respiratory infections in children and adults accordingly to various concurrent diseases has been proved by numerous authors. Inosine pranobex is an example of significant clinical efficacy and high safety level unity. This drug is appropriate to children and adults both with immunocompromised and normal immune status.

**Key words:** influenza viruses, immunity, efficacy of treatment, inosine pranobex.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 136–140)

химиопрепаратов, как формирование резистентности штаммов вируса к лекарственным средствам, сохранение терапевтического эффекта только на фоне приема препарата, возможные побочные реакции и др. [2].

Основными антигенами вируса гриппа являются гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA). Наиболее существенный вклад в патогенность вирусов гриппа А вносят белки HA — PB<sub>1</sub>, PB<sub>2</sub>, NS<sub>1</sub>. Кроме этого, 2 белка (NA, M<sub>2</sub>) связаны с развитием устойчивости вирусов к противовирусным препаратам. Вирус A(H1N1)pdm в отличие от своих предшественников, изолятов 1918 г. и вируса A(H5N1), содержит в геноме 2 очевидных дефекта, которые позволяют отнести пандемический вирус A(H1N1)pdm к умеренно патогенным. Однако анализ структуры HA и NA пандемического вируса позволил обнаружить в структуре HA «подвижные» детерминанты, с которыми связывают особенности течения тяжелых, осложненных форм гриппа с высокой вероятностью летального исхода. Полагают, что эволюция этого вируса может идти по пути восстановления некоторых признаков патогенности, что будет означать переход вируса гриппа A(H1N1)pdm в категорию высокопатогенных [3].

Вирус A(H1N1)pdm обладает способностью к индукции «цитокинового каскада» («шторма»), который является опасным фоном для развития тяжелого гриппа. Пандемический штамм A(H1N1)pdm высоко пневмотропен, с низкой иммуногенной активностью, может проявлять нейровирулентные свойства [4].

Противовирусная защита организма обеспечивается различными механизмами, в т.ч. и механизмами неспецифической резистентности. Своеобразие неспецифических механизмов определяется ведущей ролью ряда факторов: клеточной и тканевой невосприимчивостью, температурной инактивацией вирусов, системой интерферонов (ИФН), гуморальными β-ингибиторами сыворотки крови [5]. Особое значение придают системе мононуклеарных фагоцитов, нейтрофилам, естественным киллерам и др. При этом различные реакции иммунитета и неспецифической защиты находятся в согласованном взаимодействии. Большое значение в выздоровлении от вирусных инфекций имеет состояние Т-клеточного звена иммунитета. Особую опасность представляет способность ряда вирусов блокировать первичный неспецифический иммунный ответ фагоцитов и подавлять синтез ИФН, что способствует углублению иммунодефицита (угнетение функции макрофагов и нейтрофилов, блокада рецепторов фактора некроза опухолей, лимфоцитопения, нарушение механизмов клеточной дифференцировки в системе Т и В лимфоцитов) [5, 6].

Гриппозная инфекция у детей и взрослых угнетает клеточный иммунитет, но не препятствует образованию специфических противогриппозных антител. Грипп также подавляет факторы неспецифической и специфической противобактериальной защиты: снижается титр лизоцима, комплемента и пропердина в крови больных. Тяжелые и осложненные формы гриппа и ОРИ протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижением функциональной активности натураль-

ных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, повышением содержания сывороточных иммунных комплексов, наличием ИФН-дефицита [6–8].

Грипп у детей в последнее десятилетие, сохраняя свои основные проявления, в каждую из эпидемий приобретает ряд существенных особенностей, заключающихся в неодинаковой тяжести и продолжительности клинических синдромов. Как показывают наблюдения, в разные эпидемические сезоны (в нашей стране и за рубежом), возраст госпитализированных заметно варьирует, а число детей с хронической патологией и другими отклонениями в состоянии здоровья неуклонно растет. Нередко регистрируют микст-вирусные ОРИ.

Поражения центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, хроническая патология ЛОР-органов, рахит, обменные нарушения и прочее на фоне незрелости иммунной системы ребенка могут изменять классическую картину гриппа, являясь предикторами тяжелого и продолжительного течения заболевания. К группе риска относятся также дети раннего возраста и часто и длительно болеющие дети, у которых грипп не всегда протекает в классической форме, а генетически детерминированный «поздний иммунологический старт» и возрастные ограничения в применении современных противовирусных средств обуславливают развитие тяжелых и осложненных форм заболевания [9]. В течение 1–1,5 мес от начала инфекционного процесса возможно развитие постгриппозного астенического синдрома у 40–60% больных, который сохраняется на протяжении 3–4 мес. Подробно клиническая картина и терапия современного гриппа у детей описана в научных публикациях [7, 8, 10].

Лечение гриппа предусматривает раннее назначение специфических противовирусных химиопрепаратов (прямых ингибиторов репликации), снижающих уровень вирусемии. После купирования острых симптомов болезни возможно применение индукторов ИФН с целью стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии. Для лечения гриппа используют патогенетические и симптоматические средства. Ингибиторы вирусной нейраминидазы нового поколения лананамивир и перамивир не зарегистрированы в Российской Федерации, а существующая вакцинопрофилактика гриппа имеет ограниченные перспективы. Актуальным является активизация естественного иммунитета индукторами ИФН и иммуномодуляторами, в частности инозином пранобекс (Изопринозин, компания «Тева», Израиль). Одна таблетка препарата содержит 500 мг инозина пранобекс. Химическая структура: комплекс инозина и диметиламино-2-пропанол р-ацетиамидо-бензоата в соотношении 1:3. После приема препарата внутрь в дозе 1,5 г максимальная концентрация инозина в сыворотке крови достигается через 1 ч.

Инозин пранобекс зарегистрирован в России как иммуностимулирующее средство с противовирусным действием и разрешен для применения на территории Российской Федерации, в т.ч. в педиатрической практике (Регистрационное удостоверение П № 15167/01 от 10.05.2007, выданное Федеральной службой по

надзору в сфере здравоохранения и социального развития).

Препарат имеет широкий спектр действия, подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, а также блокирует их репродукцию путем повреждения генетического аппарата. Иммуномодулирующее действие выражается в стимуляции функции Т лимфоцитов (в частности, Т хелперов), естественных клеток-киллеров. Он увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует фагоцитоз и синтез антител. Таким образом, препарат обладает бифункциональными свойствами: доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Инозин пранобекс высоко эффективен при лечении и профилактике вирусных инфекций у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой: при гриппе и ОРВИ, кори, гепатитах, герпетической и папилломавирусной инфекции, паротите, цитомегаловирусной инфекции и инфекции вирусом Эпштейна–Барр и др. Доза препарата назначается индивидуально, в зависимости от характера течения и степени тяжести заболевания (Инструкция МЗиСР РФ, изменения от 29.04.2011). Суточная доза взрослым и детям с 3 лет составляет 50 мг/кг массы тела в 3–4 приема. Курс лечения при ОРВИ — 5–8 дней. Противопоказания для назначения препарата: подагра, аритмии, почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, беременность, кормление грудью. При лечении может наблюдаться транзиторное увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, которая нормализуется в ходе лечения или через несколько дней после его окончания и не является показанием для отмены препарата. Форма выпуска — таблетки № 20, 30 и 50, содержащие по 0,5 г активного вещества.

На моделях гриппозной инфекции инозин пранобекс показал неспецифическую эффективность при гриппе человека типа А (использовали сезонный — вирусы гриппа А (H1N1, H3N2) и пандемический — H1N1 штаммы вирусов гриппа А и В, в т.ч. римантадинустойчивые штаммы [в отличие от римантадина]), гриппе птиц подтипа А(H5N2); при ОРВИ, вызванных аденовирусами, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусами парагриппа [10]. По данным наших сравнительных исследований, Изопринозин обладает хорошим профилем безопасности и превосходит по этому показателю некоторые другие противовирусные препараты (в частности, его цитотоксичность в 17 раз ниже, чем у Арбидола) [11]. Инозин пранобекс в отличие от других иммуномодуляторов имеет наиболее высокий уровень доказательности исследований (уровень А).

Постмаркетинговые клинические наблюдения, проведенные за 2503 детьми в возрасте от 1 года и старше с ОРВИ в сезон февраль–май 2007 г. в 13 городах России с участием 121 врача, доказали, что препарат обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в т.ч. при наличии осложненного преморбидного фона. Так, при профилактическом режиме назначения инозина пранобекс снижалась частота новых эпизодов ОРВИ. Снижалась степень тяжести и укорачива-

лась длительность симптомов ОРВИ при его назначении в лечебном режиме на фоне восстановления морфофункциональной потенции иммунной системы [10, 12].

В работе Н.С. Парамоновой и О.А. Волковой [13] также продемонстрирована профилактическая эффективность инозина пранобекс со снижением частоты и продолжительности эпизодов ОРВИ. После применения препарата число детей, перенесших первичные и повторные эпизоды ОРВИ, уменьшилось в 3,5 раза по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Подтверждением лечебно-профилактической эффективности инозина пранобекс является более легкое течение ОРВИ, снижение частоты развития осложнений (острый бронхит, пневмония и отит) в 3–4 раза.

Доказана эффективность препарата и для профилактики респираторных инфекций у детей в возрасте 4–15 лет с аллергическими болезнями и частыми ОРВИ [14]. Под наблюдением находились 37 детей с атопической бронхиальной астмой, имевших рецидивы ОРВИ не менее 5 раз в год. Основная группа (26 детей) дополнительно к базисной терапии получала инозин пранобекс внутрь в профилактической дозе из расчета 50 мг/кг массы тела в сут в 2 приема в течение 14 дней. Группу сравнения составили 11 детей, не получавшие препарат. В течение 12 мес после лечения в обеих группах учитывали частоту интеркуррентных ОРВИ, число обострений заболеваний ЛОР-органов, а также среднюю продолжительность острого периода инфекционных заболеваний и обострений бронхиальной астмы. Показано снижение частоты интеркуррентных ОРВИ и сопутствующей инфекционной патологии респираторного тракта у пролеченных больных, а также нормализующее влияние препарата на иммунологические показатели. Кроме того, отмечено снижение заболеваемости инфекциями ЛОР-органов в основной группе детей в 2,2 раза; в группе сравнения заболеваемость изменилась незначительно ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты профилактической эффективности инозина пранобекс, очевидно, являются следствием ингибирующего влияния препарата на репродукцию возбудителей респираторных инфекций, а также способностью активизировать функцию Th<sub>1</sub> клеток, повышая неспецифическую резистентность организма к инфекциям у детей с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями.

Имеется также опыт применения инозина пранобекс в лечении и профилактике гриппа, ОРВИ, герпетической и папилломавирусной инфекции. Препарат назначали для лечения 60 подростков и взрослых с гриппом, осложненным пневмонией. В основной группе, насчитывающей 40 пациентов, дополнительно к базисному лечению применяли инозин пранобекс внутрь по 1,0 г (2 таблетки) 2 раза в день, 14 дней подряд. 20 больных группы сравнения получали лишь базисную терапию. Отмечено достоверное сокращение длительности основных симптомов болезни (лихорадки, интоксикации, катарального синдрома), продолжительности койко-дня (табл. 1).

Клинический эффект сопровождался повышением синтеза эндогенных ИФН  $\alpha/\beta$  и ИФН  $\gamma$  лейкоцитами периферической крови. Иными словами, после приема инозина пранобекс отмечалось восстановление резервных

**Таблица 1.** Результаты лечения взрослых больных гриппом, осложненным пневмонией (В.А. Исаков и др., 2001)

Показатели	Продолжительность симптомов, дни	
	Базисная терапия (n = 20)	Инозин пранобекс (n = 40)
Лихорадка	9,8 ± 0,2	6,9 ± 0,2*
Интоксикация	12,2 ± 0,5	8,5 ± 0,3*
Катаральный синдром	18,6 ± 0,6	14,2 ± 0,25*
Длительность заболевания	28,6 ± 0,4	26,0 ± 0,3
Койко-день	25,0 ± 1,3	21,2 ± 0,9*

Примечание. \* —  $p < 0,05$ . Значения представлены в виде средней величины (M) и ошибки (m).

**Таблица 2.** Содержание интерферонов в сыворотке крови больных гриппом, осложненным пневмонией, получавших инозин пранобекс

Сроки обследования	Показатели интерферонов статуса		
	Циркулирующий интерферон, МЕ/мл	Продукция интерферона <i>in vitro</i> , МЕ	
		ИФН $\alpha/\beta$	ИФН $\gamma$
Норма	12–25	85–250	45–110
Инозин пранобекс до лечения (n = 40)	27,2 ± 0,2	76,0 ± 6,2	35,1 ± 4,1
Инозин пранобекс после лечения (n = 40)	20,2 ± 0,5	123,2 ± 7,4*	52,3 ± 2,4*
Базисная терапия до лечения (n = 20)	31,6 ± 2,5	71,8 ± 4,2	31,8 ± 3,2
Базисная терапия после лечения (n = 20)	24,1 ± 1,6	96,2 ± 6,8	43,8 ± 3,6

Примечание. ИФН — интерферон. \* —  $p < 0,05$ . Значения представлены в виде средней величины (M) и ошибки (m).

возможностей иммунной системы организма по синтезу важных цитокинов, обладающих выраженной противовирусной и иммунорегуляторной активностью (табл. 2).

Инозин пранобекс — пример сочетания значимой клинической эффективности и высокого профиля безопасности. Препарат существенно снижает риск развития осложнений, уменьшает выраженность и длительность основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ, достоверно повышает интенсивность синтеза ИФН  $\alpha/\beta$  и ИФН  $\gamma$ , способствует увеличению абсолютного числа CD3+ и CD4+ лимфоцитов, натуральных киллеров, повы-

шению их функциональной активности. Его применение сокращает число койко-дней, повышает эффективность базисной терапии.

Таким образом, есть основания рекомендовать Изопринозин для лечения и профилактики гриппа и других респираторных заболеваний у детей и взрослых как иммунокомпрометированных, так и с сохранной иммунной системой. Препарат малотоксичен, хорошо переносится, его прием можно сочетать с основными лекарственными средствами (антибиотики, противовирусные средства, интерфероны).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коновалова Н. И., Григорьева В. А., Гудкова Т. М. Мониторинг эволюции вирусов гриппа человека в России как часть системы подготовки к вероятной пандемии. *Вестн. рос. военно-мед. академии*. 2008; 23 (3): 305.
2. Деева Э. Г. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактик.* 2009; 4 (47): 38–43.
3. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О. И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского. М.: МИА. 2012. 496 с.
4. Говорин А. Н. Клинические и некоторые патогенетические аспекты поражения нервной системы при гриппе А (H1N1)/09. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск*. 2012. 21 с.
5. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. *Рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа*. 2007. 363 с.
6. Беляева Т. В., Исаков В. А., Рахманова А. Г. и др. Клиника и терапия современного гриппа. *Метод. рекомендац. для врачей. С.-Пб.* 2009. 106 с.
7. Афанасьева О. И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей. *Автореф. дис. ... докт. мед. наук. С.-Пб.* 2012. 43 с.
8. Осидак Л. В., Дриневский В. П., Цыбалова Л. М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: *практ. рук-во для врачей*. 2-е изд., доп. Под ред. Л. В. Осидак. С.-Пб.: *ИнформМед*. 2010. 216 с.
9. Кладова О. В., Погодина Т. Ф., Замахина Е. В., Учайкин В. Ф. Проблема гриппа сегодня и завтра. *Детские инфекции*. 2007; 6 (3): 54–57.
10. 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.
11. Отчет НИИ гриппа СЗО РАМН «Изучение противовирусной активности препарата изопринозин в отношении респираторных вирусов человека». Санкт-Петербург, 2008.
12. Елисеева М. Ю., Царев В. Н., Масихи К. Н. и др. Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. *Справочн. поликлинич. врача*. 2010; 9: 1–8.
13. Парамонова Н. С., Волкова О. А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. М.: *Медицина*. 2006. С. 66–67.
14. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Катосова Л. К. и др. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозина пранобекс для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7: 5: 30–37.