

С.В. ЗАЙЦЕВА, О.В. ЗАЙЦЕВА

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ:

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлены современные данные об эпидемиологии острых респираторных инфекций, механизмах противовирусной защиты с учетом анатомо-физиологических особенностей иммунной системы детей и возможностях этиопатогенетической терапии. Основной акцент сделан на противовирусном и иммуномодулирующем препарате инозин пранобекс (Изопринозин), приведены литературные данные по применению инозина пранобекса у детей с респираторными инфекциями. Показаны эффективность и безопасность применения инозина пранобекса (Изопринозина) в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, противовирусные препараты, инозин пранобекс (Изопринозин)

Несмотря на современные достижения медицины в XXI в., уровень инфекционной заболеваемости не снижается. Первое место в структуре инфекционных болезней у взрослых и детей занимают острые респираторные заболевания (ОРЗ). Под термином ОРЗ объединяют этиологически разнородные инфекции респираторного тракта, имеющие сходную клиническую картину, которая обусловлена тропностью инфекционного фактора к эпителию дыхательных путей. Причинами ОРЗ могут быть вирусы, бактерии и атипичная микрофлора (микоплазма, хламидофилла, легионелла). Согласно данным государственного отчета Роспотребнадзора, в России заболеваемость ОРЗ у детей за 2012 г. составила более 28 млн (28 423 135), или 19 896,3 случая на 100 тыс. детей. Грипп за этот же период зарегистрирован у 24 638 тыс. детей, или 17,25 тыс. случаев на 100 тыс. детей [8].

Как известно, более 90% всех ОРЗ вызывают респираторные вирусы и грипп, что оправдывает использование термина *острая респираторная вирусная инфекция* (ОРВИ). Наиболее значимыми в качестве этиологических факторов ОРВИ являются 7 семейств вирусов. Это ДНК-содержащие вирусы: adenoviridae (более 50 типов аденовирусов), parvoviridae – бокавирус (2-го типа); РНК-содержащие вирусы: orthomyxoviridae – вирус гриппа, тип А, В, С; paramyxoviridae – вирус парагриппа (4-го типа), респираторно-синцитиальный вирус (2-го типа), метапневмовирус (тип А, В); coronaviridae – коронавирус (5 типов); picornoviridae – риновирус (более 100 типов), энтеровирус (более 90 типов); reoviridae – реовирус. Все они весьма контагиозны, т. к. передаются воздушно-капельным путем [4].

Биологические свойства вирусов определяют поражение того или иного отдела респираторного тракта и клинические проявления заболевания. Результаты исследований свиде-

тельствуют, что наиболее частыми возбудителями поражения нижних отделов респираторного тракта являются вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус. Верхние отделы чаще поражаются коронавирусами, аденовирусами и энтеро- и риновирусами, вирусами простого герпеса 1-го типа, вирусом Эпштейна – Барр, хотя нельзя исключить их роль в поражении нижних отделов дыхательных путей.

В условиях изменения социально-политической обстановки в стране, возрастающей миграции и частого отказа населения от вакцинации в последнее десятилетие в России отмечено ухудшение эпидемиологической ситуации по некоторым инфекциям, управляемым средствами специфической иммунопрофилактики. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость корью в 2012 г. выросла в 3,3 раза и составила 1,47 на 100 тыс. населения (в 2011 г. – 0,44). В 2012 г. зарегистрировано 2 106 случаев кори в 58 субъектах Российской Федерации [1, 8].

■ Под термином ОРЗ объединяют этиологически разнородные инфекции респираторного тракта, имеющие сходную клиническую картину, которая обусловлена тропностью инфекционного фактора к эпителию дыхательных путей

Сохраняется неблагоприятная эпидобстановка в стране и по распространенности ветряной оспы. По данным Федерального медико-биологического агентства России от 21 сентября 2012 г. (№32-024/612), за 7 мес. 2012 г. заболеваемость ветряной оспой увеличилась на 44,5% [26]. В Российской Федерации в 2012 г. в 2,7 раза увеличилась заболеваемость краснухой. Зарегистрировано 958 случаев, в т. ч. 141 случай у детей до 17 лет (в 2011 г. 358 и 52 случая соответственно). Показатель заболеваемости составил 0,67 на 100 тыс. населения против 0,25 в 2011 г. [8].

Помимо ранее «забытых инфекций», в мире все больше внимания уделяется проблеме возникновения новых штаммов вирусов, обладающих большой токсигенностью. В работах последних лет появились данные о новых респираторных вирусах, способствующих развитию тяжелых ОРВИ. Получены доказательства участия метапневмовируса и бокавируса в развитии тяжелого бронхообструктивного синдрома у детей первых лет жизни. Длительное проспективное исследование, выполненное в Vanderbilt University (Нашвилл, США) с 1976 по 2001 г., выявило особую роль метапневмовируса в структуре ОРЗ у детей первых лет жизни. В ходе исследования было показано, что метапневмовирус часто способствует развитию бронхоолита (59%), крупа (18%) и пневмонии (8%), а в 15% случаев вызывает обострение бронхиальной астмы. В последующем исследовании, проходившем в 2003–2009 гг. в 3 штатах США, было установлено, что метапневмовирус вызывает 12% инфекций нижних отделов дыхательных путей у детей. Данный вирус особенно тяжело протекает у детей первых лет жизни. Именно им часто требовалась кислородная поддержка, а также длительное лечение в отделениях интенсивной терапии [30].

В 2005 г. в Швеции был идентифицирован бокавирус человека (HBoV), член семейства Parvoviridae. HBoV является частой причиной обструкции бронхов у юных пациентов и третьим по частоте обнаружения при ОРЗ вирусным агентом человека после респираторно-синцитиального и риновируса [28, 37].

В 2012 г. появились сведения о появлении новых штаммов коронавируса. Согласно ранее известным данным, коронавирусы вызывают преимущественно легкие поражения верхних дыхательных путей. Лишь у части детей отмечены случаи поражения бронхов и легких. Однако с сентября 2012 г. по май 2013 г. ВОЗ информировала о 34 случаях лабораторно подтвержденных случаях инфицирования людей новым штаммом коронавируса NCoV, который явился причиной 18 летальных исходов. Новый коронавирус был впервые идентифицирован и имел сходство с коронавирусом – возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома («атипичная пневмония»), вызвавшим гибель более 800 человек в 2003 г. [39].

Еще одна проблема – это изменение антигенной структуры вирусов гриппа. В последние годы появились новые токсигенные штаммы гриппа, которые могут быть причиной эпидемий и пандемий в человеческой популяции. Так, 31 марта 2013 г. комиссия Китая по здравоохранению и планированию семьи известила ВОЗ о трех случаях инфицирования людей ранее не известным штаммом гриппа A(H7N9). Данный вирус ранее был выделен от птиц. Вспышки заболеваний среди птиц были описаны ранее в Нидерландах, Японии, США. Как сообщает европейский центр по контролю за заболеваемостью, новый вирус гриппа A(H7N9) отличается большей трансмиссивностью от животного к человеку. Имеется и клинические особенности данного возбудителя. Он вызывает тяжелый респираторный синдром, развитие дыхательной недостаточности и харак-

теризуется высокой летальностью. Так, из 63 человек, заболевших в марте-апреле 2013 г. в Китае, 14 имели летальный исход как следствие тяжелой пневмонии и дыхательной недостаточности [33].

Таким образом, необходимо отметить, что ОРВИ в современном мире нередко имеют тяжелое течение с развитием осложнений. Это обусловлено как появлением ранее «исчезнувших» инфекционных заболеваний, так и появлением новых вирусов. Данные вирусы имеют тенденцию к постоянному изменению. Это способствует формированию высокотоксигенных, резистентных к этиотропным препаратам штаммов вирусов. Отсутствие иммунологической памяти к ним в популяции, а также формирование резистентности к существующим этиотропным препаратам способствует быстрому распространению и тяжелому течению ОРВИ. Именно этим обусловлена необходимость постоянного изучения механизмов развития инфекционного процесса и выработки способов повышения иммунной защиты организма.

■ Необходимо отметить, что ОРВИ в современном мире нередко имеют тяжелое течение с развитием осложнений. Это обусловлено как появлением ранее «исчезнувших» инфекционных заболеваний, так и появлением новых вирусов

Итак, для развития острого вирусного заболевания необходимо взаимодействие макроорганизма и вируса. Попадание в организм вирусных частиц неравнозначно инфицированию. Для возникновения и развития инфекционного процесса необходимо внедрение и репродукция вируса в клетках хозяина. Однако для этого вирус должен преодолеть барьеры, которые стоят на его пути в организме ребенка. В то же время любое внедрение инфекционного агента активирует весь арсенал неспецифических факторов и адаптивного иммунитета человека.

Первоначально проникновению вирусов в организм противостоят кожа (эпидермис, жирные и молочная кислоты, pH) и слизистые (эпителий, ингибиторные компоненты слизи, pH). Именно полноценность данного барьера нередко препятствует внедрению вирусов. Однако в детском возрасте существующие анатомо-функциональные особенности создают предпосылки к проникновению инфекции. Среди них можно отметить повышенную ранимость слизистых, высокую васкуляризацию, гипертрофию лимфоидной ткани, узость проводящих отделов респираторного тракта и особенности его аэрации. Частые рецидивы ОРЗ являются еще одним фактором, который способствует внедрению возбудителей.

Если прикрепление и проникновение вируса в клетку все же состоялось, то в ответ на его внедрение в организме происходят многоэтапные изменения с участием молекул, клеток и органов, регуляторных и эффекторных систем.

Основной их целью является эффективное отражение возникшей угрозы. На ранних этапах инфекции они носят неспецифический характер. К факторам иммунологической неспецифической противовирусной защиты относятся гуморальные (интерфероны, интерлейкины, хемокины, система комплемента, естественные антитела) и клеточные (toll-like рецепторы, рецепторы цитокинов, естественные киллеры – NK-клетки, моноциты и макрофаги, дендритные клетки-ДК) факторы.

■ **Эффективность противовирусной защиты организма ребенка зависит от сбалансированного функционирования врожденного и адаптивного иммунитета**

Противовирусный ответ иммунной системы начинается с распознавания вирусных агентов toll-like рецепторами. Общим свойством всех toll-like рецепторов является их способность взаимодействовать со структурами инфекционного агента. Результатом этого взаимодействия является формирование и проведение активационного сигнала, ведущего к повышению защитных неспецифических механизмов организма. Так, установлено, что toll-like рецепторы участвуют в индукции биосинтеза трех основных классов интерферонов (ИФН), являющихся важнейшим звеном защиты врожденного иммунитета [29, 40].

Интерфероны не обладают прямым противовирусным эффектом, а проявляют активность, воздействуя на клетки. Этим и объясняются множественные биологические эффекты, которые вызывают ИФН. Антивирусные свойства более всего присущи ИФН-альфа и ИФН-бета. ИФН-гамма является модулятором активности клеток иммунной системы. Отличительной особенностью ИФН является возможность ингибировать внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивать невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Попадая из ворот инфекции в кровь, ИФН распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов [12, 13].

Еще одной важной составляющей защиты врожденного противовирусного иммунитета являются лимфоциты – натуральные киллеры (NK-клетки). Противовирусный эффект этих клеток неспецифичен. В цитоплазме этих лимфоцитов содержатся гранулы с белком перфорином, вызывающим образование в мембранах клеток-мишеней пор, и гранзимами (белками, инициирующими апоптоз). Эти гранулы высвобождаются из цитоплазмы клеток в процессе взаимодействия с клетками, инфицированными вирусом. В результате происходит гибель клеток-мишеней. Установлено, что именно на ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного увеличения содержания NK-клеток в периферической крови больных [35].

Следующим этапом противовирусной защиты является активация клеточного и гуморального ответов иммунной

системы. Сбалансированность в образовании вирусспецифических антител и эффекторных Т-лимфоцитов разной специфичности поддерживается количественным содержанием и активностью двух регуляторных субпопуляций CD4+ Т-клеток хелперов (Th) – Th1- и Th2-типа. Как известно, каждый из популяций Th продуцирует соответствующий спектр цитокинов: ИЛ-2 и ИФН-гамма, характерных для Th1-ответа, или ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, характерных для Th2-типа. Именно цитокиновый профиль определяет направленность иммунного ответа – клеточный (Th1) или гуморальный (Th2) [12, 13, 15, 23].

Первые этапы гуморального иммунного ответа на инфекцию соответствуют инкубационному периоду. Именно в конце инкубационного периода и в продромальном периоде у инфицированных лиц синтезируются вирусспецифические антитела IgM-класса, составляя основу первичного иммунного ответа. Продукция антител начинается довольно быстро, и за 1–2 нед. их уровень достигает высоких значений и в 2–8 раз превосходит таковой антител IgG изотипа. К концу 2–3-й нед. содержание IgM- и IgG-антител в сыворотке крови практически одинаково. Содержание антител IgM-изотипа некоторое время еще остается на том же уровне, а затем в течение 20–30 дней резко снижается и через 1–3 мес. после завершения инфекции может полностью исчезать. Для благоприятного исхода вирусной инфекции иммунной системе ребенка необходимо интенсивно продуцировать молекулы антител в количествах, многократно превышающих содержание вирионов и вирусных антигенов. В таких случаях содержание вирусных частиц быстро снижается, угасают клинические симптомы инфекции. В последующем вирусспецифические видо- и серотипспецифические IgG-антитела остаются основным изотипом антител, осуществляющим контроль инфекции во внутренней среде организма. Однако надо учитывать, что протективная активность противовирусных антител обусловлена преимущественно их нейтрализующей активностью в отношении вирионов, находящихся внеклеточно. Они агглютинируют вирусные частицы, вызывают конформационные изменения поверхностных белков вириона, препятствуют их взаимодействию с рецепторами клеток. Это, в свою очередь, сопровождается значительным уменьшением количества вновь инфицированных клеток в организме и количества вирусных частиц как в органах, так и в крови. Некоторые фрагменты антител способны проникать внутрь клеток и воздействовать на вирус и его компоненты, блокируя важные этапы репликации, препятствуя сборке и выходу из клетки [2, 4, 12, 23].

Роль клеточного иммунного ответа заключается в защите от внутриклеточных вирусов. Он обусловлен образованием вирусспецифических цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, которые появляются на 7–10-й день после инфицирования организма, и их количество достигает пика на 3–6-й нед. После завершения инфекции в течение 3–6 нед. их содержание довольно быстро снижается. Установлено, что раннее и интенсивное накопление вирусспецифических цитотоксических лимфоцитов является благоприятным признаком, ассо-

Ну почему?

Почему я отпустила
ее без куртки?

И вот заболела – опять ОРВИ
и куча лекарств?..



цирующимся с низкой вирусной нагрузкой и способностью иммунной системы контролировать инфекционный процесс, замедленное – неблагоприятный признак, ассоциирующийся с высоким уровнем вирусной нагрузки, хронизацией, прогрессированием болезни [23, 36].

Таким образом, эффективность противовирусной защиты организма ребенка зависит от сбалансированного функционирования врожденного и адаптивного иммунитета. Именно интенсивность и скорость нарастания активности отдельных звеньев иммунного ответа во многом определяют эффективность и скорость элиминации вируса. Задержка или блокада на любом уровне защиты приводит к развитию тяжелых форм заболевания, персистенции вируса в организме больного и нередко – к летальному исходу.

Эффективность противовирусной защиты детского организма во многом определяется зрелостью иммунной системы детей. Установлено, что иммунная система ребенка имеет несколько критических периодов, когда он особенно восприимчив к инфекционным агентам. Так, известно, что в первые годы жизни у ребенка имеет место Th2-направленность иммунного ответа, несостоятельность макрофагально-фагоцититарного звена, интерфероногенеза, снижение концентрации компонентов комплемента при альтернативном пути воспаления и снижение продукции иммуноглобулинов (Ig) классов А и G, а также незрелость Т- и В-лимфоцитов [2, 15, 16, 19, 22].

Согласно литературным данным, способность к полноценному синтезу антител класса IgG, соответствующего уровню взрослых, появляется только к 4–6 годам жизни ребенка. Особенно длительно происходит формирование продукции антител субклассов IgG 2 и IgG 4. Местный иммунитет слизистых дыхательных путей и пищеварительного тракта, который обеспечивается сочетанным действием секреторных антител класса IgA и неспецифических гуморальных факторов (лактоферрина, лизоцима, ионов тиоцианата, лактопероксидазы), окончательно формируется только к 7–8 годам жизни. Сложные изменения происходят в пубертатный период и обусловлены эндокринным влиянием. У девочек этот этап начинается с 12–13 лет, у мальчиков – с 14–15 лет. В иммунной системе уменьшается масса лимфоидных органов, что связано с пубертатным скачком роста и веса детей, подавляется функция Т-системы (клеточный иммунитет), стимулируется функция В-системы (гуморальный иммунитет). Все это способствует частым ОРВИ, микст-инфицированию и персистенции вирусов. Так, вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирусы, риновирусы, аденовирусы удается идентифицировать в течение продолжительного времени после острого периода болезни – от 2 нед. до нескольких месяцев [2, 15, 16, 19, 22].

Таким образом, в детской практике, особенно в критические периоды развития иммунной системы ребенка, имеет место возрастная несостоятельность противовирусной защиты, что способствует развитию микст-вирусных инфекций и длительной персистенции возбудителя в организме ребенка. Это обстоятельство нередко требует применения этиотропных лекарственных препаратов, обладающих иммуномоду-

лирующей активностью. Именно назначение данной группы препаратов способствует быстрой элиминации вируса, снижению тяжести заболевания и уменьшает риск развития осложнений.

Для полноценной эффективной элиминации вирусанеобходимы препараты, обладающие направленным противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью. Однако современная медицина располагает небольшим спектром избирательно действующих противовирусных средств с подтвержденной клинической эффективностью и безопасностью у детей. Основным недостатком этиотропных противовирусных препаратов является узкий спектр их противовирусного действия, которое направлено на конкретный, узкий этап (стадию) репликационного цикла вируса. Так, например, рекомендованные ВОЗ для лечения и профилактики гриппа препараты этиотропного действия работают как блокаторы ионных каналов (римантадин, амантадин) или ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир). Препараты адамантанового ряда активны только относительно вируса гриппа А, т. к. блокируют ионные каналы, образуемые М2-белком гриппа А. Их применение ограничено в связи с отсутствием эффективности на вирус гриппа В.

В педиатрической практике разрешены препараты, ингибирующие репродукцию респираторно-синцитиального вируса (Синагис), герпетической группы вирусов, ретровирусов. Однако спектр их противовирусной активности ограничен преимущественно одним семейством вирусов. Вместе с этим у постели больного врач не всегда может клинически идентифицировать этиологию ОРВИ, особенно при наличии микст-инфекции. Лабораторная же диагностика до настоящего времени затруднительна в практической медицине. Соответственно, препараты назначаются эмпирически без учета этиологии вирусов, что не улучшает прогноз заболевания.

■ Для полноценной эффективной элиминации вируса необходимы препараты, обладающие направленным противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью

Еще один недостаток современных этиотропных препаратов заключается в том, что при многократном их применении формируются резистентные вирусные штаммы. Эта резистентность обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью действия для препарата. Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов. Так, в работе Е.И. Бурцевой и соавт. изучалась чувствительность штаммов вирусов гриппа А и В к ремантадину, арбидолу, осельтамивиру. Было установлено, что в сезон 2007–2008 гг. подавляющее число (77%) штаммов вируса гриппа А (H3N2) были резистентны к этим препаратам. В 2011 г. Центром эколо-

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
без лишней медикаментозной нагрузки



TEVA

*Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире*

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru |
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией
FIRE-ISOped-AD-1202014-MEDIA-269-110215

гии и эпидемиологии гриппа представлены итоги эпидемиологического сезона гриппа 2009–2010 гг. Проведенный анализ выявил резистентность пандемичного штамма вируса гриппа А (H1N1) к ремантадину. Выявлены также штаммы гриппа А (H1N1), несущие ответственность за резистентность к ингибитору нейраминидазы – осельтамивиру [6, 9, 14, 18, 21].

Таким образом, на современном этапе возникают определенные сложности при выборе противовирусных препаратов у детей. Они обусловлены ограниченным спектром противовирусных препаратов с узкой направленностью их механизма действия, возрастающей резистентностью вирусов к наиболее часто и необоснованно используемым медикаментам. Именно поэтому подбор этиотропной и иммуномодулирующей терапии при ОРВИ у детей является непростой задачей для педиатра, решение которой предупреждает тяжелое осложненное течение заболевания и персистенцию вирусов.

При выборе терапии необходимо учитывать как незрелость иммунной системы детей, так и иммуносупрессию, возникающую под действием вирусов. Так, установлено, что тяжелые и осложненные формы гриппа и ОРВИ протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижением функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, повышением содержания сывороточных иммунных комплексов, наличием ИФН-дефицита [2, 3, 24].

Именно поэтому актуален поиск и применение таких препаратов, которые оказывают не только широкий противовирусный эффект, но и обладают стимулирующим действием на клеточный и гуморальный иммунитет.

Одним из современных средств с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием является препарат Изопринозин (инозин пранобекс). Данный препарат представляет собой комплекс, содержащий инозин и М-диметиламино-2-пропанол в молярном соотношении 1 : 3. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй его компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Инозин пранобекс является синтетическим аналогом инозина. В свою очередь, инозин – это природное пуриновое соединение, которое присутствует в пище и входит в состав таких веществ, как пуриновые коэнзимы, высокоэнергитические фосфатные соединения (АТФ, ГТФ). Инозин, обладая противовоспалительным, антигипоксическим, анаболическим и антиаритмическим действием, участвует в регуляции многих физиологических процессов. Соответственно, дефицит его в клетке приводит к снижению жизнедеятельности клетки.

Изопринозин, относящийся по анатомо-терапевтической классификации к «прочим противовирусным средствам» (код АТХ – J05AX05), применяется в медицинской практике с 1971 г. для лечения клеточно-опосредованных иммунодефицитных состояний, связанных с различными вирусными инфекциями (простой герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекция

Эпштейна – Барр). Он синтезирован Р. Gordon (Chicago Medical School, USA) на основе гипотезы о том, что пуриновый метаболит инозин и его аналоги оказывают влияние на м-РНК и биосинтез белков и за счет этого могут вызывать повышение адаптивной способности клеток к вирусной инфекции и их иммунной защиты. Препарат с двойной активностью – противовирусной и иммуномодулирующей – под названием Инозиплекс (Inosiplex) запатентован в США в 1972 г. В 1990 г. был уже зарегистрирован и разрешен к применению более чем в 70 странах мира под различными торговыми наименованиями: Изопринозин (Isoprinosine), Имуновир (Imunovir®), Вируксан (Viruxan®), Виримун (Virimun®), Делиммун (Delimmun®), Инозиплекс (Inosiplex), Инозин пранобекс (Inosine pranobex), Метизопринол (Methisoprinol), Принозин (Prinosine), Модимунал (Modimunal) и т. д. в двух лекарственных формах (таблетки, сироп), которые используются в качестве иммуномодуляторов с противовирусной активностью [5, 11, 25].

■ Проведенные исследования показали, что высокая клиническая эффективность препарата, широкий спектр противовирусной и иммуномодулирующей активности, безопасность применения позволяют рекомендовать Изопринозин в комплекс лечения ОРВИ у детей старше трех лет жизни независимо от формы заболевания и характера нарушений иммунного статуса

Инозин пранобекс тормозит репликацию широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Противовирусная активность препарата обусловлена ингибированием присоединения адениловой кислоты к вирусной РНК и изменением стереохимической структуры рибосом, в результате чего нарушается синтез вирусных белков [11, 24, 31, 32, 38].

В настоящее время накоплен достаточно убедительный положительный опыт применения инозина пранобекса. Одними из первых были проведены работы по изучению действия препарата на часто встречающиеся респираторные вирусы (грипп, парагрипп, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, корь), а также герпетическую группу вирусов и вирус папилломы человека [2, 25].

До настоящего времени терапия герпесвирусных инфекций является непростой задачей и нередко завершается многолетней персистенцией вируса в организме. Данные последних исследований свидетельствуют об эффективности Изопринозина у больных герпесвирусными инфекциями – герпесом 1-го, 2-го типов, Эпштейна – Барр вирусной инфекцией и цитомегаловирусной инфекцией [17, 25]. Существует опыт применения инозина пранобекса при ветряной оспе. Лечение этим препаратом детей старше 1 года с ветряной оспой позволило избежать осложнений у

детей групп риска. Использование инозина пранобекса в комплексной терапии опоясывающего герпеса способствовало быстрому купированию местных и системных реакций и сокращению сроков госпитализации [8, 25].

Еще в 1974 г. в исследованиях Pachtuta и соавт. была установлена эффективность инозина относительно риновирусной инфекции [34].

Большое число исследований подтверждают эффективность препарата относительно вирусов гриппа [2, 3, 5, 9, 10, 11].

Иммунокорригирующее действие инозина пранобекса заключается в модуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Со стороны факторов врожденной резистентности имеет место повышение количества естественных киллерных клеток, восстановление метаболической активности нейтрофилов, повышение хемотаксической и фагоцитарной активности макрофагов. Препарат влияет также на интерфероновый статус – восстанавливает продукцию ИФН-γ и ИФН-α, улучшает их рецепцию [27].

Изопринозин увеличивает функциональную активность Т-хелперов 1-го типа (Th1), ускоряет дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов в Т-хелперы и цитотоксические CD8-лимфоциты. Важно, что инозин пранобекс оказывает влияние на иммунный ответ по гуморальному типу. Препарат способствует дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки и стимулирует продукцию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G. Установлено также, что инозин пранобекс улучшает обменные процессы в пораженных клетках [5, 12, 17, 24, 25, 26].

Таким образом, сочетание противовирусной активности Изопринозина относительно многих патогенных респираторных вирусов с активацией врожденного и адаптивного иммунитета является определяющим показанием для рекомендации использования данного препарата в комплексной терапии и профилактике тяжелого течения ОРВИ.

Подтверждением тому служат клинические исследования эффективности и безопасности препарата Изопринозин у детей с ОРВИ.

Наиболее крупное клиническое исследование было проведено с участием 2 503 детей с ОРВИ в сезон февраль – май 2007 г. в 13 городах России с участием 121 врача. Оно доказало, что препарат обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью. Так, при профилактическом режиме назначения инозина пранобекса снижалась частота новых эпизодов, степень тяжести и укорачивалась длительность симптомов ОРВИ [24].

Назначение Изопринозина в лечебном режиме у относящихся к группе ЧБД, так и не относящихся к группе ЧБД детей с ОРВИ, согласно данным Осидак и соавт. (2008), способствовало сокращению продолжительности практически всех симптомов заболевания, в т. ч. температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке. При этом продолжительность эпизодов ОРВИ не превышала 6–8 дней у 64–70% детей, принимавших Изопринозин, что существенно превосходит аналогичный показатель у детей контрольной группы (4–25%) [18].

В сравнительном исследовании профессора Э.Н. Симоньян установлена эффективность включения Изопринозина в схемы терапии детей с ОРВИ (2013). Это исследование проведено с участием 72 детей в возрасте 3–6 лет с ОРВИ (острые бронхит, ринофарингит) [27]. Дети были рандомизированы на 2 группы по 36 человек. Одна группа получала стандартные схемы терапии ОРВИ. В терапию второй группы был включен Изопринозин. Сопоставление продолжительности симптомов ОРВИ показало, что у пациентов, получавших инозин пранобекс, более быстро исчезали лихорадка, интоксикация, ринорея, кашель, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, жесткое дыхание в легких, у детей с бронхитом – хрипы в легких по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию. Препарат продемонстрировал эффективность у 94,4% пациентов. Побочные эффекты при приеме инозина пранобекса отсутствовали. В ходе лабораторного исследования было установлено, что препарат обладает достаточно широким спектром иммуномодулирующей активности. Выявлено, что иммунокорригирующее действие инозина пранобекса заключалось в модуляции иммунного ответа по клеточному типу – нормализации CD3-, CD4-, увеличении CD8-лимфоцитов. На фоне терапии отмечалась стимуляция антителогенеза (увеличение IgA, переключение синтеза с IgM на IgG) на фоне улучшения элиминации ЦИК. Со стороны факторов врожденной резистентности имело место повышение количества естественных киллерных клеток, восстановление метаболической активности нейтрофилов. Препарат влиял также на ИФН-статус – восстанавливал продукцию ИФН-α и ИФН-γ, улучшал их рецепцию. В ходе исследования не отмечено неблагоприятных реакций, связанных с приемом препарата. Он хорошо переносился больными [27].

Проведенные исследования показали, что высокая клиническая эффективность препарата, широкий спектр противовирусной и иммуномодулирующей активности, безопасность применения позволяют рекомендовать Изопринозин в комплекс лечения ОРВИ у детей старше трех лет жизни независимо от формы заболевания и характера нарушений иммунного статуса.

Таким образом, проблема вирусных инфекций у детей сохраняет свою актуальность в связи с появлением случаев давно забытых инфекций и новых вирусов. Механизмы защиты от вирусных инфекций у детей во многом зависят от анатомо-физиологических особенностей, что часто определяет неэффективность иммунной защиты. Вместе с этим появление вирусов с выраженными иммуносупрессивными свойствами, резистентных к лекарственным препаратам, требует применения современных медикаментов, обладающих широким противовирусным и иммуномодулирующим действием. Одним из таких препаратов является препарат инозин пранобекс – Изопринозин. Особенностью данного препарата является наличие прямого неспецифического противовирусного действия наряду с терапевтической эффективностью при ОРВИ и безопасностью в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аликеева Г.К., Ющук Н.Д., Сундуков А.В. и др. Корь. *Леч. врач.* 2011, 6: 82–85.
2. Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей. *Автореф. дис. ... докт. мед. наук.* СПб., 2012. 43 с.
3. Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Клиника и терапия современного гриппа. *Методические рекомендации для врачей.* СПб., 2009. 106.
4. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. Учебник. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001.
5. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ханова Н.И. и др. Применение изопринозина (инозин пранобекс) для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей. М., 2010. 19.
6. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Белякова Н.В. и др. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным препаратам. *Вопр. вирусологии.* 2009, 5: 24–28.
7. Германенко И.Г., Булдык Е.А. Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины. Рос. науч.-практ. конф., посвященная 110-летию кафедры инфекционных болезней ВМА им. С.М. Кирова. СПб., 2006: 74–75.
8. Государственный отчет Роспотребнадзора «Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2012 год». Режим доступа: <http://75.gosptrebnadzor.ru/content/infektsionnaya-zabolevaemost-v-rossiiskoi-federatsii-za-2012-god>.
9. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: Руководство для врачей. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008: 198.
10. 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. СПб.: ИнформМед, 2010: 6–8.
11. Еропкин М.Ю. Изучение противовирусной активности препарата «Изопринозин» in vitro в отношении вируса «свиного гриппа» [штамм A/California/07/09 (H1N1)swm] (отчет). СПб., 2009. 6.
12. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. 311.
13. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005: 356.
14. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Острые респираторно-вирусные инфекции. *Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей.* СПб., 2007: 45–80. 5, 14.
15. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. *Педиатрия*, 2005, 4: 94–104.
16. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Под ред. Г.А. Самсыгиной. М., 2006. 280.
17. Исаков В.А., Архипова Е.И. Герпес-вирусные инфекции человека. Пособие для врачей. СПб.: Спецлит, 2006. 300.
18. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/10: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб.: НИИ гриппа СЗО РАМН, 2010: 98.
19. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г., Делягин В.М., Мельникова М.А. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа. *Педиатрия*, 3, 2006. 14–21.
20. Краснов В.В., Мальшева Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция. Пособие для врачей. Н. Новгород: НГМА, 2004. 75.
21. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В. Информация Центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Иванского РАМН об итогах эпидемиологического сезона 2009–2010 гг. по гриппу и ОРВИ (с 40-й недели 2009 г. по 22-ю неделю 2010 г.) в мире и России. *Вопр. вирусологии.* 2011, 1: 44.
22. Макарова С.А. Клинико-функциональные особенности бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и способы его коррекции. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М., 2004. 21.
23. Новиков, Д.К. Противовирусный иммунитет. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2002. 1. 5–15.
24. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., Дриневский В.П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2008. 4: 35–41.
25. Савенкова М.С. Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов. *Педиатрия.* 2012. 91. 6: 70–77.
26. Савенкова М.С., Афанасьева А.Л., Минасян В.С., Тюркина С.И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией. *Вопросы современной педиатрии.* 2011, 4: 83–88.
27. Симованьян Э.Н., Бадалянц Э.Е., Сизякина Л.П. и др. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2013. 10. 1.
28. Allander T, MT Tammi, M. Eriksson et al. Cloning of a Human Parvovirus by Molecular Screening of Respiratory Tract Samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 102.36 Sept. 6 2005: 12891–12896.
29. Boehme KW, Compton T.-2004. Innate sensing of viruses by toll-like receptors. *J Virol.* 78. 7867–7873.
30. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, Staat MA, Iwane M, Prill MM, Williams JV; New Vaccine Surveillance Network. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med.* 2013; 368(7): 633–43.
31. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur Lekarski.* 2005. 19 (111). 379–382.
32. Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can J. Microbiol.* 1972. 18. 1463–1470.
33. Nicoll A, Danielsson N, A novel reassortant avian influenza A(H7N9) virus in China – what are the implications for Europe. *Eurosurveillance*, 18, I 15, 11 April 2013. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20452>.
34. Pachuta DM, Togo Y, Hornick RB et al. Evaluation of Isoprinosine in Experimental Human Rhinovirus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974, 5(4): 403–408.
35. Pulendran B, Palucka K, Banmchereau. Sensing pathogens and tuning immune responses. 2001. *Science.* 293. 5528. 253–256.
36. Sallie R. Replicative homeostasis: a fundamental mechanism mediating selective viral replication and escape mutation. *Virology Journal.* 2005. 2. 10. 1186–1200.
37. Song J, Y. Jin, Z. Xie et al. Novel Human Bocavirus in Children With Acute Respiratory Tract Infection. *Emerg Infect Dis* 16.2 (2010): 324–327.
38. Speirs CJ. Isoprinosine tablets: Pharmacotoxicological. *Expert Report. Newport*, 2001. Dublin. 39.
39. WHO - Global Alert and Response «Coronavirus infections» 08 May 2013, 12 May 2013 Available from: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/coronavirus_infections/en/index.html.
40. Yang K, Puel A, Zhang S et al. Human TLR-7,-8-, and-9-Mediated Induction of IFN-a/b and – I Is IRAK-4 Dependent and Redundant for Protective Immunity to Viruses. 2005. *Immunity.* 23, 465–478.