

В.А. Булгакова, Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Острые респираторные инфекции: расширение возможностей противовирусной терапии

Хорошо известно, что 90-95% всех острых инфекционных заболеваний дыхательных путей имеют вирусное происхождение. Благодаря развитию молекулярно-биологических лабораторных методов исследования в последние годы произошли значительные изменения в структуре респираторных инфекций. Если в прежние годы при постановке ребенку диагноза ОРВИ прежде всего предполагали хорошо изученные и известные возбудители, такие как вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, энтеро- и риновирусы, то в последние годы возрос удельный вес герпесвирусов и атипичных возбудителей, обнаружены ранее не известные вирусы, вызывающие инфекции респираторного тракта человека: коронавирусы, мета-, пневмо- и бокавирусы.

Противовирусное действие инозина пранобекса заключается в подавлении процесса репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, в результате чего в клетке нарушается синтез вирусных белков и снижается интенсивность размножения вируса. Полагают, что противовирусный механизм препарата реализуется уже к концу первых суток приема. Инозин пранобекс нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что впоследствии делает невозможными процессы репликации полноценных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов, т.е. нарушается воспроизводство вирусов и снижается время. При этом инозин пранобекс не влияет на развитие и функции здоровых клеток (отсутствие токсического эффекта), что очень важно при выборе лекарственного средства в педиатрической практике.

Противовирусная активность препарата в отношении респираторных вирусов, включая вирусы гриппа А и В, аденовирусы, РС-вирус, вирусы парагриппа, подтверждена исследованиями, проведенными в НИИ гриппа (Санкт-Петербург, 2008-2009 гг.). Ингибирующее влияние препарата на репродукцию вирусов гриппа установлено как в профилактическом (при предварительной обработке культуры клеток), так и в терапевтическом режиме (при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток).

Как известно, сохранение постоянства внутренней среды организма иммунная система осуществляет с помощью факторов врожденного и приобретенного иммунитета путем распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы, как экзо- (в основном это возбудители инфекции), так и эндогенного происхождения (клетки, измененные вирусами, ксенобактерии, злокачественные клетки и т.д.).

Противовирусное действие инозина пранобекса активно обсуждалось в исследованиях прежних лет и считалось главным свойством препарата. Было установлено, что инозин пранобекс, проникнув в инфицированные клетки, ингибирует синтез вирусных матричных РНК, а в нормальных клетках, наоборот, повышает уровень экспрессии как тотальной, так и матричной РНК, что особенно важно для клеток иммунной системы. С одной стороны, препарат блокирует размножение вирионов, ингибируя вирусную матричную РНК в инфицированных клетках, а с другой — поддерживает функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Таким образом, этиотропная противовирусная эффективность инозина пранобекса может быть дополнительно связана и с его иммуномодулирующими возможностями. В последующем на основании результатов дополнительных исследований действия препарата было показано, что наряду с антивирусным эффектом он обладает свойствами иммуномодулятора. Стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, а также повышая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке интерлейкинов-1, -2, интерферона-γ. Инозин пранобекс повышает функциональную активность НК-клеток; усиливая хематоксис макрофагов и фагоцитоз, потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нормализует гуморальный иммунитет; при этом происходит повышение концентрации М, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител. Активизируя

функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс еще и опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции.

По данным зарубежных авторов, после применения оригинального препарата Изопринозин для лечения вирусных инфекций органов дыхания у детей и взрослых клиническое улучшение наблюдается в 89,6% случаев (у 1573 из 1754 пациентов), при этом иммунологическое улучшение достоверно установлено в 93,1% случаев (у 1273 из 1376 больных). Показано, что инозин пранобекс потенцирует хематоксис и фагоцитирующую активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагальных клеток, повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и продукцию вируснейтрализующих антител, влияет на цитокиновый статус. Таким образом, происходит модулирование неспецифического иммунитета, повышение резистентности организма к широкому спектру вирусов.

Известно, что снижение эффективности иммунитета может быть обусловлено недостаточным поступлением субстратов энергетического обмена в клетку, вследствие чего иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии энергетического дефицита и не могут адекватно ответить на инфекцию. Эти состояния зачастую формируют вторичную иммунную недостаточность, когда изменений в количественном составе иммунокомпетентных клеток при иммунологических исследованиях не выявляется, а причина частой заболеваемости до конца не ясна. Само по себе частое чередование инфекционных процессов, например, у часто болеющих респираторными инфекциями детей, также сопровождается развитием энергетических состояний и снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что, в свою очередь, способствует как обострению имеющихся хронических воспалительных заболеваний, так и хронизации вирусной инфекции. Необходимо также учитывать, что вторичная иммунная недостаточность приводит к так называемому синдрому послевирусной астении, который может развиваться у больных в течение одного месяца после начала инфекции и отличается разнообразной клинической симптоматикой, из которой ведущими являются усталость и эмоциональные нарушения. Назначение инозина пранобекса в подобной ситуации способствует нормализации энергетического обмена в клетках. Проникая в клетку, он повышает их энергетический потенциал, усиливает устойчивость к цитопатогенному действию вирусов и препятствует развитию синдрома пост-вирусной астении, особенно характерном при гриппе и повторных ОРВИ.

Установлено, что применение инозина пранобекса при ОРВИ вирусной этиологии и гриппе сокращает продолжительность и степень выраженности симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных явлений в носоглотке). Показано уменьшение продолжительности болезни и купирование симптомов заболевания через 48-72 ч после назначения препарата детям в возрасте от 1 мес до 12 лет при ОРВИ вирусной этиологии (ринофарингит, острый ринофарингит). У пациентов, принимавших препарат, температура была невысокой и держалась не более двух суток, общие симптомы исчезали за 1-2 сут. Результаты использования препарата при бронхите (возраст пациентов от 2 до 17 мес), остром бронхите (дети в возрасте от 1 мес до 8 лет) и бронхопневмонии (пациенты от 15 мес до 3 лет) свидетельствуют о быстром улучшении состояния и наступлении ремиссии через 3-4 сут.

Применение инозина пранобекса для лечения ОРВИ у иммунокомпрометированных пациентов позволяет снизить потребность в назначении антибиотиков, не требует дополнительного назначения других лекарственных средств, сокращает сроки госпитализации. Результаты клинического исследования по его применению в терапии рецидивирующих бронхитов на протяжении 6 мес (50 больных в возрасте от 18 мес до 17 лет) говорят о том, что у 75% пациентов с изменениями в иммунограмме (иммунодефицит) и у 58% детей, у которых не выявлено отклонений в иммунологическом статусе, имеет место уменьшение частоты рецидивов и длительности и числа курсов антибиотикотерапии как во время обострения, так и после проведенного лечения. У остальных 25% больных с изменениями в иммунограмме и у 22,7% детей без отклонений в иммунологическом статусе было достигнуто полное выздоровление, рецидивы более не наблюдались. Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей после санации очагов хронической инфекции снижало частоту эпизодов ОРВИ трехкратно, частоту рецидивирующего бронхита — в 2,3 и хронического фарингита — в 2,5 раза, а также значительно сокращало частоту приема антибактериальных препаратов.

Лечебно-профилактическая эффективность инозина пранобекса, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих детей, пациентов с аллергией, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта), продемонстрирована в многоцентровом постмаркетинговом исследовании в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенном в 13 городах РФ (2007) с участием 2503 детей в возрасте 12 мес и старше с респираторными инфекциями. Согласно результатам исследования применение инозина пранобекса у детей, включая лиц с неблагоприятным преморбидным фоном, способствовало сокращению продолжительности практически всех симптомов заболевания, в том числе температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке. При этом продолжительность эпизодов ОРВИ не превышала 6-8 сут у 64-70% пациентов, принимавших препарат, что существенно превосходит аналогичный показатель у детей контрольной группы (4-25%). Сходные данные по результатам обследования детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями представлены М. Golebiowska-Wawrzyniak и соавт. (2005): после курса лечения отмечено урежение рецидивов респираторных инфекций, снижение степени тяжести и продолжительности ОРВИ, сокращение частоты применения антибиотиков и других лекарственных препаратов.

Метаанализ, посвященный оценке клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов, по данным десяти опубликованных исследований, в которых 2534 пациентом (детьми и взрослым) препарат был назначен с лечебно-профилактической целью, также подтвердил его эффективность. Доказано снижение частоты новых эпизодов ОРВИ при профилактическом режиме назначения препарата, снижение степени тяжести и укорочение длительности проявления ОРВИ вирусной этиологии при назначении его в лечебном режиме с одновременным восстановлением морфофункциональной потенции иммунной системы.

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в связи с этим имеет преимущество перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуномодулирующими средствами с противовирусной

активностью. Клинические исследования продемонстрировали хорошую переносимость препарата. По данным исследователей, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечены головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата. При длительном приеме (более 2 нед) может наблюдаться повышенная концентрация мочевой кислоты в крови и моче, которая нормализуется после прекращения лечения.

При острых респираторных вирусных инфекциях препарат назначают из расчета 50 мг/кг в сутки, разделенных на 3-4 приема в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 сут): взрослым — 6-8 таблеток в сутки, детям (с 3 лет) — по 1 таблетке на 10 кг массы тела в сутки.

Инозин пранобекс является препаратом выбора для лечения детей с герпесвирусными и смешанными респираторными инфекциями, оптимизации программ лечения часто болеющих детей. В настоящей работе применяли оригинальный препарат для лечения ОРВИ у детей с бронхиальной астмой. Препарат назначали внутрь в лечебных дозах, из расчета 50 мг/кг массы тела на 3 или 4 приема (в зависимости от суточной дозы) в течение 5-7 сут. При этом исключали использование противовирусных химиопрепаратов, интерферонов и их индукторов, обычно применяемых в лечении ОРВИ вирусной этиологии. Эффективность препарата оценивали по срокам уменьшения степени выраженности симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, по данным лабораторного исследования, свидетельствующим об активности патологического процесса, элиминации вирусов со слизистой оболочки полости носа, данным иммунного статуса. Результаты клинического мониторинга позволили констатировать более легкое течение гриппа и ОРВИ у детей, получавших исследуемый препарат. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, причем у всех наблюдаемых — свыше двух суток, а почти у 1/3 — до четырех суток и более. В основной группе у 27 (90%) больных продолжительность лихорадки составила не более двух суток. Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако длительность в группе сравнения — в 1,5-2 раза дольше ($p < 0,05$). У детей, получавших препарат, в динамике по окончании терапии установлены повышение содержания растворимых медиаторов иммунного ответа sCD4+, sCD25, интерлейкинов 8 и 12 ($p < 0,05$) и уменьшение концентрации sCD30, фактора некроза опухоли α ($p < 0,05$); обнаружена тенденция к незначительному снижению уровня интерлейкина-4 ($p > 0,05$), увеличению концентрации интерферона-γ ($p < 0,001$), сохранявшимся и в период реконвалесценции. По всей вероятности, достигнутый терапевтический эффект был связан с активацией иммунного ответа, проявляемой повышением продукции интерферона-7 и интерлейкина-12, которые вызывают пролиферацию НК-клеток, оказывающих противовирусное действие.

Таким образом, Изопринозин — это препарат многоцелевого влияния: помимо направленного этиотропного, он обладает иммуномодулирующим эффектом. Наличие в арсенале врача эффективного и безопасного лекарственного средства всегда является дополнительным резервом для лечения пациентов. Анализ публикаций по результатам изучения эффективности применения, а также собственные данные исследования препарата позволяют рекомендовать инозин пранобекс для лечения острых респираторных инфекций у детей.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Вопросы современной педиатрии, т. 12, № 5, 2013 г.