

Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога

А.Е. Шульженко[✉], И.Н. Зуйкова, Р.В. Шубелко

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Часто болеющие лица – это в первую очередь пациенты с рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП). Они оказывают существенную финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Ведущими этиологическими факторами рецидивирующих воспалительных заболеваний ВДП, помимо патогенной бактериальной микрофлоры, являются вирусные агенты (вирусы групп острых респираторных вирусных инфекций, герпеса). Хронизация и рецидивирование локального воспаления обусловлены персистенцией резидентной бактериально-вирусной флоры (в том числе вирусов герпес-группы) и, как следствие, – недостаточностью мукозального иммунного ответа. С целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий для часто болеющих взрослых и детей наиболее перспективно применение иммунотерапии и иммунопрофилактики. Иммуномодулятор инозин пранобекс благодаря уникальным комбинированным (иммунотропным и противовирусным) свойствам демонстрирует эффективность в комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций, в том числе в сочетании с герпес-вирусами, и успешно применяется для профилактики частых рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП. Отечественный аналог инозина пранобекса Нормомед® [АО «Валента фарм», ЛП-№(002470)-(РГ-РУ), ЛП-№(005542)-(РГ-РУ)] обладает хорошим профилем безопасности и биоэквивалентности и занимает достойную нишу на фармацевтическом рынке России среди рекомендованных для лечения вирусных инфекций у взрослых и детей препаратов.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, инозин пранобекс
Для цитирования: Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Шубелко Р.В. Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога. Терапевтический архив. 2024;96(11):1076–1082. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203033

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Проблема часто и длительно болеющих лиц – наименее освещаемая в медицинской литературе, однако эта категория пациентов, как детей, так и взрослых, вносит значительный вклад в уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Это больные, имеющие в год 4 случая и выше и 40 и более календарных дней временной нетрудоспособности по заболеваниям, этиологически связанным между собой [1]. В основном речь идет о воспалительно-инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП), при этом до 90–95% приходится на долю рецидивирующей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Ежегодно в мире от острых респираторных заболеваний страдает до 500 млн человек, реальные показатели заболеваемости выше статистических примерно в 2,5–3 раза, так как заболевшие не всегда обращаются за медицинской помощью. В зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий доля часто болеющих ОРВИ в детской популяции может достигать 30–50% [1, 2]. Спектр возбудителей ОРВИ включает десятки одновременно циркулирующих вирусов (>200 генетических групп из 6 семейств и 10 родов), провоцирующих развитие практически одинаковой клинической картины: вирусы гриппа (типы А и В), парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, метапневмо- (типы А и В), корона-

(в том числе и COVID-19), рино-, энтеро-, рео-, бока- и аденовирус [3–5].

Основными бактериальными возбудителями острого воспаления ВДП являются *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Остается открытым вопрос – велика ли роль этих инфектов при хронизации воспаления, и если нет, то за счет каких патогенов поддерживается хронический воспалительный очаг [6]?

Хронические воспалительные заболевания ВДП протекают в виде рецидивирующих ринофарингита (назофарингита) – РРФ, фарингита, тонзиллита, синусита. Хронизации инфекционно-воспалительного процесса способствуют персистирующие бактериальные и вирусные патогены. Согласно нашим исследованиям [7, 8], микробный пейзаж ротоглотки часто болеющих взрослых, вне периода обострения, представлен сочетанной бактериально-вирусной микрофлорой: условно-патогенными и/или патогенными бактериями (в основном *S. aureus*) и представителями вирусов герпес-группы: вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6). При этом в ротоглотке пациентов достоверно чаще ($p < 0,05$) определяется высокая вирусная нагрузка ВЭБ (65,3%) по сравнению с другими герпес-вирусами – ГВ (ВГЧ 6 – 28,6%, цитомегаловирус – ЦМВ – 1,9% случаев), а также с группой условно-здоровых

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шульженко Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием аллергологии и иммунотерапии. E-mail: ae.shulzhenko@nrcii.ru

Зуйкова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач – аллерголог-иммунолог отд-ния аллергологии №6

Шубелко Розалия Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач – аллерголог-иммунолог отд-ния аллергологии №6

[✉]Andrei E. Shul'zhenko. E-mail: ae.shulzhenko@nrcii.ru; ORCID: 0000-0003-0268-9350

Irina N. Zuikova. ORCID: 0000-0002-9373-4681

Rosalia V. Shchubelko. ORCID: 0000-0001-6993-9831

Issues of treatment and prevention of recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract: An immunologist's view. A review

Andrei E. Shul'zhenko[✉], Irina N. Zuikova, Rosalia V. Shchubelko

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Often ill people are, first of all, patients with recurrent infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract (URT). They put a significant financial burden on the healthcare system. The leading etiological factors of recurrent inflammatory diseases of URT, in addition to pathogenic bacterial microflora, are viral agents (viruses of the viral respiratory infections group, herpes viruses). The chronic infection and recurrence of local inflammation is due to the persistence of resident bacterial and viral flora (including herpes viruses), and as a result, the insufficiency of the mucosal immune response. In order to optimize therapeutic and preventive measures for frequently ill adults and children, the most promising is the use of immunotherapy and immunoprophylaxis. The immunomodulator inosine pranobex, due to its unique combined (immunotropic and antiviral) properties, demonstrates effectiveness in the complex treatment of viral respiratory infections, including in combination with herpes viruses, and is successfully used to prevent frequent relapses of infectious and inflammatory diseases of the URT. The domestic analogue of inosine pranobex Normomed® [JSC "Valenta Pharm"», ЛП-№(002470)-(ПГ-РУ), ЛП-№(005542)-(ПГ-РУ)], has a good safety and bioequivalence profile, and occupies a worthy field in the Russian pharmaceutical market among drugs recommended for the treatment of viral infections in adults and children.

Keywords: viral respiratory infections, recurrent upper respiratory tract infections, inosine pranobex

For citation: Shul'zhenko AE, Zuikova IN, Shchubelko RV. Issues of treatment and prevention of recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract: An immunologist's view. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(11):1076–1082. DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203033

добровольцев, что указывает на его ключевое значение в хронизации местного воспаления [7, 8].

Таким образом, часто болеющие лица являются значимым экономическим бременем для системы здравоохранения в связи со значительными финансовыми затратами и высоким уровнем временной нетрудоспособности. Недостаточная эффективность традиционных методов лечения приводит к необходимости рассматривать и изучать особенности иммунного ответа (ИО) на местном и системном уровнях и находить эффективные методы коррекции выявленных нарушений. Именно поэтому для лечения и диспансерного наблюдения таких пациентов, помимо оториноларингологов, терапевтов, педиатров, привлекаются и клинические иммунологи-аллергологи.

Мукозальный иммунитет

Известно, что попадание патогена в область, тропную его вирулентным потенциям, далеко не всегда приводит к развитию заболевания. Локальная активация патогена первоначально контролируется иммунитетом слизистых оболочек (СО), или мукозальным иммунитетом (МИ). Здесь развиваются защитные реакции врожденного и адаптивного ответа на патогены, что позволяет предотвратить и/или ограничить инфицирование, предупреждая развитие воспаления. Протективные функции МИ обеспечиваются организованной лимфоидной тканью (ЛТ), ассоциированной с СО – MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).

Орофарингеальная СО образует механический барьер, морфологически состоящий из многослойного плоского эпителия, собственной пластинки (*lamina propria*) и подслизистого слоя. МИ орофарингеальной СО обеспечивается NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue), а также неспецифическими защитными факторами слюны (антимикробными пептидами, белками, ферментами, муцином и т.д.) [8, 9].

Функционально различают афферентную (индуктивную) и эфферентную (эффекторную) области ИО СО.

Афферентная (индуктивная) зона орофарингеальной СО анатомически представлена лимфоидными фолликулами, миндалинами ротоглотки, слюнными железами и

региональными лимфатическими узлами (ЛУ). Здесь происходит распознавание антигена, восприятие сигнала чужеродности и дальнейшая обработка иммунологической информации.

Распознавание антигена и восприятие сигнала чужеродности осуществляется в первую очередь Toll-подобными рецепторами (TLR – Toll-like receptors) – эволюционно древней системой, которая включает 10 типов рецепторов, расположенных как вне- (TLR1, 2, 4, 5, 6 и 10), так и внутриклеточно (TLR3, 7, 8 и 9). Экспрессия TLR является практически повсеместной на иммунных клетках, где они управляют механизмами врожденного и адаптивного иммунитета, распознавая патогены с конкретными структурными особенностями – патогенассоциированные молекулярные паттерны, или образы патогенности (pathogen-associated molecular pattern). Их распознавание привлекает клетки врожденного иммунитета в развитие защитных реакций и элиминацию чужеродных агентов [9].

Обработка иммунологической информации обеспечивается в основном дендритными клетками (ДК). Захватив антиген, ДК мигрируют в регионарные ЛУ, где они презентуют его Т-лимфоцитам, индуцируя их дифференциацию в эффекторные Т-клетки и Т-клетки памяти. Эффекторные Т-клетки, сформировавшиеся в регионарном ЛУ, покидают его с эфферентной лимфой и в составе лимфы грудного протока поступают в общий кровоток, мигрируя преимущественно в ту область СО, из которой происходят индуцированные ДК (хоминг) [9].

Таким образом, активированные Т-клетки попадают в эпителиальный, подслизистый слой, *lamina propria* – эффекторный (исполнительный) отдел иммунной системы СО, частью которой является диффузная ЛТ. Аналогичным способом в эту зону мигрируют и активированные В-лимфоциты. Помимо активированных Т- и В-лимфоцитов, диффузная ЛТ СО представлена широким спектром различных иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитами памяти, ДК, макрофагами, NK-клетками (Natural Killer Cells) и NKT-клетками (Natural Killer T-Cells) (естественными киллерами Т-лимфоцитами), интраэпителиальными Т-лимфоцитами, эпителиоцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками.

Кроме того, в микроокружении СО мигрирующие сюда и образовавшиеся местно плазматические клетки (В-лимфоциты) продуцируют секреторный иммуноглобулин А (IgA) – важнейший гуморальный эффекторный фактор СО [9].

В реализации 1-й линии защиты СО ротоглотки ключевая роль принадлежит клеткам врожденного иммунитета – нейтрофилам. Последние обладают высоким защитным потенциалом, осуществляемым главным образом с помощью фагоцитоза. Эффективное функционирование нейтрофилов также обеспечивается секретируемыми катионными белками (лизозимом, лактоферрином, серопроцидинами, ВР1-протеинами) и антимикробными пептидами (α -дефензины, кателицидин LL-37), присутствующими в их гранулах. Эти факторы являются основными защитными компонентами слюны. Их продукция обеспечивается не только нейтрофилами, но и эпителиальными клетками. Антимикробные пептиды обеспечивают неспецифическую эффективную нейтрализацию патогенов за счет локального повышения их концентрации в ответ на воспаление. Они обладают антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми свойствами – связывая патогены, обеспечивают их агглютинацию и изоляцию на поверхности СО, а также могут непосредственно разрушать микробную мембрану путем электростатического взаимодействия. Эффекты различных защитных компонентов слюны могут быть аддитивными и/или синергичными. Таким образом, активность защитных факторов слюны носит многофункциональный характер, что позволяет комбинированно воздействовать на антигены, обеспечивая их эффективную элиминацию [8, 9].

Дисфункция МИ может быть обусловлена различными факторами. При остром воспалении массивное воздействие патогена на СО индуцирует избыточную выработку провоспалительных цитокинов, способных повреждать окружающие ткани, снижая их функциональные способности. Длительное воспаление сопровождается гиперпродукцией слизи и повреждением реснитчатого эпителия, что нарушает механизмы очистки и создает благоприятные условия для персистенции патогенов, что, в свою очередь, приводит к хронизации воспаления. Хроническое воспаление сопровождается истощением факторов врожденного ИО. Так, по нашим данным, у пациентов с частыми рецидивирующими воспалительными заболеваниями ротоглотки в период ремиссии отмечается стойкое снижение концентрации антимикробных пептидов, лактоферрина и секреторного IgA по сравнению с условно здоровыми добровольцами: α -дефензины (человеческий нейтрофильный пептид – HNP 1–3) – 996 ± 64 нг/мл vs 341 ± 94 нг/мл ($p < 0,007$), кателицидин LL-37 – $18,9 \pm 1,6$ нг/мл vs $30,3 \pm 3,6$ нг/мл ($p < 0,007$), секреторный IgA – 220 ± 16 мкг/мл vs 367 ± 29 мкг/мл ($p < 0,001$), лактоферрин – 931 ± 54 нг/мл vs 835 ± 35 нг/мл ($p = 0,16$) [5].

Таким образом, рецидивирующие воспалительные заболевания ВДП провоцируются не только патогенной вирусно-бактериальной флорой, но и персистирующими бактериальными и вирусными патогенами, которые при неблагоприятных условиях могут приобретать патогенные свойства и вовлекаться в воспалительный процесс. Рецидивирование, затяжное течение и хронизация воспалительных заболеваний ВДП обусловлены снижением иммунологической реактивности, нарушением защитных свойств СО носо- и ротоглотки, что приводит к иммунологической несостоятельности мукозального ИО этого анатомического региона.

Оптимальной концепцией в подходах к лечению рецидивирующих воспалительных заболеваний ВДП является

иммунотерапия. Неспецифические эффекты большинства иммуномодуляторов часто становятся преимуществом, так как появляется возможность одним средством влиять на возникновение и ход инфекционного процесса, вызванного различными патогенами далеких друг от друга таксономических групп (например, бактерий и вирусов), что обеспечивает комплексное воздействие на ИО.

Инозин пранобекс

Инозин пранобекс – иммуномодулятор с противовирусными свойствами, запатентован в США в 1969 г. компанией Newport Pharmaceuticals International. С 1971 г. лицензирован и с 1973 г. применяется в медицинской практике в США, а с 1978 г. – в Европе, в том числе Италии, Польше, Германии, Канаде, Великобритании, Венгрии, Франции и других странах под разными торговыми названиями. В 1982 г. инозин пранобекс получил приз Галена (Le Prix Galien) как наиболее значимая фармакотерапевтическая инновация французского рынка. С 2008 г. инозин пранобекс появился на рынке России [7], в 2018 г. компания «Валента Фарм» вывела на российский рынок лекарственный препарат Нормомед® (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»/АО «Валента Фарм»). В 2015 г. проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Нормомед®, таблетки 500 мг (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия), и Изопринозин, таблетки 500 мг («Тева Фармацевтические Предприятия Лтд», Израиль) [10].

Инозин пранобекс по иммуномодулирующим свойствам условно относится к группе нуклеиновых кислот. Фармакологически активной субстанцией препарата является производное пурина – инозин. Вторым компонентом, повышающим проницаемость биологических мембран, в первую очередь иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов), для инозина является соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом.

В основе действия инозина пранобекса лежит способность влиять как на клеточно-опосредованные, так и на гуморальные аспекты иммунной системы. Оказывает стимулирующее влияние на факторы врожденного ИО, влияя на хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагов за счет увеличения количества поверхностных маркеров IgG и комплемента, способствует увеличению популяции естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и их функциональной активности. Индукция клеточных реакций адаптивного ИО реализуется по Th1-пути (Т-хелпер), что инициирует созревание и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов. Влияние инозина пранобекса на цитокины, связанные с Th1 и Th2, исследовано *in vitro*: он увеличивает выработку интерлейкина-2, интерферона (ИФН)- γ и фактора некроза опухоли α , а также снижает выработку интерлейкинов 4, 5 и 10 в митогенстимулированных клетках, при этом уровни изученных цитокинов оставались неизменными в покоящихся лимфоцитах, инкубированных с инозином пранобексом [11]. Таким образом, инозин пранобекс не стимулирует покоящиеся лимфоциты, однако способен восстанавливать подавленную функцию Т-лимфоцитов до нормального уровня.

Гуморальный ИО усиливается за счет опосредованной через макрофаги и Th стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и усиления продукции антител.

Инозин пранобекс проявляет прямую противовирусную активность в отношении большого количества ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Механизм противовирусного действия препарата связан с усилением иммунологических процессов в инфицированных лимфоцитах: нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что делает невозможным полноценный процесс репликации вируса, усиливает синтез РНК клетки-хозяина, стимулирует выработку ИФН- α и ИФН- γ .

Инозин пранобекс способен связываться с рибосомами инфицированных клеток, провоцируя стерическую модификацию рибосомальной структуры хозяина, обеспечивая тем самым преимущество клеточной РНК хозяина перед вирусной РНК в конкуренции за связывание с сайтами объединения рибосом. Следствием этого является несчитывание или неправильное прочтение вирусного генома с неправильной транскрипцией вирусного генетического кода [12].

По результатам ряда исследований получены данные о том, что инозин пранобекс успешно ингибирует репликацию некоторых РНК- и ДНК-вирусов – вирусы простого герпеса, ВЭБ, ЦМВ, ВИЧ/Т-лимфотропный вирус человека 3-го типа, аденовирус 10, коревой оспы, полиомиелита, гриппа типов А и В, риновирус, бешенства, вирусный энцефаломиокардит, кишечный цитопатический орфанный вирус человека и вирус восточного лошадиного энцефалита [13].

Таким образом, инозин пранобекс обладает комплексным иммуномодулирующим и противовирусным действием, что позволяет эффективно его использовать при вирус-опосредованных рецидивирующих воспалительных заболеваниях ВДП [14, 15].

Клинические исследования эффективности применения инозина пранобекса при ОРВИ

Впервые эффективность применения инозина пранобекса в отношении ОРВИ (риновирусов) продемонстрирована в исследовании 1977 г., которое проводилось на базе медицинского колледжа Университета Флориды. Здоровые взрослые добровольцы ($n=39$) без хронических заболеваний инфицированы риновирусом 21-го типа в виде назальных капель 3 инфекционных культуральных доз. Добровольцам назначалась таблетка инозина пранобекса ($n=19$) или плацебо ($n=20$) перорально в день инфицирования или через 48 ч по схеме 1 г в 8 ч утра, затем по 500 мг в 11, 14, 17, 20 ч и 1 г – в 23 ч в течение 1 нед. Ежедневно контролировали все симптомы простуды, степень их тяжести оценивали от легкой (1+) до тяжелой (3+). Лабораторные критерии эффективности оценивали по выделению вируса из ежедневных назальных смывов и титрам нейтрализующих антител к риновирусу до инфицирования и на 21-е сутки после такового. Результаты исследования показали хорошую переносимость инозина пранобекса, уровень заболеваемости в группе добровольцев, получавших инозин пранобекс, был достоверно ниже (5 из 19 человек, 26,3%; $p<0,01$) по сравнению с группой плацебо (14 из 20 пациентов, или 70,0%). Различий в заболеваемости добровольцев в зависимости от начала приема инозина пранобекса (0 или 48 ч после инфицирования) не выявлено. Средние оценки выраженности симптомов инфекции у всех пациентов, получавших инозина пранобекс, были ниже на 66% по сравнению с группой плацебо ($p=0,04$). В группе получавших инозин пранобекс отмечено сокращение продолжительности периода выделения риновируса в назальных смывах (2,1 дня vs 3,9 дня в группе плацебо; $p>0,05$). Сероло-

гические тесты, выполненные на 21-й день, показали более высокие титры защитных антител к риновирусу в группе пациентов, получавших инозин пранобекс, по сравнению с группой плацебо [16].

В 2016 г. в 25 исследовательских центрах в Чешской Республике (14 исследовательских центров) и Словакии (11 исследовательских центров) проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование. В исследование включены мужчины и небеременные женщины в возрасте от 18 до 50 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом ОРВИ (вирусы гриппа А или В, респираторный синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа 1 или 3). Всего в исследование включили 463 пациента, которые самостоятельно принимали инозин пранобекс ($n=231$) или плацебо ($n=232$) в таблетках по 500 мг в течение 7 дней (по 2 таблетки перорально 3 раза в день). Общая продолжительность исследования составила 21 день (± 3 дня) для каждого пациента и состояла из 7-дневного периода приема препарата (с 1-го по 7-й день), 1 дня посещения центра (8+1 день) и 13-дневного периода наблюдения (21 ± 3 дня) после посещения центра. Результаты исследования указывают на безопасность и эффективность инозина пранобекса в лечении пациентов с подтвержденными ОРВИ по сравнению с плацебо у здоровых пациентов. Отмечено также, что эффективность инозина пранобекса была выше у пациентов, не страдающих ожирением [17].

В 2020 г. в Индии проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, в которое включены 60 пациентов, болеющих COVID-19 средней степени тяжести. Оценивалась эффективность инозина пранобекса в сочетании со стандартным лечением по сравнению с применением только стандартной терапии (азитромицина и гидроксихлорохина). Результаты исследования показали хорошую переносимость инозина пранобекса, применение его в комплексе со стандартной терапией приводило к лучшему клиническому ответу на 7, 14 и 21-й день, чем применение только стандартной терапии (100,00% vs 69,23%; $p=0,03$) [18].

В 2020 г. в Эквадоре проведено рандомизированное контролируемое исследование, которое включало 60 пациентов с COVID-19. Оценивали эффективность инозина пранобекса в комплексе со стандартным лечением (азитромицином и гидроксихлорохином с ивермектином) ($n=30$) по сравнению с применением только стандартного лечения ($n=30$). Конечными точками эффективности после 15 дней терапии были наличие клинических признаков ОРВИ, положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР), сатурация кислорода ($SpO_2>90\%$) и компьютерная томография легких. Результаты исследования показали, что у пациентов, получающих стандартное лечение в комплексе с инозином пранобексом, наблюдались лучшие результаты по всем контролируемым конечным точкам [19].

В 2018 г. на базе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва) исследована эффективность и безопасность применения инозина пранобекса (Нормомед®) у детей с ежемесячными ОРВИ и реактивацией ВГЧ 6. В исследование включены 115 детей (51 мальчик и 64 девочки) с ежемесячными ОРВИ в течение последних 6 мес и подтвержденной реактивацией ВГЧ 6. Диагностику герпес-вирусной инфекции – ГВИ (ВГЧ 6) проводили комплексно, что включало метод ПЦР, непрямую реакцию иммунофлюоресценции, быстрый культуральный метод для исследования крови и мазков из ротоглотки: положительным результатом считался уровень 5 и более ко-

пий/ 10^5 клеток ДНК ВГЧ 6 в крови и 400 копий/мл в мазке из ротоглотки. Дети разделены на 5 групп, получавших в течение 1 мес различные схемы иммунотерапии: инозин пранобекс в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема ($n=18$), меглюмина акридонатацетат ($n=20$), ректальные свечи рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$ ($n=13$), курс инозина пранобекса в сочетании с ректальными свечами рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$ ($n=22$), инозин пранобекс в сочетании с меглюмина акридонатацетатом ($n=21$). В группу сравнения включили детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией ВГЧ-6 ($n=21$), которые получали только местное лечение антисептиками растительного происхождения. Оценка результатов исследования проводилась через 2 мес после окончания лечения. В группе получавших инозин пранобекс с препаратами ИФН 91% детей не болели ОРВИ, в группах, получавших монотерапию инозином пранобексом и меглюмина акридонатацетатом, не болели 70% детей, а у 30% пациентов отмечено снижение частоты и тяжести заболевания. В группе получавших симптоматическую терапию доля детей, у которых продолжались ежемесячные ОРВИ, составила 48% ($p<0,05$). Переход ВГЧ-6-инфекции в латентное состояние наблюдался у 70% детей при применении монотерапии инозином пранобексом и у 77% детей – при применении комбинированной терапии инозином пранобексом с рекомбинантными ИФН, что существенно чаще, чем в остальных изучаемых группах [20].

В 2023 г. на базе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора проведено исследование по оценке эффективности инозина пранобекса в терапии детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и активными ГВИ. В исследование включены 96 детей в возрасте от 3 до 17 лет, 50 (52,1%) девочек и 46 (47,9%) мальчиков. Под наблюдением находились пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, обратившиеся амбулаторно с жалобами на рецидивирующие респираторные инфекции с лабораторно подтвержденной репликацией ГВ (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, вирус простого герпеса – ВПГ 1) в ротоглотке и/или крови. Диагностику ГВИ проводили комплексно, что включало ПЦР, непрямую реакцию иммунофлюоресценции, быстрый культуральный метод для исследования крови и мазков из ротоглотки. При этом у 57,3% пациентов (55 детей) выявляли репликацию только 1 типа ГВ и у 42,7% (41 ребенок) – сочетание репликации нескольких типов ГВ в ротоглотке. Наиболее часто выявляли активный ВГЧ 6А/В – у 75 (78,1%) детей, 2-м по частоте был ВЭБ – 44 (45,8%), ВПГ 1 обнаружен у 14 (14,6%) детей, ЦМВ – у 9 (9,4%). Пациенты получали препарат инозина пранобекса (Нормомед®) в дозировке 50–75 мг/кг/сут 3 курсами по 10 дней с перерывами на 10 дней. По результатам исследования отмечено снижение частоты и тяжести респираторных заболеваний на фоне терапии у 94% детей. Уменьшалась выраженность лихорадочного синдрома в 2 раза ($p=0,035$), нормализовалось состояние ротоглотки (снижение катарального синдрома, выраженность гранулярного фарингита) у 66,7% детей ($p<0,01$), снижалась выраженность лимфопролиферативного синдрома у 62,5% (гипертрофия небных миндалин – у 52,1%, лимфаденопатия – у 50,6%, гепатомегалия – у 55,3%, спленомегалия – у 66,7% пациентов). На фоне лечения препаратом инозина пранобекса регистрировали снижение активности ГВИ у 88,6% детей. Наблюдалось статистически значимое снижение доли больных активными формами ВГЧ 6А/В (с 78,1 до 12,5%), ВЭБ (с 45,8 до 7,3%) и ВПГ 1 (с 14,6 до 1,0%; $p<0,01$) [21].

Эффективность инозина пранобекса при ВЭБ-инфекции также продемонстрирована в ряде исследований. Так,

в 2015 г. на базе ФГБОУ ВО РостГМУ проведено исследование эффективности комплексного использования инозина пранобекса в сочетании с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2\beta$ у часто болеющих детей с ВЭБ-ассоциированным мононуклеозом. В исследовании приняли участие 116 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет с клиническими и лабораторными маркерами активной формы ВЭБ-инфекции (инфекционный мононуклеоз): наличие IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам ВЭБ, репликация ДНК ВЭБ в крови и мазке из ротоглотки. Всем пациентам назначали комплексное лечение, включавшее дезинтоксикационную терапию, деконгестанты, местные антисептики, витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической реабилитации, пробиотики, по показаниям – гепатопротекторы, кардиотропные препараты, церебро- и ангиопротекторы, антигистаминные препараты, физиотерапию. Одна часть детей ($n=66$) вместе со стандартным лечением получали инозин пранобекс в сочетании с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2\beta$, другая ($n=50$) – только препараты рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$. Инозин пранобекс применяли в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь, 3 10-дневных курса с интервалом 10 дней; разовая доза рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$ в форме ректальных свечей составляла 150 тыс. МЕ, по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней, затем – по 1 свече 2 раза в день 3 раза в неделю в течение 3 мес. Сравнение эффективности различных схем иммунотерапии выявило отчетливую положительную динамику клинико-лабораторных показателей у детей, получавших сочетание инозина пранобекса и рекомбинантного ИФН- $\alpha 2\beta$. У этих пациентов отмечали снижение частоты проявлений интоксикационного, лимфопролиферативного (генерализованной лимфаденопатии, гипертрофии небных и глоточной миндалин 2–3-й степени, гепато-, спленомегалии), респираторного, артралгического и кардиального синдромов: в 2 раза реже сохранялся интоксикационный синдром (38% vs 75%; $p<0,05$), и генерализованная лимфаденопатия (58% vs 100%; $p<0,05$), в 4 раза – гипертрофия глоточной миндалины 2–3-й степени и кардиальный синдром (8% vs 33%; $p<0,05$ и 13% vs 38%; $p<0,0$ соответственно), в 8 раз – артралгический синдром (4% vs 30%; $p<0,05$), в 5 раз – спленомегалия (8% vs 40%; $p<0,05$), в 1,5 раза – наличие респираторных симптомов (71% vs 100%; $p<0,05$). При проспективном наблюдении детей, получивших комбинированный курс иммунотерапии, в течение последующих 12 мес продемонстрировано достоверное снижение как количества эпизодов ОРВИ, так и их продолжительности и тяжести [22].

В другом исследовании, проведенном в ГУЗ КДП №2 г. Волгограда в 2015 г., показана эффективность инозина пранобекса у детей с РРФ в сочетании с ГВИ. В анализ включены 139 детей в возрасте 3 лет, имевших не менее 6 эпизодов РРФ за предшествующий год. Всем детям вне периода обострения выполнено комплексное обследование: общий анализ крови, бактериологическое исследование мазка из зева, ПЦР-исследование материала из зева и носа на определение ДНК ВПГ 1, 2-го типа, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6, серология (антитела IgM, IgG к вирусам герпес-группы). Установлено, что из 139 детей с РРФ в период ремиссии ДНК вирусов герпес-группы и антитела к соответствующему вирусу определялись у 93 (66,9%) пациентов, в том числе микст-инфицирование 2 и более вирусами имелось у 9 (10,7%) из 93 детей. Наиболее часто определялись ЦМВ (27,3%) и ВЭБ (23,7%) моно-инфекция, реже – ВГЧ-6-инфекция (6,5%) и вирусы простого герпеса 1–2-го типа (4,3%). Все дети с лабораторно подтвержденной ВЭБ-

и ЦМВ-инфекцией получали инозин пранобекс в дозе 0,05 г/кг/сут (два 10-дневных курса с интервалом 8 дней), другие иммуностропные и противовирусные средства не применяли. Анализ заболеваемости респираторными инфекциями в течение последующих 12 мес показал, что включение в терапевтический комплекс мероприятий инозина пранобекса у детей с ВЭБ- и ЦМВ-ассоциированным РРФ приводило к сокращению числа обращений за медицинской помощью по поводу респираторных инфекций с $7,4 \pm 1,19$ до $3,54 \pm 1,18$ ($p < 0,001$) и с $7,6 \pm 1,32$ до $3,36 \pm 1,17$ ($p < 0,001$) эпизода в год соответственно [23].

Заключение

Таким образом, в микробиологическом пейзаже ВДП у взрослых с рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП и часто болеющих детей в острый период доминируют вирусы ОРВИ, иногда в сочетании с ГВ, а при хронизации воспаления преобладает смешанная бактериально-вирусная резидентная флора – условно-патогенные бактерии и вирусы герпес-группы, – которая при неблагоприятных условиях может приобретать вирулентные свойства и вовлекаться в патологический процесс. При отсутствии условно-патогенной бактериальной микрофлоры в поддержании хронического воспаления возрастает роль ГВ-агентов. Комбинация острых и персистирующих вирусных патогенов влияет на механизмы МИ СО ВДП, истощая его защитные возможности, что выражается в потере контроля над воспалением, переходе в хронические, затяжные и рецидивирующие формы. Применение при частых воспалительных заболеваниях ВДП комплексной – этиотропной и иммуномодулирующей – терапии представляется наиболее эффективным методом преодоления несостоятельности защитных механизмов СО. Инозин пранобекс благодаря комбинированному (иммуномодулирующему и противовирусному) действию может быть препаратом выбора для лечения и профилактики рецидивирующих ОРВИ, в том числе и в сочетании с локальной активацией ГВ. Препарат инозин пранобекс Нормомед® отечественного производителя АО

«Валента Фарм» показал хороший профиль безопасности и биоэквивалентности. Несомненными преимуществами данного лекарственного средства является его доступность (препарат широко представлен в ассортименте фармацевтической сети) и наличие разных лекарственных форм (таблетки 500 мг и сироп 50 мг/мл) [24], что расширяет возможности применения препарата Нормомед® как у взрослых, так и у детей с удобным режимом дозирования. Нам представляется целесообразным дальнейшее изучение влияния препарата на факторы МИ при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях ВДП у пациентов разных возрастных групп, что позволит разработать оптимальные схемы лечения, иммунореабилитации и иммунопрофилактики.

Раскрытие интересов. В подготовке материала принимала участие компания АО «Валента Фарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The JSC "Valenta Pharm" took part in the preparation of the article. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Валента Фарм».

Funding source. This article was prepared with support by JSC "Valenta Pharm".

Список сокращений

ВГЧ 6 – вирус герпеса человека 6-го типа
ВДП – верхние дыхательные пути
ВПГ – вирус простого герпеса
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
ГВ – герпес-вирус
ГВИ – герпес-вирусная инфекция
ДК – дендритные клетки
ИО – иммунный ответ
ИФН – интерферон
ЛТ – лимфоидная ткань
ЛУ – лимфатический узел

МИ – мукозальный иммунитет
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РРФ – рецидивирующий ринофарингит
СО – слизистая оболочка
ЦМВ – цитомегаловирус
Ig – иммуноглобулин
NK-клетки (natural killer cells) – естественные клетки-киллеры
Th – Т-хелпер
TLR (Toll-like receptors) – Toll-подобный рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гуляева С.Ф., Ценеков А.С., Шихова Е.В., Гуляев П.В. Диспансеризация часто и длительно болеющих: эффективный путь снижения потерь по временной нетрудоспособности в рамках российского национального проекта «Здоровье». *Вятский медицинский вестник*. 2011;31(1):12-6 [Gulyaeva SF, Tsenekov AS, Shikhova YeV, Gulyaev PV. Clinical examination of frequently and often ill patients as an effective way to decrease losses on temporary disability within the limits of the Russian National Project "Health". *Medical Newsletter of Vyatka*. 2011;31(1):12-6 (in Russian)].
2. Гончарова О.В., Куранов Г.В. Современные подходы к лечению часто болеющих детей. *Практика педиатра*. 2016;1:24-9 [Goncharova OV, Kuranov GV. Modern approaches to the treatment of frequently ill children. *Paediatrician Practice*. 2016;1:24-9 (in Russian)].
3. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=m2u4dkdvoj763299328. Ссылка активна на 25.08.2024 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii

- (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=m2u4dkd-voj763299328. Accessed: 25.08.2024 (in Russian)].
4. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):22-6 [Bilichenko TN, Chuchalin AG. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(1):22-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201890122-26
 5. Баймаканова Г.Е., Хатков И.Е., Дудина Г.А., и др. Клинический портрет пациента с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1283-9 [Baimakanova GE, Khatkov IE, Dudina GA, et al. Clinical portrait of a patient with COVID-19. The experience of a multidisciplinary clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1283-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201191
 6. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Кудрявцева Ю.С. Особенности течения инфекционного процесса при патологии верхних дыхательных путей. *РМЖ*. 2016;21:1399-402 [Kryukov AI, Turovskiy AB, Kolbanova IG, Kudryavtseva YuS. Infectious disease in upper respiratory tract disorders. *RMJ*. 2016;21:1399-402 (in Russian)].
 7. Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В., Шульженко А.Е. Иммуносупрессивная роль микробиологического пейзажа верхних дыхательных путей у часто болеющих взрослых. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(1S):40-4 [Shchubelko RV, Zuiikova IN, Shuljenko AE. Immunosuppressive role of the microflora of the upper respiratory tract in the frequently affected adult patients. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(1S):40-4 (in Russian)].
 8. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., и др. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки – роль факторов мукозального иммунитета. *Иммунология*. 2019;40(1):35-42 [Shchubelko RV, Zuiikova IN, Shuljenko AE, et al. Relapsing inflammatory diseases of the oropharynx – the role of mucosal immunity factors. *Immunologiya*. 2019;40(1):35-42 (in Russian)]. DOI:10.24411/0206-4952-2019-11004
 9. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018;39(1):81-8 [Shchubelko RV, Zuiikova IN, Shuljenko AE. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya*. 2018;39(1):81-8 (in Russian)]. DOI:10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88
 10. Рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности с адаптивным дизайном препаратов Инозин, таблетки 500 мг (производитель: АО «Фармасинтез», Россия; держатель РУ: не применимо); Isoprinosine, таблетки 500 мг (производитель: EWOPHARMA AG ROMANIA, Румыния; держатель РУ: EWOPHARMA INTERNATIONAL S.R.O) у здоровых добровольцев после однократного приема каждого из препаратов после еды. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/mnn/205/cltr?page=2>. Ссылка активна на 25.08.2024 [Randomizirovannoe perekrestnoe dvukhperiodnoe issledovanie bioekvivalentnosti s adaptivnym dizainom preparatov Inozin, tabletki 500 mg (proizvoditel: AO «Farmasintez», Rossiia; derzhatel' RU: ne primenimo), i Isoprinosine, tabletki 500 mg (proizvoditel: EWOPHARMA AG ROMANIA, Rumyniia; derzhatel' RU: EWOPHARMA INTERNATIONAL S.R.O) u zdorovykh dobrovol'tsev posle odnokratnogo priema kazhdogo iz preparatov posle edy. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/mnn/205/cltr?page=2>. Accessed: 25.08.2024 (in Russian)].
 11. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;4:52-5 [Savenkova MS, Balakireva GM, Rumyantseva IG. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;4:52-5 (in Russian)].
 12. Majewska A, Lasek W, Mlynarczyk G. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro. *Med Dosw Mikrobiol*. 2015;67(2):107-13. PMID:26591662
 13. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. *Drugs*. 1986;32(5):383-24. PMID:2431857
 14. Sliva J, Pantzartzi CN, Votava M. Inosine pranobex: A key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878-905. DOI:10.1007/s12325-019-00995-6
 15. Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can J Microbiol*. 1972;18(9):1463-70. PMID:4341918
 16. Waldman RH, Ganguly R. Therapeutic efficacy of inosiplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;284:153-60. PMID:81636
 17. Beran J, Špajdel M, Sliva J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course. *Viruses*. 2021;13(11):2246. DOI:10.3390/v13112246
 18. Beran J, Šaláková E, Špajdel M, et al. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4 randomised placebo-controlled double-blind study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):648. DOI:10.1186/s12879-016-1973-7
 19. Borges M, Borges J, Bastidas R, et al. Estudio experimental: Manejo del metisoprinol en pacientes con COVID-19. *Univ Cienc Tecnol*. 2020;24(103):41-50. DOI:10.47460/uct.v24i103.356
 20. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Лысенкова М.Ю., Горелов А.В. Сравнительный анализ схем терапии у детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):74-82 [Melekhina EV, Muzyka AD, Lysenkova MYu, Gorelov AV. A comparative analysis of therapeutic regimens in children with monthly respiratory infections and reactivation of infection caused by human herpesvirus type 6. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):74-82 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2018-5-74-82
 21. Мелехина Е.В., Преображенская Д.В., Музыка А.Д., и др. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(11):704-12 [Melekhina EV, Preobrazhenskaya DV, Muzyka AD, et al. Recurrent respiratory infections and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):704-12 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-11-2
 22. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона-α2β при хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2015;14(4):31-45 [Simovanyan EN, Denisenko VB, Grigoryan AV. The effectiveness of complex use of inosine pranobex and recombinant interferon-α2β by chronic Epstein–Barr virus infection in frequently ill children. *Children Infections*. 2015;14(4):31-45 (in Russian)].
 23. Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Панина А.А., и др. Оптимизация терапии рецидивирующего ринофарингита, ассоциированного с цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна–Барр, у детей. *Фарматека*. 2015;14(307):35-40 [Belan EB, Sadchikova TL, Panina AA, et al. Optimization of therapy of recurrent cytomegalovirus- and Epstein–Barr virus-associated rhinopharyngitis in children. *Pharmateca Medical Journal*. 2015;14(307):35-40 (in Russian)].
 24. Самощенко И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Бобкова Е.А., Омелченко А.А. Изучение ассортимента противовирусных лекарственных препаратов с углубленным товароведческим анализом препарата Нормомед®. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова*. 2021;1(22):41-51 [Samoshchenkova IF, Garankina RY, Bobkova EA, Omelchenko AA. The research of the range of antiviral drugs with in-depth merchandising analysis of the Normomed drug. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2021;1(22):41-51 (in Russian)]. DOI:10.25587/SVFU.2021.22.1.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.10.2024

