

Оценка эффективности использования препарата инозина пранобекс в комплексной терапии часто болеющих детей острой респираторной вирусной инфекцией

И.А.Мирсаяпова¹, С.В.Чуйкин², Г.М.Акмалова²

¹Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация;

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

На сегодняшний день иммунокоррекция часто и длительно болеющих детей является важной проблемой, так как эти дети устойчивы к традиционной терапии респираторных вирусных заболеваний. Широкое применение для лечения и профилактики рецидивов острых респираторных вирусных инфекций у детей, которые часто болеют, нашел препарат инозина пранобекс. В статье представлены результаты исследований по применению препарата инозина пранобекс у часто болеющих детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Показано, что назначение инозина пранобекса часто болеющим детям при острых респираторных вирусных инфекциях способствует сокращению продолжительности симптомов заболевания, уменьшению числа рецидивов острых респираторных вирусных инфекций, положительной динамике показателей эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам.

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные вирусные инфекции, инозина пранобекс, лечение, иммунокоррекция, Изопринозин

Для цитирования: Мирсаяпова И.А., Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Оценка эффективности использования препарата инозина пранобекс в комплексной терапии часто болеющих детей острой респираторной вирусной инфекцией. Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(2): 91–95. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-91-95

Efficacy of inosine pranobex in combination therapy of frequent respiratory viral infections in children

I.A.Mirsayapova¹, S.V.Chuykin², G.M.Akmalova²

¹Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Immunocorrection therapy in children with frequent respiratory infections remains highly relevant today, because these children do not respond to traditional therapy of respiratory viral diseases. Inosine pranobex is widely used for the treatment and prevention of recurrent acute respiratory viral infections in children. In this article, we evaluate the efficacy of inosine pranobex for children with frequent respiratory infections. We found that early administration of inosine pranobex in acute respiratory viral infections reduces the duration of symptoms, decreases the risk of recurrence, and has a positive effect on both cellular and humoral immune responses.

Key words: children with frequent respiratory infections, acute respiratory viral infections, inosine pranobex, treatment, immunocorrection therapy

For citation: Mirsayapova I.A., Chuykin S.V., Akmalova G.M. Efficacy of inosine pranobex in combination therapy of frequent respiratory viral infections in children. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2019; 14(2): 91–95. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-91-95

Несмотря на успехи, достигнутые в решении проблемы лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей, тенденции к снижению роста заболеваний не наблюдается. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество госпитализированных детей в воз-

расте до 5 лет с острыми респираторными инфекциями составляет около 25% среди всех инфекционных заболеваний [1, 2]. В этиологии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) основную роль играют разнообразные вирусы – более 180 серотипов вызывают около 95% всех случаев ОРИ [3–6].

Для корреспонденции:

Акмалова Гюзель Маратовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 273-0637

E-mail: Akmalova-ekb@yandex.ru

Статья поступила 04.01.2019 г., принята к печати 26.04.2019 г.

For correspondence:

Gyuzel M. Akmalova, MD, PhD, DSc, associate professor of pediatric dentistry and orthodontics, Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation

Phone: (347) 273-0637

E-mail: Akmalova-ekb@yandex.ru

The article was received 04.01.2019, accepted for publication 26.04.2019

Особого внимания заслуживают часто болеющие дети (ЧБД), т.к. респираторные инфекции могут обуславливать срыв основных адаптационных механизмов, приводить к значительным нарушениям функционального состояния организма и способствовать раннему развитию хронической патологии, что ухудшает качество жизни детей и наносит большой экономический ущерб [7–10].

Одним из основных, традиционно применяемых критериев включения детей в группу ЧБД является частота эпизодов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в год в зависимости от возраста (по В.Ю.Альбицкому, А.А.Баранову), которая может достигать до 10–15 раз в год. Также необходимо учитывать тяжесть течения каждого эпизода ОРВИ, наличие осложнений, продолжительность интервалов между эпизодами ОРВИ, необходимость применения антибиотиков в остром периоде. Повторные ОРВИ могут вызвать у детей пролонгированные сдвиги иммунного статуса, усугубляющиеся при каждом последующем заболевании [11]. По данным литературы состояние иммунной системы у детей с частыми ОРВИ имеет общие особенности. Они заключаются в тенденции к снижению уровня иммуноглобулина (Ig) A, IgG, в сыворотке крови и секреторного IgA; снижению дифференцировки иммунокомпетентных клеток: CD-3⁺; CD-20⁺; CD-16⁺-лимфоцитов, супрессии миграционной способности лейкоцитов и угнетением их способности продуцировать интерферон(ИФН)-гамма, дефиците фагоцитарного звена [11, 12].

На сегодняшний день иммунокоррекция часто и длительно болеющих детей является важной проблемой, так как эти дети устойчивы к традиционной терапии респираторных вирусных заболеваний.

С учетом вышесказанного существует потребность в лечебно-профилактических средствах, обладающих корригирующим и усиливающим действием иммунологической реактивности организма у ЧБД [13, 14]. С этих позиций широкое применение для лечения и профилактики рецидивов ОРВИ у детей, которые часто болеют, нашел препарат инозина пранобекс. Изопринозин обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием: восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает blastogenesis в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под влиянием глюкокортикостероидов, нормализует включение в них тимидина, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма, интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, повышает продукцию лимфоцитов, обладающих противовирусными свойствами ИФН-γ и ИФН-α.

Целью работы явилась оценка эффективности использования препарата инозина пранобекс при ОРВИ у часто болеющих детей в составе комплексной терапии.

Для достижения поставленной цели было проведено комплексное клинико-лабораторное наблюдение за 132 часто

болеющими детьми в возрасте от 3 до 7 лет, обратившимися за консультативной помощью в поликлинику ГБУЗ РДКБ г. Уфы в период ремиссии в 2017–2018 гг. Частота обострений ОРЗ достигала более 6 раз в год.

От родителей было получено информированное согласие на участие пациентов в исследовании.

Методом случайной выборки больные были рандомизированы на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 65 пациентов, которым после традиционной комплексной терапии во время заболевания назначали 3 курса лечения Изопринозином по схеме: в дозировке 0,5 табл. на 5 кг веса в 2–3 приема в сутки в зависимости от массы тела в течение 10 дней с интервалом 20 дней.

Во 2-ю группу вошли 67 детей, которым в составе комплексной терапии не назначали Изопринозин. Обе группы были сопоставимы по форме тяжести заболевания, клиническим и иммунологическим показателям до начала терапии.

Клиническое обследование включало анализ данных анамнеза и клинического осмотра в динамике. Иммунологическое обследование осуществляли до начала лечения, а также после 3 курсов лечения Изопринозином. Оценка популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов проводилась методом проточной цитометрии (BDFACSConton) с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson. Гуморальная система иммунитета оценивалась по содержанию иммуноглобулинов классов A, M, G методом радиальной иммунодиффузии в геле и уровню циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови осаждением полиэтиленгликолем (мол. масса – 6000). Статистическая обработка данных выполнялась с помощью методов медико-биологической статистики в пакете SPSSv.20.

От родителей было получено информированное согласие на участие пациентов в исследовании. Локальный независимый этический комитет Башкирского государственного медицинского университета одобрил выполнение данного исследования (протокол № 2 от 14.02.2017).

При анализе анамнеза заболевания установлено, что у всех детей ОРЗ протекает с повышением температуры тела до субфебрильных цифр, имелись симптомы интоксикации (слабость, снижение аппетита). У всех детей имеются катаральные явления по типу ринофарингита, чаще наблюдались умеренные серозные выделения из носа и гиперемия слизистой оболочки ротоглотки.

При первичном исследовании иммунного статуса у детей первой и второй групп выявлены изменения по данным иммунофенотипирования лимфоцитов, которые согласуются с данными литературы [11, 12]: снижение уровня цитотоксических лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов на фоне повышения уровня естественных киллерных клеток. Гуморальное звено иммунитета характеризовалось снижением уровня сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgG.

При оценке результатов применения препарата инозина пранобекс в сравниваемых группах можно отметить его положительное влияние.

В 1-й группе у детей, получавших Изопринозин, отмечалось уменьшение продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, выделений из носа, гиперемии слизистой оболочки ротоглотки по сравнению со 2-й группой (таблица).

ИЗОПРИНОЗИН

-

2000年12月14日

1. Исследования применения интерферонного препарата для медицинского применения Нилуризон. Т. Л. В. Оскал, В. В. Заруцкий, И. В. Обращали // *Совет. Ислорония и патент СФРП* - часть биологических детей. «Детские инфекции», № 4, 2008, стр. 35-41. 2. Податковские дети, которые получают интерферон Милонидин по поводу ОРВИ. 3. Брелков В. А. Лечение респираторных инфекций у детей: значение системной противовирусной терапии. *Фармацевт. Вестник*, 2011, 31: 23-26. 4. ОРВИ - Острые респираторные вирусные инфекции. * * * ВД - Число больных детей (Клинический В. К. Васильев, В. А. Ковалева, А. Овчарова, И. Л. Матвеевская, доктор. Медицинский журнал, № 10, 2003, 100: с. 5).

Таблица. Продолжительность симптомов ОРВИ с учетом схемы терапии, дни
Table. Duration of ARVI symptoms depending on the treatment scheme used, days

Симптомы / Symptoms	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2
Лихорадка / Fever	1,5 (1–2)*	2,5 (2–3)
Симптомы интоксикации / Intoxication	3,5 (3–4)*	5 (4–6)
Выделения из носа / Rhinorrhea	5 (4–6)*	8 (7–9)
Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки / Hyperemia of the oropharyngeal mucosa	8,5 (8–9)*	10 (9–11)

*Достоверность различий показателей у больных 1-й и 2-й групп.
*Significant differences between the two groups.

Кроме того, в 1-й группе детей после приема Изопринозина статистически значимо уменьшилось число рецидивов ОРВИ в сравнении со 2-й группой (рисунок).

При динамическом исследовании показателей иммунного статуса установлено, что на фоне терапии инозином пранобексом, в отличие от 2-й группы, регистрировались отчетливые положительные сдвиги как в гуморальном, так и в клеточном звеньях иммунитета, а именно: повышение уровня IgA, IgG, нормализация соотношения основных популяций и субпопуляций лимфоцитов.

Побочные эффекты при использовании инозина пранобекса не отмечались.

Выводы:

1. Назначение инозина пранобекс часто болеющим детям при ОРВИ способствует сокращению продолжительности симптомов заболевания, уменьшению числа рецидивов ОРВИ, положительной динамике показателей эффекторно-го этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам.

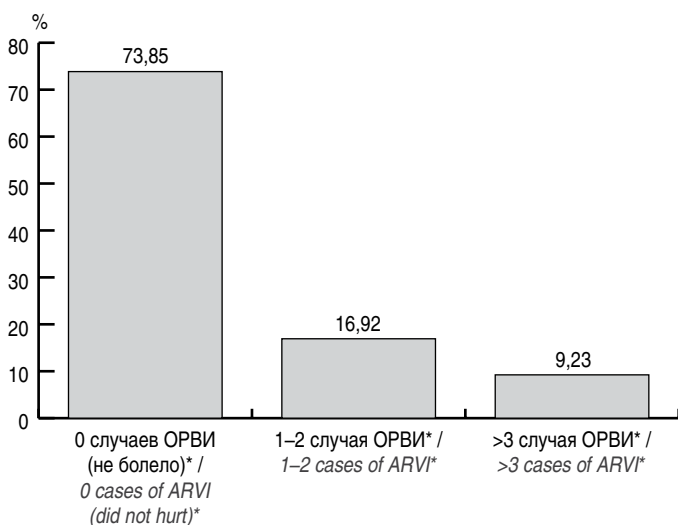


Рисунок. Число рецидивов ОРВИ в 1-й группе детей после приема Изопринозина статистически значимо уменьшилось в сравнении со 2-й группой за период наблюдения (4 мес) после лечения препаратом Изопринозин. *различия статистически значимы по отношению 1-й группы детей ко 2-й группе.

Figure. Statistically significant reduction of ARVI recurrence rates in children receiving Isoprinosine (Group 1) compared to controls (Group 2). During the follow-up period (4 months) after treatment with Isoprinosine. *significant differences between the two groups.

2. Высокая эффективность и безопасность инозина пранобекса позволяют рекомендовать широкое использование этого препарата в составе комплексной терапии у часто болеющих детей при ОРВИ.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. Cutrera R, Baraldi E, Indinnimeo L, Miraglia Del Giudice M, Piacentini G, et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. Ital J Pediatr. 2017 Mar 23;43(1):31. DOI: 10.1186/s13052-017-0348-x
2. Assane D, Makhtar C, Abdoulaye D, Amary F, Djibril B, Amadou D, et al. Viral and Bacterial Etiologies of Acute Respiratory Infections Among Children Under 5 Years in Senegal. Microbiol Insights. 2018 Feb 13;11:1178636118758651. DOI: 10.1177/1178636118758651
3. Bellau-Pujol S, Sabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean-Lecherbonnier J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. J Virol Methods. 2005 Jun;126(1-2):53-63. DOI: 10.1016/j.jviromet.2005.01.020
4. Simusika P, Bateman AC, Theo A, Kwenda G, Mfula C, Chentulo E, Monze M. Identification of viral and bacterial pathogens from hospitalized children with severe acute respiratory illness in Lusaka, Zambia, 2011-2012: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2015 Feb 12;15:52. DOI: 10.1186/s12879-015-0779-1
5. Ouédraogo S, Traoré B, Nene BA, Yonli FT, Kima D, Bonané P, et al. Viral aetiology of respiratory tract infections in children at the paediatric hospital in Ouagadougou (Burkina Faso). PLoS One. 2014 Oct 31;9(10):e110435. DOI: 10.1371/journal.pone.0110435
6. Kwofie TB, Anane YA, Nkrumah B, Annan A, Nguah SB, Owusu M. Respiratory viruses in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection in Ghana. Virol J. 2012 Apr 10;9:78. DOI: 10.1186/1743-422X-9-78
7. Кокорева СП, Котлова ВБ, Разуваев ОА. Активные формы Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей с катарально-респираторным синдромом: особенности клинических проявлений и терапии. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(4):25-32. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-25-32
8. Чудакова ТК, Михайлова ЕВ, Левин ДЮ, Каральский СА, Кошкин АП. Инозина пранобекс в этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей. Вопросы практической педиатрии. 2016;11(5):62-5. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-5-62-65
9. Михайлова ЕВ, Левин ДЮ, Сердюков АЮ. Эффективность противовирусной терапии при комбинированных формах энтеровирусной инфекции у детей. Вопросы практической педиатрии. 2017;12(6):77-80. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-77-80
10. Сидоренко ИВ, Гонес ЛА. Диагностика и лечение первичных иммунодефицитных состояний. Российская ринология. 1999;1:38-40.
11. Asano T, McWatters A, An T, Matsushima K, Kleinerman ES. Liposomal muramyl tripeptide up-regulates interleukin-1-alpha, interleukin-1-beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 gene expression in human monocytes. J Pharmacol Exp Ther. 1994 Feb;268(2):1032-9.

12. Нестерова ИВ, Колесникова НВ. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов. Гематология и трансфузиология. 1999;44(2):43-51.
13. Пинегин БВ, Ханухова ЛМ, Рабинович ОФ, Андронova ТМ. Новые аспекты клинического применения ликопада при заболеваниях, связанных с нарушением иммунитета. Медицинская иммунология. 2000;1(3-4):127-8.
14. Дементьева ГМ, Рюмина ИИ, Кушнарева МВ. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001;5:14-9.

References

1. Cutrera R, Baraldi E, Indinnimeo L, Miraglia Del Giudice M, Piacentini G, et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital J Pediatr*. 2017 Mar 23;43(1):31. DOI: 10.1186/s13052-017-0348-x
2. Assane D, Makhtar C, Abdoulaye D, Amary F, Djibril B, Amadou D, et al. Viral and Bacterial Etiologies of Acute Respiratory Infections Among Children Under 5 Years in Senegal. *Microbiol Insights*. 2018 Feb 13;11:1178636118758651. DOI: 10.1177/1178636118758651
3. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean-Lecherbonnier J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods*. 2005 Jun;126(1-2):53-63. DOI: 10.1016/j.jviromet.2005.01.020
4. Simusika P, Bateman AC, Theo A, Kwenda G, Mfula C, Chentulo E, Monze M. Identification of viral and bacterial pathogens from hospitalized children with severe acute respiratory illness in Lusaka, Zambia, 2011-2012: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 12;15:52. DOI: 10.1186/s12879-015-0779-1
5. Ouédraogo S, Traoré B, Nene BA, Yonli FT, Kima D, Bonané P, et al. Viral aetiology of respiratory tract infections in children at the paediatric hospital in Ouagadougou (Burkina Faso). *PLoS One*. 2014 Oct 31;9(10):e110435. DOI: 10.1371/journal.pone.0110435
6. Kwofie TB, Anane YA, Nkrumah B, Annan A, Nguah SB, Owusu M. Respiratory viruses in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection in Ghana. *Virol J*. 2012 Apr 10;9:78. DOI: 10.1186/1743-422X-9-78
7. Kokoreva SP, Kotlova VB, Razuvaev OA. Active forms of Epstein-Barr virus infection in children with catarrhal-respiratory syndrome: specificities of clinical signs and therapy. *Vopr. prakt. pediatri*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2018;13(4):25-32. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-25-32 (In Russian).
8. Chudakova TK, Mikhaylova EV, Levin DYU, Karal'skiy SA, Koshkin AP. Inosine pranobex in etiotropic therapy of acute respiratory viral infections in frequently ill

children. *Vopr. prakt. pediatri*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2016;11(5):62-5. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-5-62-65 (In Russian).

9. Mikhaylova EV, Levin DYU, Serdyukov AYU. The efficacy of antiviral therapy in combined forms of enterovirus infection in children. *Vopr. prakt. pediatri*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2017;12(6):77-80. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-77-80 (In Russian).
10. Sidorenko IV, Gones LA. Diagnostika i lechenie pervichnyh immunodefitsitnyh sostoyaniy. *Russian Rhinology (Rossiyskaya Rinologiya)*. 1999;1:38-40. (In Russian).
11. Asano T, McWatters A, An T, Matsushima K, Kleinerman ES. Liposomal muramyl tripeptide up-regulates interleukin-1-alpha, interleukin-1-beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 gene expression in human monocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Feb;268(2):1032-9.
12. Nesterova IV, Kolesnikova NV. Citokinovaya regulyaciya i funkcioniruyushchaya sistema neitrofil'nyh granulocitov. *Hematology and Transfusiology*. 1999;44(2):43-51. (In Russian).
13. Pinegin BV, Hanuhova LM, Rabinovich OF, Andronova TM. Novye aspekty klinicheskogo primeneniya likopida pri zabolevaniyah, svyazannyh s narusheniem immuniteta. *Medical Immunology*. 2000;1(3-4):127-8. (In Russian).
14. Dement'eva GM, Ryumina II, Kushnareva MV. Aktual'nye problemy pul'monologii novorozhdenynyh. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2001;5:14-9. (In Russian).

Информация о соавторах:

Мирсаяпова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач иммунологической лаборатории с отделением клинической иммунологии Республиканской детской клинической больницы
Адрес: 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98
Телефон: (347) 229-0815
E-mail: mia8408@mail.ru

Чуйкин Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 273-0637
E-mail: chuykin-sv@mail.ru

Information about co-authors:

Irina A. Mirsayapova, MD, PhD, doctor-immunologist-allergist immunological laboratory with Department of Clinical Immunology of Republican Children's Clinical Hospital
Address: 98 Stepana Kuvyina str., Ufa, 450106, Russian Federation
Phone: (347) 229-0815
E-mail: mia8408@mail.ru

Sergey V. Chuykin, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of pediatric dentistry and orthodontics, Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 273-0637
E-mail: chuykin-sv@mail.ru