

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.4.015>



Новикова И.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Пути комплексной иммунореабилитации пациентов с синдромом поствирусной астении

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: ir-nov@yandex.by

Резюме

В развитии синдрома поствирусной астении ведущая роль принадлежит нарушению адекватного взаимодействия между иммунной, нервной и эндокринной системами, в результате чего происходит срыв адаптационных процессов. В этот период особо важное значение приобретает профилактика новых эпизодов респираторных инфекций, которые приводят к дальнейшей астенизации организма и накоплению иммунных расстройств. Инозин пранобекс (Гроприносин) показан в комплексной терапии поствирусной астении как средство, сочетающее в себе иммуномодулирующие свойства и нейропротекторные эффекты, а также обладающее высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: синдром поствирусной астении, комплексная программа коррекции, инозин пранобекс

Novikova I.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Ways of Comprehensive Immunorehabilitation of Patients with Post-Viral Asthenia Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: ir-nov@yandex.by

Abstract

In the development of post-viral asthenia syndrome, the leading role belongs to the disruption of adequate interaction between the immune, nervous and endocrine systems, resulting in a breakdown of adaptation processes. During this period, the prevention of new episodes of respiratory infections, which lead to further asthenia of the body and the accumulation of immune disorders, becomes especially important. Inosine pranobex (Groprinosin) is indicated in the complex therapy of post-viral asthenia as a drug that

combines immunomodulatory properties and neuroprotective effects and has a high safety profile.

Keywords: post-viral asthenia syndrome, comprehensive correction program, inosine pranobex

Известно, что иммунная система в тесном взаимодействии с нервной и эндокринной системами осуществляет поддержание гомеостаза в организме человека. При нарушении их слаженного функционирования происходит срыв адаптационных процессов, формируются неблагоприятные для организма условия существования, что может привести к развитию вторичного иммунодефицитного состояния.

Под термином «вторичный иммунодефицит» (ВИД) понимают нарушения иммунитета, развивающиеся в позднем постнатальном периоде и не являющиеся результатом какого-либо генетического дефекта. Для удобства клинического использования и лучшего понимания сути развивающихся процессов принято разделять ВИД на приобретенные и индуцированные. Приобретенные иммунодефициты возникают в связи с поражениями иммунокомпетентных клеток инфекционной (например, ВИЧ) или неинфекционной (лимфопролиферативные заболевания) природы. Индуцированные иммунодефициты являются следствием воздействия неблагоприятных для организма факторов, которые ухудшают условия функционирования иммунной системы. Наиболее важные из них: хронические стрессы, загрязнение внешней среды; широкое, длительное и часто бесконтрольное применение лекарственных средств, способных вызывать дисрегуляцию иммунной системы (противовоспалительные препараты, гормоны, антибактериальные средства и др.). Немаловажное значение имеют нарушения питания: избыток углеводов и жиров в рационе, белковая и витаминно-минеральная недостаточность, которые приводят к формированию метаболических нарушений, развитию воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, изменению состояния кишечной микробиоты и, соответственно, оказывают влияние на параметры локального и системного иммунитета. Совокупное действие неблагоприятных факторов снижает адаптационные возможности иммунной системы и приводит к нарушению ее реакций на инфекционные агенты различной природы. Отсутствие полноценного иммунного ответа на внедрение антигена создает условия для хронизации инфекции, а хроническая инфекция, как известно, потенцирует развитие вторичного иммунодефицитного состояния. Возникает замкнутый круг: хроническая инфекция индуцирует развитие ВИД, а наличие иммунологической недостаточности, вызванное различными внешними воздействиями, создает предпосылки для хронизации инфекционно-воспалительного процесса.

Одним из клинически важных проявлений дисрегуляции ИС и нарушений ее взаимодействия с нервной и иммунной системами является формирование постинфекционного синдрома. Чаще его называют «синдром поствирусной астении», так как продемонстрирована ведущая роль вирусов в качестве триггерных факторов (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус человека 6, 7, 8, человеческий парвовирус В19, энтеровирусы, лентивирусы). Поствирусная астения определяется как «усталость и утомляемость, сохраняющаяся после перенесенной острой вирусной инфекции и сопровождающаяся обычно целым рядом различных симптомов,

включающих мышечные боли, боли в суставах, головные боли, расстройства пищеварения, неспособность сосредоточиться, потерю памяти, субфебрильную температуру, депрессию, усиливающееся чувство неспособности функционировать, нарушение сна, светочувствительность и непереносимость пищи» [2, 8]. Кроме вышеперечисленных симптомов, отмечается повышенная чувствительность к повторным инфекциям.

Впервые такое состояние описано как «синдром хронической усталости» в 1984 году. Предполагалось этиологическое значение лимфотропного герпетического вируса. Несмотря на нечеткую клиническую картину, центром по контролю заболеваемости США были сформулированы большие и малые диагностические критерии данного заболевания. Большие диагностические критерии:

- непроходящая усталость и снижение работоспособности не менее чем на 50% у ранее здоровых людей в течение последних 6 месяцев;
- отсутствие других причин или болезней, вызывающих хроническую усталость.

Малые диагностические критерии:

- острое гриппоподобное начало с увеличением температуры до 38 °С;
- боли и першение в горле;
- небольшое увеличение (до 0,3–0,5 см) и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфоузлов;
- необъяснимая генерализованная мышечная слабость;
- болезненность отдельных групп мышц;
- мигрирующие боли в суставах;
- периодические головные боли;
- повышенная физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 часов) усталостью;
- расстройства сна;
- нейropsychологические расстройства (фотофобия, снижение памяти, повышенная раздражительность, депрессия).

Для постановки диагноза требовались 1–2 больших и 6–11 малых критериев.

Обнаруживались также изменения различных иммунологических показателей, из которых наиболее постоянными были снижение функциональной активности естественных киллеров, повышение экспрессии маркеров активации на Т-лимфоцитах, повышение уровней ФНО α и ФНО β в сыворотке крови, снижение продукции ИФН γ [3]. Дальнейшие исследования показали, что оснований для выделения описанного заболевания в отдельную нозологическую форму нет. При этом специалисты стали обращать внимание на то, что характерные для СХУ проявления имеют в период реконвалесценции после различных вирусных инфекций, а также в ряде случаев инфекций другой этиологии, что дало основания говорить в целом о «постинфекционном синдроме».

Конечно, для вирусных инфекций формирование астенического синдрома наиболее характерно. Возможно, это связано со способностью вирусов к длительной персистенции, наличием у них выраженного иммуносупрессивного эффекта. Так, описано, что после перенесенной цитомегаловирусной инфекции состояние иммуносупрессии сохраняется до 1 года, и в этот период организм человека особо подвержен новым эпизодам инфекционно-воспалительных заболеваний (частые острые респираторные инфекции, синуситы, трахеиты, бронхиты) [8, 10]. Подтверждением

роли вирусных инфекций в развитии астенического синдрома является выявление высоких титров специфических антител в сыворотке пациентов. С другой стороны, синдром поствирусной астении развивается при определенном состоянии нервно-психического статуса человека у предрасположенных лиц. Являются ли стрессогенные факторы триггером заболевания либо нарушения иммунологической реактивности запускают нейроиммунные процессы, расстраивая тем самым регуляторные способности нервной системы и вызывая нейропсихические нарушения, – этот вопрос дискутируется. Немаловажную роль играют неблагоприятные экологические факторы, снижающие общую стрессоустойчивость организма, а также нарушения кишечного микробиоценоза с дефицитом нормофлоры и, особенно, появлением патологической микрофлоры, что способствует выработке нейротоксинов, ухудшающих функционирование нервной системы, снижению системных и локальных факторов иммунной защиты.

Бесспорным признается участие в развитии синдрома поствирусной астении трех основных систем регуляции одновременно: иммунной, нервной и эндокринной.

Результатом совокупного действия вышеуказанных патологических факторов является нарушение обменных (метаболических) процессов, развитие синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации, снижение уровня энергетического обмена, что вызывает дефицит энергообеспечения органов и тканей, срыв адаптационных механизмов и развитие патологических проявлений [4].

Новый всплеск научного интереса к синдрому поствирусной астении возник в связи с наличием сходных признаков после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. При постковидном синдроме клинические проявления оказались более выраженными и затрагивали нервную, сердечно-сосудистую, респираторную, эндокринную системы, желудочно-кишечный тракт [2, 8]. Механизмы развития постковидного синдрома в настоящее время дискутируются. Вероятно, определенную роль играют прямое повреждение тканей вирусами, последствия «цитокинового шторма», иммуносупрессия после применения гормональной терапии, аутоиммунизация в связи с формированием неоантигенов при воспалительном повреждении тканей [12]. В то же время среди патофизиологических механизмов развивающихся повреждений центральная роль отводится нарушению адекватного взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами [11]. Эти особенности обязательно должны учитываться при планировании тактики лечения поствирусных, и в частности постковидных, синдромов. У пациентов с поражением отдельных органов и систем проводится целенаправленная терапия для полноценного восстановления их жизнедеятельности [1]. Для пациентов с неспецифической клинической картиной основной целью лечения является восстановление энергообеспечения органов и тканей, устранение явлений эндогенной интоксикации, коррекция состояния нервной и иммунной систем.

Программа коррекции должна носить интеграционный комплексный характер, учитывая известные на настоящий момент времени механизмы, участвующие в развитии астенического синдрома. Это позволит не только повлиять на параметры иммунной системы, но и нормализовать взаимодействие между нервной, иммунной и эндокринной системами, восстановить адаптационные возможности иммунной системы, ее способность адекватно реагировать на факторы внешней среды. Основные направления терапии должны включать следующее:

1. Детоксикация, устранение явлений окислительного стресса. С целью детоксикации рекомендуется использовать энтеросорбенты (энтеросгель, полифепан и др.) курсами по 10–15 дней с перерывами 7–10 дней, а также соответствующие по возрасту витаминные антиоксидантные комплексы (в течение 1–3 месяцев).
2. Нормализация кишечной микрофлоры. Используют препараты различных групп – пробиотики, пребиотики, пробиотики метаболитного типа (биофлор, хилак). Пациентам рекомендуется ограничение употребления легко усвояемых углеводов, высокоаллергенных продуктов (шоколад, кофе, орехи и др.), увеличение доли кисломолочных продуктов, особенно обогащенных лактулозой. Восстановление нормального состояния микробных биотопов обеспечивает поддержание местного и системного иммунитета за счет усиления продукции секреторного IgA, подавления роста патогенных микробов летучими жирными кислотами и лактатом, блокады рецепторов адгезии, формирования феномена молекулярной мимикрии [4]. Кроме того, микробиота организма осуществляет продукцию нейротрансмиттеров (в частности гамма-аминомасляной кислоты), которая обладает нейропротекторным эффектом, подавляет нейродегенерацию, улучшает когнитивные функции мозга, снижает уровень тревоги и повышает иммунитет в стрессовых ситуациях [4].
3. Нормализация адаптационных реакций. Рекомендуется назначение ноотропных препаратов в возрастных дозировках, в ряде случаев – антидепрессантов [2]. С целью обеспечения полноценного функционирования нервной системы и повышения устойчивости организма к психоэмоциональному стрессу рекомендуются препараты, содержащие магний (панангин, аспаркам и др.), лучше в сочетании с витамином B₆ (магне B6, магвит и др.).
4. Профилактика эпизодов острых респираторных инфекций в связи с возможностью дальнейшей астенизации и накопления иммунных расстройств. Целесообразно использовать в комплексе терапии средства, ранее показавшие себя эффективными в профилактике вирусных и бактериальных инфекций, например, микробные иммуномодуляторы (бронхомунал, рибомунил, ликопид и др.) [6]. Достойное место в ряду иммуномодулирующих средств занимает Гроприносин (инозин пранобекс). По химической природе препарат представляет собой синтетический аналог инозина, соединенного в соотношении 1:3 со вспомогательной молекулой (соль р-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом), которая способствует лучшему проникновению инозина через мембрану лимфоцитов и других клеток. Препарат под различными торговыми названиями зарегистрирован в настоящее время в 70 странах мира как иммуномодулирующее и противовирусное средство. Он достаточно хорошо изучен и давно используется на рынке медицинских препаратов, но в настоящее время открываются новые стороны его эффекта. Иммуномодулирующее действие продемонстрировано в ряде культуральных исследований и подтверждено клиническими данными. В комплексной терапии поствирусной астении его применение обоснованно не только для профилактики частого рецидивирования инфекций, но и как вещества со свойствами метаболического активатора, поддерживающего уровень АТФ в клетках организма, обеспечивая не только иммуномодулирующие, но и нейропротекторные эффекты (за счет инозина). Это наиболее актуально, учитывая участие нервной, иммунной и эндокринной систем в патогенезе

астенического синдрома [5]. Кроме ранее продемонстрированного неспецифического противовирусного действия Гропринозина, в культуральных исследованиях выявлен его прямой вирус-ингибирующий эффект в отношении вируса SARS-CoV-2, а также способность повышать активность естественных киллеров в отношении вирус-инфицированных клеток [7, 9]. Достаточно долгий опыт применения Гропринозина в клинической практике продемонстрировал высокий профиль безопасности, что немаловажно для его использования в когорте иммунодефицитных пациентов. За более чем 50-летний период применения всех лекарственных аналогов инозина пранобекса не зарегистрированы случаи серьезных побочных эффектов.

Сочетание неспецифического противовирусного и иммуномодулирующего действия является важным преимуществом препарата Гропринозин, обуславливая его эффективность при поствирусном астеническом синдроме. Способность с одной стороны активировать Т-клеточный иммунный ответ, а с другой – снижать синтез провоспалительных цитокинов клетками воспаления (макрофаги, нейтрофилы) уменьшает иммунопатологические последствия вирусных инфекций [5–7].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что поствирусный астенический синдром имеет многофакторную природу и, с учетом его распространенности и разнообразия клинических проявлений, представляет существенную проблему для клинической медицины. Вследствие пандемии COVID-19 данный синдром вновь привлек внимание ученых, что позволило получить новые сведения о причинах его формирования и обосновать общие подходы к его коррекции. Дальнейшая оптимизация лечения поствирусной астении напрямую связана с применением средств, оказывающих комплексное воздействие на нервную, иммунную и эндокринную системы организма.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Antonovich Zh.V. Long-term COVID and postcovid syndrome as an interdisciplinary problem. *Recipe*. 2022;25(4). (in Russian)
2. Vorob'eva Yu.D., Dyukova G.M. Asthenic syndrome in the context of the COVID-19 pandemic. *The medical alphabet*. 2020;3:3–8. (in Russian)
3. Drannik G.N. *Clinical immunology and allergology*. Kiev. 2010; 552 p. (in Russian)
4. Drannik G.N., Kurchenko A.I., Drannik A.G. *The immune system of the mucous membranes, physiological microflora and probiotics*. OOO "Poligraf plus". 2009; 142 p. (in Russian)
5. Isakov D.V., Isakov V.A. The therapeutic potential of inosine pranobex in enhancing nonspecific antiviral protection in patients with COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(4):92–96. (in Russian)
6. Novikova I.A. Modern aspects of the clinical use of immunomodulators. *Medical news*. 2015;5:23–27. (in Russian)
7. Savinova O.V., Shmelyova N.P., Semizhon P.A., Boreko E.I. To study the antiviral activity of Groprinosine in connection with the causative agent of coronavirus infection MERS CoV-2 in vitro. *Recipe*. 2022;25(1):24–29. (in Russian)
8. Hickie I., Davenport T., Wakefield D. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333:575.
9. Jayanthi C.R. Efficacy and safety of inosine pranobex in patients with COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicenter trial. *Adv. Therap*. 2022.
10. Yamato M., Kataoka Y. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? *Neural Regen Res*. 2015;10(2):203–204. doi: 10.4103/1673–5374.152369.
11. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res*. 2021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
12. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. Post-COVID-19 Syndrome. *Nursing Research*. 2022;71(2):164–174.