

Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

Д.м.н. Е.В. Мелехина, к.м.н. А.Д. Музыка, д.м.н. Ж.Б. Понежева,
член-корр. РАН А.В. Горелов

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности различных схем терапии с использованием инозина пранобекса у детей с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта на фоне реактивации герпесвирусных инфекций (ГВИ), в т. ч. сочетанных форм.

Материал и методы: амбулаторно обследован 91 ребенок в возрасте от 3 до 17 лет с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта в течение предыдущих 3 мес. наблюдения и лабораторно подтвержденными с помощью прямых и косвенных методов диагностики активными формами ГВИ, в т. ч. сочетанными в 41% случаев. Из них 12 детей получали инозин пранобекс, 29 — инозин пранобекс + рекомбинантный интерферон (ИФН), 24 ребенка — инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат. Группу сравнения составили 26 детей, которым проводилась местная терапия воспалительных изменений в ротоглотке лекарственными средствами растительного происхождения. Суммарно до начала терапии реактивацию инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, зафиксировали у 85,8% детей, вирусом Эпштейна — Барр — у 35,6%, цитомегаловирусом — у 7,5%, вирусом простого герпеса-1 — у 16%. Клинический эффект от проведенной терапии оценивали через 3 мес. после ее окончания по наличию или отсутствию случаев респираторных инфекций.

Результаты исследования: у пациентов, получавших инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат, уменьшение выраженности воспалительных изменений задней стенки глотки после терапии было наиболее статистически значимым ($p=0,016$ по критерию Стьюдента). В группе пациентов, которые получали инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, зафиксировано наиболее выраженное уменьшение регионарной лимфаденопатии ($p=0,036$ по критерию Манна — Уитни) и гепатомегалии ($p=0,003$ по t -критерию Стьюдента) на фоне терапии. Наибольшее число пациентов с полным клиническим эффектом от проведенной терапии в течение трех последующих месяцев было в группе с назначением схемы инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН. После окончания терапии у 47% детей выявлены лабораторные маркеры реактивации ГВИ, при этом доля сочетанных инфекций снизилась с 41% до 8%. Полный клинический эффект после окончания исследования зафиксирован у 86% пациентов, получавших инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, у 75% пациентов в группе монотерапии инозином пранобексом и у 63% пациентов, получавших инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат. У пациентов группы сравнения отсутствовали острые респираторные инфекции только в 8% случаев. Различия между пациентами, получавшими терапию, и пациентами группы сравнения статистически достоверны.

Заключение: препарат инозин пранобекс имеет клиническую и вирусологическую эффективность в терапии рекуррентных респираторных инфекций у детей, связанных с реактивацией герпесвирусных инфекций, в т. ч. сочетанных форм.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные инфекции, сочетанные инфекции, вирусы группы герпеса.

Для цитирования: Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. РМЖ. 2021;1(*):1–7.

ABSTRACT

Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections

E.V. Melekhina, A.D. Muzyka, Zh.B. Ponezheva, A.V. Gorelov

Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

Aim: to evaluate the efficacy of various treatment regimens using inosine pranobex in children with monthly infections of the respiratory tract in the setting of herpesvirus infections (hvi) reactivation, including combined forms.

Patients and Methods: 91 children aged 3 to 17 years with monthly respiratory infections were examined on an outpatient basis during the previous 3 months of follow-up and laboratory-confirmed active forms of HVI, including concomitant forms in 41% of cases. Of these, 12 children were treated with inosine pranobex, 29 — inosine pranobex + recombinant interferon (IFN), 24 children — inosine pranobex + meglumine acridone acetate. The comparison group consisted of 26 children who underwent topical therapy of inflammatory changes in the oropharynx with herbal medicines. In total, before the therapy initiation, infection reactivation caused by human herpes virus 6A/B was determined in 85.8% of children, Epstein-Barr virus — 35.6%, cytomegalovirus infection — 7.5%, herpes simplex virus — 1–16%. Therapy clinical effect was evaluated 3 months after the end of therapy by the presence or absence of respiratory infection cases.

Results: in patients receiving inosine pranobex + meglumine acridonacetate, there was the most statistically significant decrease ($p=0.016$, according to the Student's t -test) in the severity of the inflammatory changes in the posterior pharyngeal wall after therapy. In the group of patients receiving inosine pranobex + recombinant IFN, the most significant decrease in regional lymphadenopathy ($p=0.036$, according to the Mann-Whitney U -test) and hepatomegaly was determined during therapy ($p=0.003$, according to the Student's t -test). The largest number of patients with a complete clinical effect over the next 3 months was demonstrated in the group receiving inosine pranobex and recombinant IFN. After the end of therapy, laboratory markers of HVI reactivation were manifested in 47% of children, while the rate of

concomitant infections decreased from 41% to 8%. The complete clinical effect after the end of the study was recorded in 86% of patients treated with inosine pranobex + recombinant IFN, in 75% of patients in the inosine pranobex monotherapy group, and 63% of patients treated with inosine pranobex + meglumine acridonacetate. In the comparison group, acute respiratory infections were absent only in 8% of cases. The differences between the groups receiving therapy and the comparison group were statistically significant.

Conclusion: inosine pranobex has clinical and virological efficacy in the treatment of recurrent respiratory infections in children associated with HVI reactivation, including concomitant forms.

Keywords: children, recurrent respiratory infections, concomitant infections, herpesvirus infections.

For citation: Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Gorelov A.V. Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections. *RMJ*. 2021;1(*):2–7.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы противовирусной терапии респираторных инфекций у детей в настоящий момент являются крайне актуальными. Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, еще раз продемонстрировала, что применение препаратов с противовирусным действием в первые 48 ч от начала клинических проявлений инфекции снижает тяжесть течения и улучшает исходы заболевания.

Назначение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей определяется возрастом пациента, тяжестью состояния и этиологией заболевания. Кроме обширной группы респираторных вирусов причиной острых респираторных инфекций, в т. ч. рецидивирующих, могут стать вирусы группы герпеса.

Показана роль активных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) в рецидивировании инфекций органов респираторного тракта у детей и формировании хронических очагов инфекции аденоtonsиллярной зоны. По данным Левиной и соавт., рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75% случаев ассоциированы с ГВИ [1]. Наиболее часто обнаруживаются активные формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека (ВГЧ) 6А/В, несколько реже — вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ) [2]. Проведенные ранее исследования показали, что в группе пациентов с ежемесячными респираторными заболеваниями маркеры ГВИ обнаруживаются в 91% случаев. При этом, по данным наших исследований, в группе детей с ежемесячными респираторными инфекциями доля активных форм составляет около 40%, что еще раз подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике этиологии рекуррентных заболеваний органов респираторного тракта [3].

В последние годы становится актуальной проблема сочетанных ГВИ. Наличие сразу нескольких герпесвирусов в активной форме в острой фазе заболевания меняет клиническую картину и затрудняет лабораторную диагностику состояния.

В работе Н.Г. Ярославцевой [4] продемонстрировано, что концентрация ДНК ВГЧ-6 в лейкоцитах периферической крови и плазме взрослых пациентов почти в 3 раза ниже при смешанной ГВИ, чем при моноинфекции ВГЧ-6 ($5,9 \times 10^4$ и 2×10^4 соответственно). Более ранние работы демонстрировали способность ВГЧ-6 к активации репликации ВЭБ из латентного состояния при сочетанной инфекции [5, 6]. В свою очередь, присутствие генома ВЭБ делало В-клетки более восприимчивыми к инфекции ВГЧ-6 [7]. Сочетание инфекции ВГЧ-6 и ВЭБ затрудняло диагностику активных форм ГВИ у беременных женщин [8] и у детей после трансплантации печени и почек [9].

Одним из наиболее изученных во всем мире противовирусных средств является инозин пранобекс [10, 11].

Препарат может влиять на уровни вирусной РНК, активен в отношении вируса простого герпеса (ВПГ), вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека, вирусов гриппа и острых респираторных инфекций, ЦМВ-инфекции и ВЭБ [12].

Инозин пранобекс (синтетическое соединение парааминобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1) широко используется с 1971 г. в качестве противовирусного средства, влияет на иммунную систему, усиливая пролиферацию Т-лимфоцитов и активность естественных клеток-киллеров, повышая уровни цитокинов [12–15].

В настоящее время противовирусные эффекты инозина пранобекса объясняют тремя механизмами:

1. Инозин пранобекс связывается со специфическими рецепторами клеточной мембраны лимфоцитов или проникает в клетку и оказывает прямое влияние на передачу сигналов, которые увеличивают ядерно-цитоплазматический транспорт и синтез РНК в лимфоцитах. Это приводит к стимуляции, созреванию и функционированию инфицированных вирусом лимфоцитов [16].
2. Инозин пранобекс подавляет синтез РНК вируса. Этот механизм обуславливает преобладание мРНК над РНК в клетках организма-хозяина, что снижает способность вируса контролировать синтез белка [17].
3. Инозин пранобекс усиливает действие эндогенного γ -ИФН, что является одним из компонентов стимулирующего воздействия препарата на клеточный иммунный ответ. Препарат способен повышать уровни ИЛ-2 и γ -ИФН, снижать уровень ИЛ-10, стимулировать созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов, а также усиливать активированные лимфопролиферативные реакции [15].

В 2020 г. M. Votava и J. Veran предложили использовать инозин пранобекс в качестве неспецифического иммуностимулятора в лечении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [18]. Однако описания исследований по изучению противовирусной активности инозина пранобекса в отношении SARS-Cov-2 *in vitro* или клинических исследований в доступной литературе пока не встречалось.

В 2016 г. J. Veran et al. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования IV фазы, где показаны эффективность и безопасность инозина пранобекса при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В исследование было включено 463 взрослых пациента с подтвержденной ОРВИ, из них 231 получал инозин пранобекс, 232 получали плацебо. В исследуемой группе состояние пациентов улучшалось быстрее, чем в группе плацебо, среди пациентов моложе 50 лет без ожирения сроки купирования грип-

поподобных симптомов достоверно сокращались. Отмечена хорошая переносимость инозина пранобекса [19].

Таким образом, в любой эпидемический сезон существует проблема выбора тактики противовирусной терапии у детей с респираторными инфекциями, в т. ч. рецидивирующими. В этиологии этих состояний играют роль активные формы ГВИ, включая сочетанные, в связи с этим необходимо применение препаратов с доказанным широким спектром противовирусного действия.

Цель исследования: оценка эффективности различных схем терапии с использованием инозина пранобекса (Нормомед®) у детей с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта на фоне реактивации ГВИ, в т. ч. сочетанных форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 91 ребенок в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $6,9 \pm 0,42$ года), наблюдавшийся амбулаторно с жалобами на ежемесячные инфекции органов респираторного тракта в течение предыдущих 3 мес. и лабораторно подтвержденными активными формами ГВИ, в т. ч. сочетанных форм.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от способа лечения. В 1-й группе 12 детей получали лечение препаратом инозин пранобекс по схеме: инозин пранобекс 10 дней, затем 10 дней перерыв, затем инозин пранобекс 10 дней. Во 2-й группе 29 детей получали инозин пранобекс 10 дней, затем рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в форме ректальных суппозиторий 10 дней, затем инозин пранобекс 10 дней. И в 3-й группе 24 детям была назначена терапия инозином пранобексом 10 дней, затем мелглумина акридонатацетатом по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-е, 23-и сутки. Группу сравнения составили 26 детей, которым проводилась местная терапия воспалительных изменений в ротоглотке лекарственными средствами растительного происхождения. Доза инозина пранобекса в соответствии с инструкцией производителя составляла 50–75 мг/кг/сут, разделенная на 3–4 приема. Группы были сопоставимы по возрасту и гендерным характеристикам (табл. 1).

Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное исследование до начала терапии, а также после завершения лечения. Диагностика ГВИ проводилась на основании косвенных и прямых данных.

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Параметр	Инозин пранобекс (n=12)	Инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН (n=29)	Инозин пранобекс + мелглумина акридонатацетат (n=24)	Группа сравнения (n=26)
Пол, n (%):				
мальчики	7 (58,3%)	16 (55,2%)	9 (37,5%)	18 (69,2%)
девочки	5 (41,7%)	13 (44,8%)	15 (62,5%)	8 (30,8%)
Возраст, Ме [Q ₁ –Q ₃]	8,5 [6,5–9,2]	7,7 [4,1–9,5]	7,0 [6,5–9,5]	7,0 [4,85–11,0]

Методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени в образцах периферической крови, мазках из ротоглотки выявляли и количественно определяли ДНК ВГЧ 5 типа, ВГЧ 6 типа, ВГЧ 4 типа. ПЦР-исследование проводили при помощи наборов реагентов, разработанных в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Кровь и мазки из ротоглотки проверяли на наличие антигенов вируса. Быстрым культуральным методом (vero, u937) выявляли ранние антигены ВГЧ-6 в сыворотке крови, клетках крови, мазке из ротоглотки. Методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (экспериментальные тест-системы, созданные в ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) выявляли поздние антигены ВГЧ-6 в сыворотке крови, клетках крови, мазке из ротоглотки.

Методом иммуноферментного анализа определяли вирусспецифические IgM и IgG к белкам ВПГ-1, ВЭБ, ЦМВ с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Выявление специфических IgG к антигенам ВГЧ-6 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ВектоННВ-6-IgG» (ПУ № ФСР 2011/09853 2166, ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Freedom EVOlyzer 200 (TECAN Schweiz AG, Швейцария). Концентрацию вирусспецифических IgG оценивали по коэффициенту позитивности: положительный результат $\geq 1,0$; пограничный — от $\geq 0,8$ до $< 1,0$; отрицательный — $< 0,80$.

Острая первичная инфекция диагностировалась при наличии виремии, повышении уровня IgM, а также отсутствии IgG. Реактивированная инфекция определялась при

Таблица 2. Схема ранжирования клинических признаков

Симптом	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гранулярный фарингит	Единичные ЛФ	ЛФ покрывают менее 1/3 видимой части задней стенки глотки	ЛФ покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части задней стенки глотки	ЛФ покрывают 1/2 и более видимой части задней стенки глотки
Лимфаденопатия	ЛУ 10 мм и менее, единичные	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в одной области	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в двух областях	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в трех и более областях
Гипертрофия небных миндалин	Ткани миндалин не выступают из-за небных дужек	Ткани миндалин занимают менее 1/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева	Гипертрофированная паренхима заполняет 2/3 упомянутого расстояния	Миндалины доходят до язычка мягкого неба, соприкасаются между собой или заходят друг за друга
Гепатомегалия	Не выступает из-под края реберной дуги	Выступает на 1 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 2 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 3 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы

Примечание. ЛФ – лимфоидные фолликулы, ЛУ – лимфатические узлы.

виремии и повышении уровня IgG в 2,5 раза и более. Повышение IgG и/или наличие ДНК вируса в мазке из ротоглотки без виремии расценивалось как проявление латентной формы инфекции.

Для объективной оценки данных до и после назначения курса исследуемых препаратов применялась схема ранжирования клинических признаков, представленная в таблице 2.

Также оценивали вирусологическую и комплексную клиническую эффективность лечения в зависимости от проявлений острого респираторного заболевания (ОРЗ): полная эффективность — отсутствие ОРЗ в течение 3 мес. от начала терапии; неполная эффективность — уменьшение числа ОРЗ и/или снижение тяжести течения; отсутствие эффективности — сохраняющиеся ежемесячные ОРЗ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26. Для количественных показателей при нормальном распределении рассчитывались средние арифметические величины ($M \pm SD$), для сравнения выборок использовался t-критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, рассчитывались медианы (Me) и межквартильный интервал ($Q_1 - Q_3$), для сравнения совокупностей использовался U-критерий Манна — Уитни. Номинальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценка клинической эффективности терапии, основанная на динамике зернистости задней стенки глотки, гипертрофии миндалин, лимфаденопатии и гепатомегалии, представлена в таблице 3.

При сравнении выраженности зернистости задней стенки глотки видно, что наиболее выраженным на фоне проводимой терапии было восстановление слизистой задней стенки глотки у пациентов, получавших курс противовирусной терапии инозином пранобексом в сочетании с меглумином акредонацетатом. Во всех исследуемых группах изменение размера небных миндалин до и после проведения терапии, а также в группе сравнения были статистически незначимыми. При сравнении степени лимфаденопатии, выраженной в баллах (критерий Манна — Уитни), было установлено, что различия в группах статистически незначимы, за исключением группы с терапией инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН, где были отмечены статистически значимые различия ($p = 0,036$). Выраженность лимфаденопатии была выше до терапии, чем после терапии (1,5 и 1,0 балла соответственно). Таким образом, наиболее быстро уменьшение выраженности полилимфаденопатии наступало у пациентов, получавших терапию инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН.

При сравнении размеров печени выявлено, что в группе пациентов, получавших терапию сочетанием

Таблица 3. Сравнительная оценка клинической эффективности различных схем терапии у детей с активными формами герпесвирусных инфекций

Параметр	Инозин пранобекс (n=12)			Инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН (n=29)			Инозин пранобекс + меглумина акридонацетат (n=24)			Группа сравнения (n=26)		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Зернистость задней стенки глотки, баллов, $M \pm SD$ (95% ДИ)	1,75±0,25 (1,2-2,3)	1,4±0,306 (0,75-2,09)	0,381	1,63±0,186 (1,25-2,01)	1,35±0,183 (0,97-1,72)	0,283	1,96±0,133 (1,68-2,23)	1,38±0,189 (0,98-1,77)	0,016*	1,08±0,193 (0,66-1,51)	1,08±0,229 (0,58-1,59)	1,0
Гипертрофия миндалин, баллов, Me [$Q_1 - Q_3$]	2,0 [0,5-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	0,346	1,5 [0,5-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	0,154	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]	0,212	1,0 [0,0-1,0]	1,0 [0,5-1,5]	0,566
Лимфаденопатия, баллов, Me [$Q_1 - Q_3$]	2,5 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-2,0]	0,08	1,5 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-1,0]	0,036*	2,0 [1,0-3,0]	1,5 [1,0-2,0]	0,201	1,0 [1,0-1,5]	1,0 [0,0-1,5]	0,608
Размеры печени, см, $M \pm SD$ (95% ДИ)	1,09±0,28 (0,457-1,725)	0,6±0,22 (0,1-1,1)	0,49	1,375±0,164 (1,039-1,711)	0,692±0,14 (0,395-0,99)	0,003*	0,957±0,169 (0,606-1,307)	0,87±0,19 (0,472-1,267)	0,735	0,91±0,21 (0,438-1,38)	1,08±0,29 (0,45-1,72)	0,735
Клинический эффект, n (%):												
полный	-	9 (75%)**	-	-	25 (86%)**	-	-	15 (63%)**	-	-	2 (8%)	-
неполный	-	2 (17%)	-	-	2 (7%)	-	-	6 (25%)	-	-	4 (15%)	-
отсутствует	-	1 (8%)**	-	-	2 (7%)**	-	-	3 (13%)**	-	-	20 (77%)	-

Примечание. * – Статистически значимая разница до и после лечения ($p < 0,05$), ** – статистически значимая разница между основными группами и группой сравнения ($p < 0,05$).

инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, показатель до и после терапии имел статистически значимые различия ($p=0,003$ по t -критерию Стьюдента).

Таким образом, клинический эффект, оцененный с помощью установленных критериев (см. табл. 2), был достигнут у большинства пациентов, которые получали противовирусную терапию. Наибольшая доля пациентов с полным клиническим эффектом, т. е. отсутствием респираторных инфекций в течение 3 мес. от начала наблюдения, была в группе терапии инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН — 86%, в группе монотерапии инозином пранобексом полный клинический эффект достигнут у 75% пациентов, в группе терапии инозином пранобексом в сочетании с меглумина акридоацетатом — у 63%, а в группе сравнения, не получавшей этиотропную терапию, — только в 8% случаев. Различия между пациентами, получавшими терапию, и пациентами группы сравнения статистически достоверны.

Оценка вирусологической эффективности

Структура ГВИ до и после лечения представлена на рисунке 1. Суммарно до начала терапии реактивация, вызванная ВГЧ-6А/В, была зафиксирована у 85,8% детей, вызванная ВЭБ — у 35,6%, вызванная ЦМВ — у 7,5%, вызванная ВПГ-1 — у 16%. До терапии моноинфекции были диагностированы более чем в половине случаев, сочетанные ГВИ — у 41% пациентов, из них наиболее часто выявлялся микст ВГЧ-6А/В + ВЭБ — в 23% случаев. После проведенного лечения у 63% пациентов имела место латентная инфекция ВГЧ-6А/В, доля микст-инфекций составила 8%.

Вирусологическая эффективность оценивалась по доле пациентов с активными формами ГВИ в группах до и после лечения. Доля пациентов с активной инфекцией ВГЧ-6А/В после противовирусной терапии (65 пациентов) составила 35,4% (23 пациента), а в группе сравнения (26 пациентов) этот показатель был равен 69,2% (18 пациентов). При сравнении частоты реактивации ВГЧ-6 в зависимости от наличия этиотропного лечения препаратом инозин пранобекс (в виде монотерапии и в сочетании с другими противовирусными средствами) были выявлены статистически значимые различия ($p<0,01$). Таким образом, применение этиотропной терапии уменьшает шансы реактивации ГВИ в 4,11 раза (95% ДИ 0,092–0,646). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V=0,307$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы противовирусной терапии детей с респираторными инфекциями до настоящего момента остаются дискуссионными [20]. Узкий спектр противовирусного действия химиопрепаратов и отсутствие доказательной базы в зарубежных странах ограничивают применение этих лекарственных средств в детской практике [21]. Противовирусные свойства инозина пранобекса изучаются с середины XX в. в странах Европы и США [1, 3, 4, 6]. На сегодняшний день благодаря исследованиям *in vitro* объяснены его механизмы действия и продемонстрирована клиническая эффективность в ходе рандомизированных клинических исследований, в т. ч. плацебо-контролируемых [9].

Доказанный факт прямого противовирусного действия как на сезонные респираторные вирусы, так и на герпесвирусы позволяет использовать инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, связан-

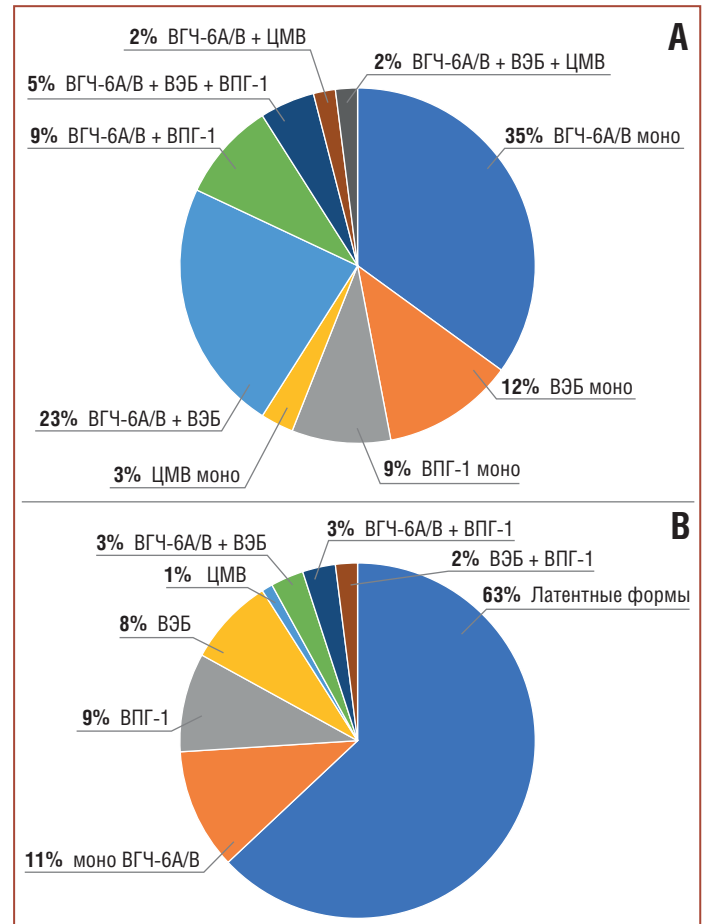


Рис. 1. Структура активных герпесвирусных инфекций до (А) и после (В) терапии

ными с реактивацией герпесвирусов. Для лечения ГВИ в Российской Федерации, кроме инозина пранобекса, зарегистрированы и другие препараты, имеющие опосредованную противовирусную активность: рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$, меглумина акридоацетат и тилорон. Ранее были описаны схемы последовательного применения препаратов с противовирусной активностью в терапии ГВИ у детей [19].

Все проанализированные в нашем исследовании схемы лечения показали большую клиническую и вирусологическую эффективность по сравнению с неприменением этиотропной терапии в группе сравнения. Показано, что на фоне терапии с использованием препарата инозин пранобекс более чем у 75% детей, включенных в исследование, отмечалось стойкое клиническое улучшение и снижение активности герпесвирусных инфекций, что было достоверно чаще, чем в группе сравнения. Применение препарата инозин пранобекс у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрасте 3 года и старше снижало риск реактивации ВГЧ-6 в 4,11 раза. Полученные данные позволяют рекомендовать использование инозина пранобекса (Нормомед®) в терапии респираторных инфекций у детей как в острый период респираторного заболевания, так и при реактивации ГВИ.

Благодарность

Редакция благодарит АО «Валента Фарм» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Литература

1. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(2):72–77. [Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanotov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children, depending on age. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017;62(2):72–77 (in Russ.)].
2. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивными респираторными заболеваниями. Детские инфекции. 2018;17(2):17–20. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21.
3. Мелехина Е.В. Инфекция, вызванная Human Betaherpesvirus 6A/B, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019. [Melekhina E.V. Human Betaherpesvirus 6A / B infection in children: clinical and pathogenetic aspects, diagnosis and therapy: thesis. M.; 2019 (in Russ.)].
4. Ярославцева Н.Г., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю. и др. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови. Вопросы вирусологии. 2018;63(2):84–90. [Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S., Romanova T.Yu. et al. Laboratory diagnostics of active and latent infection caused by human herpesvirus type 6 in patients with diseases of the blood system. Virology issues. 2018;63(2):84–90 (in Russ.)].
5. Bertram G., Dreiner N., Krueger G.R. et al. Frequent double infection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 in patients with acute infectious mononucleosis. In Vivo. 1991;5(3):271–279.
6. Flamand L., Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6. 1996;70:1784–1791.
7. Flamand L., Stefanescu I., Ablashi D.V., Menezes J. Activation of the Epstein-Barr virus replicative cycle by human herpesvirus 6. J Virol. 1993;67:6768–6777.
8. Ouedraogo A.R., Kabre M., Bisseye C. et al. Molecular tests in diagnosis of Cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) using real-time PCR in HIV positive and HIV-negative pregnant women in Ouagadougou, Burkina Faso. Pan Afr Med J. 2016;24:223 (in French).
9. Sánchez-Ponce Y., Varela-Fascinetto G., Romo-Vázquez J.C. et al. Simultaneous detection of beta and gamma human herpesviruses by multiplex qPCR reveals simple infection and coinfection episodes increasing risk for graft rejection in solid organ transplantation. Viruses. 2018;10(12): pii E730.
10. Beran J., Špajdel M., Katzerová V. et al. Inosine Pranobex Significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. Pathogens. 2020;9(12):1055. DOI: 10.3390/pathogens9121055.
11. Bartovská Z., Andrlé F., Beran O. et al. Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2020;69(4):164–171.
12. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. Adv Ther. 2019;36:1878–1905.
13. Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN- gamma and IL-4 production in vivo and in vitro. Int J Immunopharmacol. 1991;13:1013–1018.
14. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. J Interferon Cytokine Res. 2010;30:223–228.
15. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm. 2015;65:171–180.
16. Schinazi R.F., Cannon D.L., Arnold B.H., Martino-Saltzman D. Combinations of isoprinosine and 3'- azido-3'-deoxythymidine in lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:1784–1787.
17. Gordon P., Brown E.R. The antiviral activity of Isoprinosine. Can J Microbiol. 1972;18:1463–1470.
18. Votava M., Beran J. The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection. (Electronic resource.) URL: https://www.researchgate.net/publication/341043129_The_role_of_non-specific_immunostimulant_inosine_pranobex_in_the_treatment_of_SARS-CoV-2_virus_infection (access date: 24.03.2021).
19. 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/s12879-016-1965-5.
20. Heikkinen T. Respiratory viruses and children. J Infect. 2016;72 Suppl: S29–33. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.019.
21. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра. Справочник практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Ershov F.I., Romantsov M.G., Melnikova I. Yu. Antiviral drugs in the practice of a pediatrician. A practitioner's handbook. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.)].