

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-2

Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения

Е.В. Мелехина^{1,2}, Д.В. Преображенская¹, А.Д. Музыка¹, Е.Ю. Солдатова¹, А.В. Горелов^{1,3}¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ГАУЗ МО «Химкинская ОБ», Химки, Россия³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) у детей являются медико-социальной проблемой. Реактивация латентных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) признают одной из ведущих причин возникновения РРИ и регистрируют среди детей с частотой до 40%. Обсуждаются варианты терапии детей с РРИ с учетом активности ГВИ и коррекции нарушений иммунной системы.

Цель исследования: оценка эффективности препарата инозин пранобекс (Нормомед®) в терапии детей с РРИ и активными ГВИ.

Материал и методы: обследованы 96 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, обратившихся амбулаторно с жалобами на РРИ с лабораторно подтвержденной активной ГВИ. Пациенты получали препарат (Нормомед®) в дозировке 50–75 мг/кг/сут 3 курсами по 10 дней с перерывами на 10 дней. Через 5±1 нед. после окончания терапии проводилось контрольное клинико-лабораторное и вирусологическое обследование. Оценивали характер эпизодов ОРВИ в течение периода наблюдения, а также активность ГВИ в динамике.

Результаты исследования: снижение частоты и тяжести респираторных заболеваний на фоне терапии зафиксировано у 94% детей. Уменьшалась выраженность лихорадочного синдрома в 2 раза ($p=0,035$), нормализовалось состояние ротоглотки у 66,7% детей ($p<0,01$), снижалась выраженность лимфопролиферативного синдрома у 62,5% (гипертрофия небных миндалин — у 52,1%, лимфоаденопатия — у 50,6%, гепатомегалия — у 55,3%, спленомегалия — у 66,7%). На фоне лечения препаратом инозин пранобекс регистрировали уменьшение активности ГВИ у 88,6% детей. Снижалось количество активных герпесвирусов. Наблюдалось статистически значимое снижение доли пациентов с активными формами вируса герпеса человека 6А/В (с 78,1 до 12,5%), вируса Эпштейна — Барр (с 45,8 до 7,3%) и вируса простого герпеса 1-го типа (с 14,6 до 1,0%) ($p<0,01$).

Заключение: настоящее исследование позволило установить достоверные положительные изменения в соматическом и вирусологическом статусе детей с РРИ и ГВИ после курса терапии препаратом инозин пранобекс, обладающим противовирусным и иммуномодулирующим эффектами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ежемесячные респираторные инфекции, рецидивирующие респираторные инфекции, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека 6А/В, дети, инозин пранобекс, Нормомед.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мелехина Е.В., Преображенская Д.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Горелов А.В. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):704–712. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-2.

Recurrent respiratory infections and active herpesvirus infections in children: problems and solutions

E. V. Melekhina^{1,2}, D. V. Preobrazhenskaia¹, A. D. Muzyka¹, E. Yu. Soldatova¹, A. V. Gorelov^{1,3}¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²Khimki Regional Hospital, Khimki, Russian Federation³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: recurrent respiratory infections (RRI) in children are a relevant medical and social issue. Reactivation of latent herpes simplex virus (HSV) infections is recognized as one of the leading causes of recurrent respiratory infections. Its rate in children is up to 40%. Therapeutic options for recurrent respiratory infections in children are discussed given the activity of HSV infections and immune disorder treatment.

Aim: to assess the efficacy of inosine pranobex (Normomed®) for recurrent respiratory infections and active HSV infection in children.

Patients and Methods: we examined 96 children aged 3–17 years who requested medical care in an outpatient department with complaints typical of recurrent respiratory infections and laboratory-confirmed active HSV infection. Children received inosine pranobex (50–75 mg/kg/day) in three 10-day courses (10-day breaks). 5±1 weeks after finishing therapy, control clinical and laboratory tests and virology were performed. The nature of ARI episodes during the follow-up period and HSV infection activity over time were evaluated.

Results: during treatment, a reduction in the rate and severity of respiratory diseases was reported in 94% of children. Fever severity decreased twice ($p=0.035$), oropharynx condition improved in 66.7% ($p<0.01$), and the severity of lymphoproliferative syndrome reduced in 62.5%

(tonsil hypertrophy in 52.1%, lymphadenopathy in 50.6%, hepatomegaly in 55.3%, splenomegaly in 66.7%). During treatment with inosine pranobex, a decrease in HSV infection activity was reported in 88.6% of children. The active HSV count also decreased. A significant ($p < 0.01$) reduction in the percentage of patients with active HHV 6A/B (from 78.1% to 12.5%), Epstein–Barr virus (from 45.8% to 7.3%), and HSV type 1 (from 14.6% to 1.0%) was reported.

Conclusion: significant improvement in the somatic and virological status of children with recurrent respiratory infections and HSV infection after a course of inosine pranobex, which is characterized by antiviral and immunomodulatory effects, was established.

KEYWORDS: monthly respiratory infections, recurrent respiratory infections, Epstein–Barr virus, human herpes virus 6A/B, children, inosine pranobex, Normomed.

FOR CITATION: Melekhina E.V., Preobrazhenskaia D.V., Muzyka A.D., Soldatova E.Yu., Gorelov A.V. Recurrent respiratory infections and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):704–712 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-2.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции дыхательных путей являются одними из наиболее распространенных заболеваний у детей и подростков и представляют собой одну из основных причин госпитализации в этой популяции. Частые рецидивы респираторных заболеваний создают психологический и физический дискомфорт для детей и родителей, снижают качество жизни, нередко приводят к назначению антибактериальных препаратов, в том числе необоснованному (что особенно актуально в условиях растущей антибиотикорезистентности), а также несут значительные финансовые расходы как для семьи, так и для государства [1–5]. В литературе обсуждалась связь рецидивирования респираторных инфекций с различными факторами, в том числе с состоянием иммунной системы [6], аллергическими заболеваниями [7], нарушениями микробиоты кишечника [8, 9], герпесвирусными инфекциями [10] и др. Согласно современным представлениям пациент с рецидивирующими респираторными инфекциями (РРИ) в половине случаев — это нормальный ребенок, который переносит ОРВИ 8–12 раз в год, реже — ребенок с атопическим заболеванием (30%), другими хроническими заболеваниями (10%), иммунодефицитом (10%)¹.

Для практикующих врачей РРИ представляют проблему как с точки зрения диагностики, так и с позиций подхода к лечению. С учетом преимущественно вирусной этиологии заболевания, а также возрастных аспектов выбор препаратов ограничен. На первый план выходят профилактические подходы, которые позволяют минимизировать частоту эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) и снизить их тяжесть, избежав развития осложнений и необходимости назначения антибактериальных препаратов.

Препарат инозин пранобекс имеет многолетнюю историю применения и эффективен в отношении вирусных инфекций, в том числе герпесвирусных инфекций (ГВИ) [11], а в последние годы описано применение инозина пранобекса у пациентов с коронавирусной инфекцией [12–14]. С.Р. Jayanthi et al. в 2022 г. [15] показали, что у пациентов с COVID-19 легкой и средней тяжести препарат улучшает клинические показатели, увеличивает цитотоксичность, опосредованную естественными клетками-киллерами, инфицированных вирусом клеток в качестве раннего иммунного ответа на вирусную инфекцию и усиливает экспрессию лиганда NKG2D.

Ранее нами проводились исследования эффективности различных схем лечения детей с ГВИ и ежемесячными ОРИ. Была показана необходимость лечения детей с РРИ

и активными ГВИ, а также подтверждена эффективность препарата Нормомед® у данной категории пациентов с активной инфекцией ВГЧ-6А/В [16] и другими активными ГВИ как в моноварианте, так и при их сочетанных формах. Однако оценка эффективности более длительного курса терапии препаратом Нормомед® (согласно инструкции производителя) с использованием критерия Уилкоксона и в более крупных выборках пациентов не проводилась.

Цель исследования: оценка эффективности препарата инозин пранобекс (Нормомед®) в терапии детей с РРИ и активными ГВИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились пациенты, обратившиеся амбулаторно с жалобами на рецидивирующие инфекции органов респираторного тракта с лабораторно подтвержденной активной ГВИ. Было обследовано 96 пациентов, из них 50 (52,1%) девочек, в возрасте от 3 до 17 лет: 58 (60,4%) детей младше 7 лет, 38 (39,6%) детей в возрасте 7 лет и старше (медиана возраста 6 (Q₁; Q₃: 3; 8) лет).

Проводились комплексное клинико-лабораторное обследование, оценка активности ГВИ (вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека типа 6А/В (ВГЧ-6А/В)). Лабораторная диагностика указанных ГВИ осуществлялась посредством прямых и косвенных методов: определение ДНК вирусов в крови и мазках из ротоглотки методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени в образцах периферической крови; детекция ранних антигенов вируса в крови и мазках из ротоглотки (быстрый культуральный метод (vego, u937)), поздних антигенов (непрямая реакция иммунофлуоресценции), определение вирус-специфических IgM и IgG. Активная инфекция устанавливалась при наличии виремии, латентная — при повышении уровня IgG без виремии и/или детекции ДНК вируса в мазке из ротоглотки при отсутствии в крови.

Критерии включения в исследование: возраст от 3 до 17 лет; ежемесячные респираторные инфекции за прошедшие 6 мес.; лабораторно подтвержденная активная форма ГВИ, установленная на момент включения в исследование; подписанное информированное согласие родителей или законных представителей.

Критерии невключения в исследование: хронические заболевания в стадии декомпенсации (органическое поражение ЦНС, патология сердечно-сосудистой системы, почечная

¹ Approach to the child with recurrent infections, 2022. (Electronic resource.) URL: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections> (access date: 01.08.2023).

и печеночная недостаточность), онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния, индивидуальная гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата.

Всем пациентам назначали препарат инозин пранобекс (Нормомед®, АО «Валента Фарм», Россия, ЛП-004700, ЛП-№ (002470)-(РГ-РУ)) в дозировке 50–75 мг/кг/сут в зависимости от тяжести состояния (с учетом выраженности интоксикации, длительности заболевания и выраженности катарального синдрома) курсами по 10 дней: 83 (86%) ребенка получали таблетки, 13 (14%) детей — сироп. Всего проведено 3 курса с перерывами по 10 дней (суммарно продолжительность курса терапии составила 50 дней). Через 5±1 нед. после завершения терапии выполняли контрольное обследование, включавшее клинический анализ крови, выделение ДНК ВЭБ, ВГЧ-6А/В, ЦМВ, ВПГ-1 прямыми методами в крови и материале мазков из ротоглотки и определение специфических IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Также проводилось повторно УЗИ органов брюшной полости для оценки выраженности гепатодуоденального синдрома как одного из проявлений ГВИ.

Задачи исследования:

1. Оценка клинической эффективности препарата инозин пранобекс (Нормомед®) у детей.
2. Оценка симптомов интоксикационного, катарального и лимфопролиферативного синдромов у детей с РРИ до и после терапии.
3. Оценка количества активных герпесвирусов у детей с РРИ до и после терапии.
4. Оценка доли пациентов с активной инфекцией каждого из изучаемых герпесвирусов до и после терапии.

На момент включения в исследование у всех детей были выявлены активные формы ГВИ. При этом у 57,3% (55 детей) — моногерпесвирусная инфекция и у 42,7% (41 ребенок) — ГВИ сочетанной этиологии. Наиболее часто выявлялся активный ВГЧ-6А/В — у 75 (78,1%) детей, вторым по частоте был ВЭБ — 44 (45,8%), ВПГ-1 выявлен у 14 (14,6%) детей, ЦМВ — у 9 (9,4%). В этиологической структуре ГВИ наиболее часто встречались моноинфекция ВГЧ-6А/В — 35 (36,5%) случаев, сочетание ВГЧ-6А/В + ВЭБ — 23 (24,0%) случая и моноинфекция ВЭБ — 16 (16,7%) случаев, несколько реже обнаруживалась сочетанная инфекция ВГЧ-6А/В + ВПГ — у 9 (9,4%) пациентов (рис. 1).

Для статистической обработки данных использовали программу StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные переменные представлены как медиана (Me) и квартили (Q1; Q3), для категориальных переменных указаны абсолютные значения и доли (%). Проводили анализ связанных совокупностей с использованием критерия Уилкоксона, теста Макнемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами мы проводили оценку эффективности терапии в несколько этапов. На первом этапе оценивали общую клиническую эффективность проводимой нами терапии. Для этого определяли количество и качество ОРВИ в течение всего периода наблюдения.

Улучшение фиксировали при отсутствии острых респираторных заболеваний в течение периода от начала терапии (3 мес.); частичное улучшение — в случае уменьше-

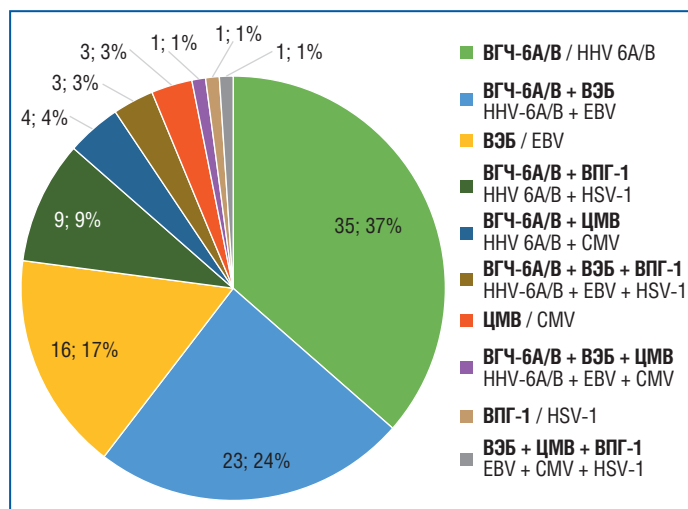


Рис. 1. Структура активных ГВИ у детей с РРИ

Fig. 1. Pattern of active HSV infections in children with recurrent respiratory infections

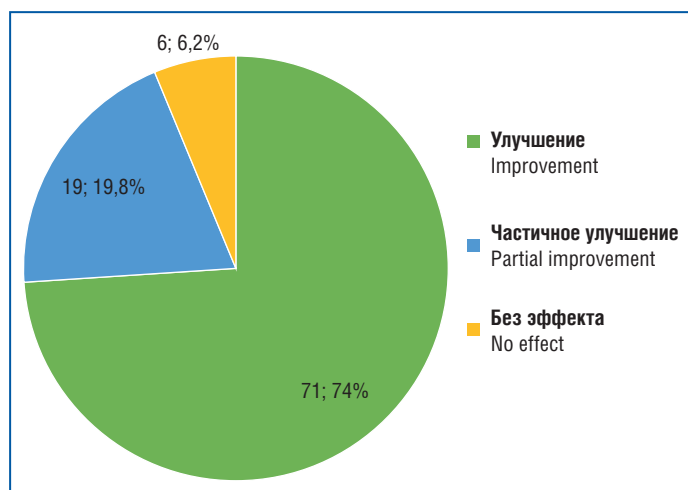


Рис. 2. Клиническая эффективность терапии

Fig. 2. Clinical efficacy of therapy

ния числа эпизодов и/или снижения тяжести течения ОРВИ. При сохраняющихся ежемесячных респираторных заболеваниях констатировали отсутствие эффекта. В подавляющем большинстве наблюдений удалось добиться улучшения состояния (рис. 2).

В целом курсовое применение препарата Нормомед® приводило к снижению частоты и тяжести респираторных заболеваний у детей в течение 3 мес. от начала терапии в 93,8% (n=90) наблюдений.

Для решения второй задачи был проведен анализ динамики клинических проявлений.

До лечения повышение температуры имело место у 10 детей: субфебрильная температура — у 9 (9,4%) детей, из них у 5 в течение 1 мес. и более, фебрильная — у 1 (1%) ребенка. После терапии в этой группе у 7 (70%) детей наблюдалась нормализация, у 3 (30%) — сохранялась повышенная температура (табл. 1).

Таким образом, на фоне курса терапии препаратом Нормомед® мы наблюдали достоверное уменьшение выраженности лихорадочного синдрома: купирование фебрильной лихорадки и уменьшение доли пациентов с субфебрилитетом в 2 раза.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от температуры тела

Table 1. Distribution of patients by body temperature

Температура тела Body temperature	До лечения Before treatment		После лечения After treatment		p
	n	%	n	%	
Нормальная / Normal	86	89,6	92	95,8	0,035
Субфебрильная / Subfebrile	9	9,4	4	4,2	
Фебрильная / Fever	1	1,0	0	0,0	

Динамику катарального синдрома у детей с РРИ мы оценивали на основании изменений фарингоскопической картины, полученной при осмотре детей.

Выраженность гиперемии ротоглотки у пациентов была минимальной и не имела статистически значимых изменений в динамике (p=0,127). Гиперемия ротоглотки отсутствовала у 78 (81,2%) детей на начальном этапе наблюдения и у 86 (89,6%) при повторном осмотре. Выраженность симптома несколько снизилась, после лечения отсутствовали пациенты с яркой гиперемией (рис. 3).

Среди тех 18 пациентов, у которых наблюдалась гиперемия, были отмечены положительные изменения: в 12 (66,7%) случаях состояние ротоглотки нормализовалось, у 5 (27,8%) детей динамика отсутствовала.

Для анализа выраженности гранулярного фарингита были использованы следующие критерии:

- ♦ единичные лимфоидные фолликулы;
- ♦ лимфоидные фолликулы покрывают менее 1/3 видимой части задней стенки глотки (ЗСГ);
- ♦ лимфоидные фолликулы покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части ЗСГ;
- ♦ лимфоидные фолликулы покрывают более 1/2 видимой части ЗСГ.

На начальном этапе проявления гранулярного фарингита наблюдались у большинства (85 (88,6%)) детей. После проведенного лечения доля детей с единичными фолликулами увеличилась до 25 (26%), а выраженность гранулярного фарингита снизилась (p<0,001; табл. 2).

Среди тех пациентов, которые имели проявления гранулярного фарингита до назначения терапии, наблюдались следующие изменения: состояние нормализовалось у 16 (18,8%), положительная динамика отмечена у 13 (15,3%), отсутствовали изменения у 51 (60%) ребенка.

Таблица 2. Динамика выраженности фарингита

Table 2. Changes in pharyngitis severity over time

Выраженность гранулярного фарингита Severity of granular pharyngitis	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p
	n	%	n	%	
Единичные лимфоидные фолликулы / Single lymphoid follicles	11	11,5	25	26,0	<0,001
Лимфоидные фолликулы покрывают менее 1/3 видимой части ЗСГ Lymphoid follicles cover less than 1/3 of visible posterior pharyngeal wall	17	17,7	19	19,8	
Лимфоидные фолликулы покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части ЗСГ Lymphoid follicles cover 1/3 to 1/2 of visible posterior pharyngeal wall	48	50,0	39	40,6	
Лимфоидные фолликулы покрывают более 1/2 видимой части ЗСГ Lymphoid follicles cover more than 1/2 of visible posterior pharyngeal wall	20	20,8	13	13,5	

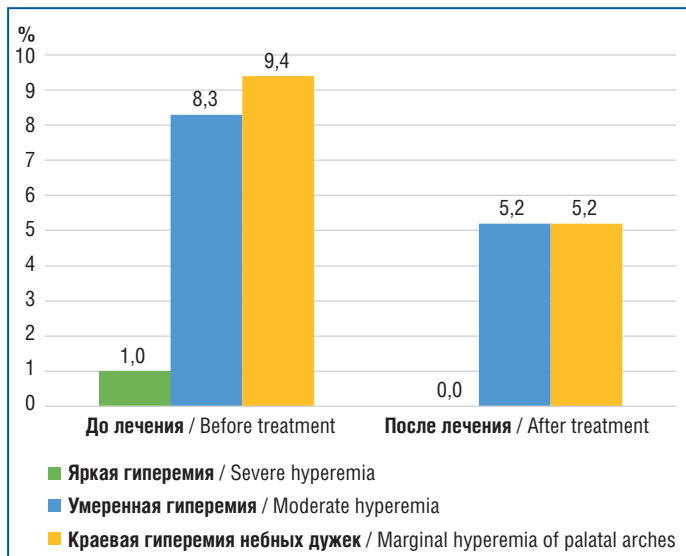


Рис. 3. Динамика выраженности гиперемии ротоглотки

Fig. 3. Changes in oropharynx erythema over time

Таким образом, у 34,1% пациентов мы наблюдали уменьшение зернистости ЗСГ на фоне проводимого курса терапии.

Лимфопролиферативный синдром является одним из ведущих проявлений активной ГВИ у детей, длительно сохраняющимся даже после уменьшения числа эпизодов ОРВИ. Он включает гипертрофию лимфоидной ткани аденоиднозиллярной зоны, регионарную и генерализованную лимфоаденопатию, гепатолиенальный синдром. В нашем исследовании не было технической возможности оценить выраженность гипертрофии аденоидов у всех пациентов. Однако все остальные проявления лимфопролиферативного синдрома были проанализированы (табл. 3).

Гипертрофия миндалин была распространенным симптомом у детей с РРИ и активной ГВИ. Только у 25 (26%) пациентов ткани миндалин не выступали из-за небных дужек. Большинство детей имели увеличение миндалин до 1-й или 2-й степени (см. табл. 3). После лечения снизилась доля пациентов с гипертрофией, а также наблюдалось уменьшение выраженности увеличения миндалин (p<0,001). Среди детей с гипертрофией у 20 (28,2%) наблюдалась полная нормализация размеров миндалин после лечения, у 17 (23,9%) — значительная положительная динамика. В 30 (42,3%) случаях размеры миндалин не изменились.

Таблица 3. Динамика проявлений лимфопролиферативного синдрома
Table 3. Changes in lymphoproliferative syndrome severity over time

Проявление лимфопролиферативного синдрома Signs of lymphoproliferative syndrome		До лечения Before treatment		После лечения After treatment		p
		n	%	n	%	
Миндалины Tonsils	Ткани миндалин не выступают из-за небных дужек / Tonsils do not protrude beyond palatal arches	25	26,0	43	44,8	<0,001
	Ткани миндалин занимают менее 1/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева (1-я степень) / Tonsils occupy less than 1/3 of the distance from the anterior palatal arch to the uvula or midline pharynx (grade 1)	30	31,2	26	27,1	
	Гипертрофированная паренхима заполняет 2/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева (2-я степень) / Hypertrophic parenchyma occupies 2/3 of the distance from the anterior palatal arch to the uvula or midline pharynx (grade 2)	32	33,3	22	22,9	
	Миндалины доходят до язычка мягкого неба, соприкасаются между собой или заходят друг за друга (3-я степень) / Tonsils reach the uvula, touch each over, or overlap (grade 3)	9	9,4	5	5,2	
Лимфатические узлы Lymph nodes	Не увеличены (10 мм и менее, единичные) / No enlargement (10 mm or less, single)	13	13,5	27	28,1	<0,001
	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в одной области (1-я степень) / Enlargement >10 mm, 3 or more lymph nodes in the group in 1 region (grade 1)	26	27,1	35	36,5	
	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в двух областях (2-я степень) / Enlargement >10 mm, 3 or more lymph nodes in the group in two regions (grade 2)	16	16,7	18	18,8	
	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в трех и более областях (3-я степень) / Enlargement >10 mm, 3 or more lymph nodes in the group in 3 or more regions (grade 3)	41	42,7	16	16,7	
Печень Liver	Не увеличена / No enlargement	49	51,0	67	69,8	<0,001
	Гепатомегалия / Hepatomegaly	47	49,0	29	30,2	
Селезенка Spleen	Не увеличена / No enlargement	90	93,8	92	95,8	0,414
	Спленомегалия / Splenomegaly	6	6,2	4	4,2	

Проведен анализ динамики выраженности лимфоаденопатии. Увеличение лимфатических узлов имело место более чем у 85% детей, у большинства из них (41–42,7%) — до 3-й степени (лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в трех и более областях). На фоне этиотропной терапии не только увеличилась доля (27 (28,1%)) детей с нормальными размерами лимфатических узлов, но и сократилась выраженность лимфоаденопатии. Только у 16 (16,7%) детей сохранялось увеличение до 3-й степени. Положительная динамика наблюдалась у 25 (30,1%) детей, нормализация показателя — у 17 (20,5%).

Увеличение печени имело место у половины детей до противовирусной терапии, у трети пациентов — после проведенного лечения ($p < 0,001$). Динамика размеров печени на фоне противовирусного лечения препаратом Нормомед® характеризовалась нормализацией у 15 (31,9%) детей, улучшением у 11 (23,4%), размеры печени не изменились у 19 (40,4%) пациентов.

Увеличение селезенки у пациентов наблюдалось редко (менее чем в 10% случаев) и не имело статистически значимых изменений в динамике. Из 6 детей со спленомегалией на начальном этапе у 4 (66,7%) наблюдалась нормализация размеров селезенки после проведенного лечения.

Результаты оценки динамики клинических проявлений представлены на рисунке 4.

Таким образом, у пациентов зарегистрирована значимая положительная динамика не только по количеству эпи-

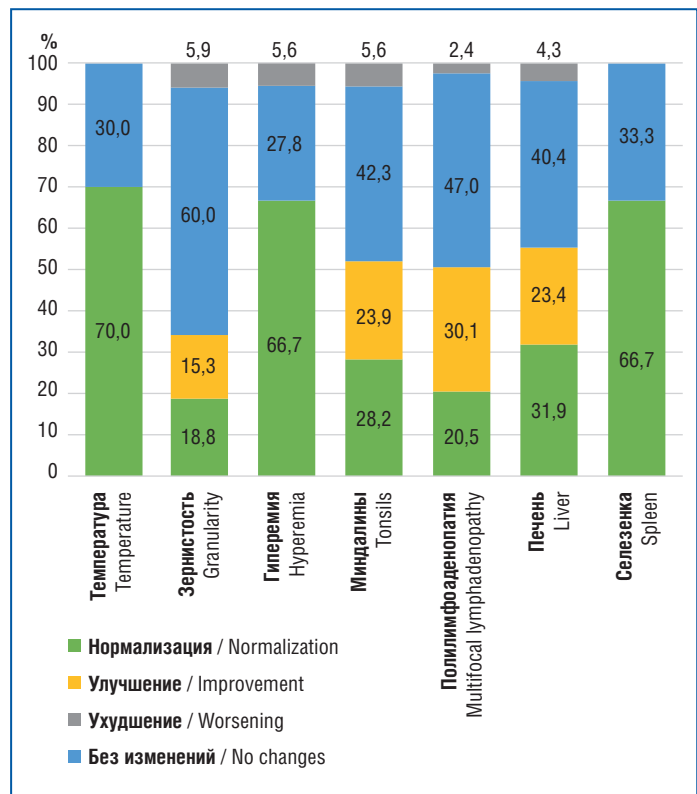


Рис. 4. Динамика клинических проявлений
Fig. 4. Changes in clinical signs over time

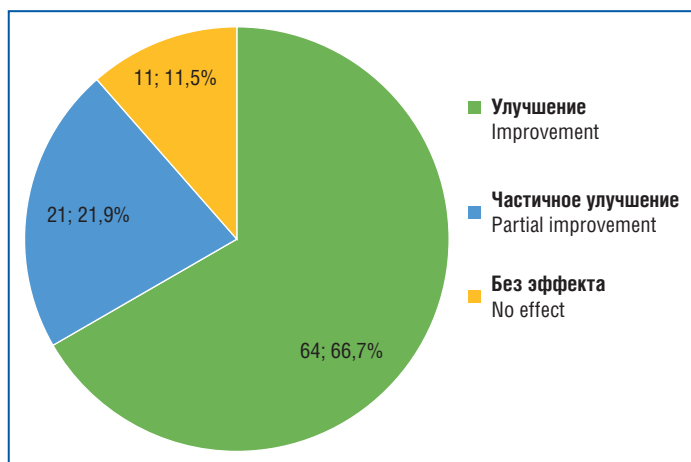


Рис. 5. Вирусологическая эффективность терапии
Fig. 5. Virological efficacy of treatment

зодов ОРИ, но и по отдельным симптомам активных ГВИ. Достоверные различия зафиксированы в динамике лихорадки (купирование фебрильной и уменьшение доли субфебрильной в 2 раза), состояния слизистых ротоглотки (в 66,7%), сокращения размеров миндалин (52,1%), лимфатических узлов (50,6%) и печени (54,3%).

Для решения третьей задачи мы оценивали противовирусную эффективность терапии на основании специально разработанных критериев.

При отсутствии лабораторных маркеров активной ГВИ после окончания курса терапии диагностировалось улучшение. У пациентов с сочетанной инфекцией переход одного из прежде активных вирусов в латентную форму свидетельствовал о частичном улучшении.

После проведенного лечения препаратом Нормомед® улучшение имело место у 85 (88,6%) детей (рис. 5).

Таким образом, на фоне лечения уменьшение активности ГВИ регистрировали несколько реже, чем клиническое улучшение. Подобный факт объясняется «запаздыванием» лабораторных показателей активности ГВИ относительно клинических проявлений заболевания.

Для решения последней, четвертой, задачи был проведен анализ активности каждого из вирусов до и после лечения (табл. 4).

Основным критерием включения в исследование была верификация активной формы ГВИ, однако у 41,7% детей мы верифицировали ГВИ сочетанной этиологии, при которой часть вирусов находилась в латентной форме, а другие были активны.

Таким образом, продемонстрирована противовирусная активность препарата Нормомед® в отношении всех изучаемых видов герпесвирусов: ВПГ-1, ВГЧ-6А/В, ВЭБ, ЦМВ.

Также было проанализировано общее количество активных ГВИ на двух этапах наблюдения (рис. 6).

На начальном этапе все дети имели активные ГВИ, тогда как после завершения курса этиотропной терапии у 76 (79,2%) пациентов не было зафиксировано активных ГВИ ($p < 0,001$). У детей с РРИ и ГВИ чаще выявляются ВГЧ-6А/В, ВЭБ и их сочетания. При динамическом наблюдении после проведенного лечения наблюдалось статистически значимое снижение доли пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В (с 78,1 до 12,5%), ВЭБ (с 45,8 до 7,3%), ВПГ-1 (с 14,6 до 1,0%). Также достоверно снижалось количество активных вирусов. Если до терапии у 41,7% паци-

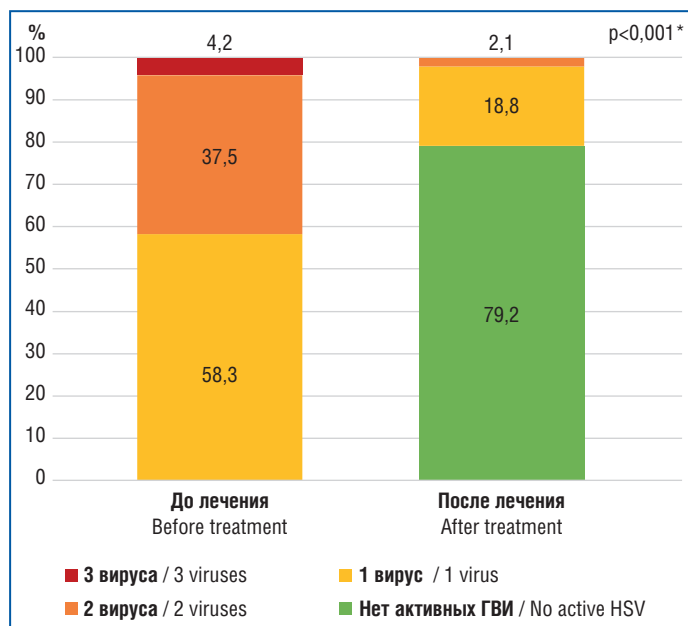


Рис. 6. Динамика количества активных ГВИ
Fig. 6. Changes in active HSVs over time

Таблица 4. Активность ГВИ в динамике
Table 4. HSV infection activity over time

Активность ГВИ / HSV infection activity	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p	
	n	%	n	%		
ВГЧ-6А/В / HHV-6A/B	Нет / No	9	9,4	13	13,5	<math>< 0,001</math>
	Активная / Active	75	78,1	12	12,5	
	Латентная / Latent	12	12,5	71	74,0	
ВЭБ / EBV	Нет / No	28	29,2	30	31,2	<math>< 0,001</math>
	Активная / Active	44	45,8	7	7,3	
	Латентная / Latent	24	25,0	59	61,5	
ЦМВ / CMV	Нет / No	66	68,8	69	71,9	0,850
	Активная / Active	9	9,4	2	2,1	
	Латентная / Latent	1	21,9	25	26,0	
ВПГ-1 / HSV-1	Нет / No	76	79,2	76	79,2	<math>< 0,001</math>
	Активная / Active	14	14,6	1	1,0	
	Латентная / Latent	6	6,2	19	19,8	

ентов зарегистрированы ГВИ сочетанной этиологии, то после терапии их количество уменьшилось в 2 раза (до 20,9%) и отсутствовали сочетания сразу трех активных герпесвирусов. Следовательно, можно говорить о вирусологической активности препарата в отношении всех анализируемых вариантов герпесвирусов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема РРИ у детей является не только медицинской, но и социальной. У детей с РРИ младше 7 лет без своевре-

менной диагностики и выявления причин этого состояния формируется хроническая соматическая патология более чем в половине случаев уже к 16 годам.

Причины РРИ у детей могут быть самыми различными: аллергические заболевания, врожденные пороки, заболевания органов и систем, не диагностированные ранее, а также первичные иммунодефицитные состояния [6–9]. Однако при исключении вышеперечисленных причин практикующий врач сталкивается с ситуацией, когда более чем в половине случаев дети с рекуррентными ОРВИ не имеют хронических заболеваний, но тем не менее продолжают болеть каждый месяц.

Герпесвирусные инфекции являются пантропными, повсеместно распространенными и первично-хроническими. Инфицированность ГВИ у детей с РРИ достигает 96% [17, 18]. Однако доказанную роль в возникновении повторных эпизодов ОРВИ могут играть только активные их формы, доля которых составляет не более 40% [19]. В связи с этим вопросы своевременной комплексной диагностики ГВИ у детей являются актуальными в педиатрической практике.

Инозин пранобекс — комплексный препарат, обладающий противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Его эффективность была продемонстрирована в целом ряде доклинических и клинических исследований в отношении различных вирусов: респираторной группы, кори, герпесвирусов, вирусов гепатита, ВИЧ. В нашей стране подобные исследования проводились и ранее [20–22] и продемонстрировали клиническую эффективность инозина пранобекса.

В настоящем исследовании с участием 96 детей, обратившихся к врачу педиатру-инфекционисту с жалобами на ежемесячные респираторные инфекции с подтвержденными активными формами ГВИ, была проведена оценка эффективности трех курсов инозина пранобекса (Нормомед®) как с клинической точки зрения (частота выявления интоксикационного, катарального и лимфопролиферативного синдромов различной степени выраженности), так и с точки зрения противовирусной активности.

Особенностью настоящего исследования является комплексная оценка клинических и вирусологических показателей у обследованных детей на фоне проводимой терапии с использованием методов, предназначенных для связанных выборок, что позволило установить достоверные различия между соматическим и вирусологическим статусом пациентов до и после терапии.

Выводы

1. Назначение курса терапии препаратом инозин пранобекс (Нормомед®) приводило к снижению частоты и тяжести респираторных заболеваний у детей в течение 3 мес. от начала терапии в 94% (90) наблюдений.
2. На фоне курса терапии достоверно уменьшается выраженность лихорадочного синдрома: купирование фебрильной лихорадки и уменьшение доли пациентов с субфебрилитетом в 2 раза.
3. Применение препарата Нормомед® приводило к нормализации состояния слизистых ротоглотки: уменьшению гиперемии ротоглотки в 12/66,7% наблюдений и уменьшению зернистости задней стенки глотки в 34,1% случаев.

4. Через 3 мес. после начала терапии препаратом инозин пранобекс (Нормомед®) мы фиксировали положительные изменения в отношении лимфопролиферативного синдрома у 60/62,5% пациентов. Так, положительная динамика в отношении гипертрофии небных миндалин отмечена в 52,1% случаев, в отношении лимфаденопатии — в 50,6%, гепатомегалии — в 55,3%, спленомегалии — в 66,7%.
5. На фоне лечения препаратом Нормомед® мы регистрировали уменьшение активности ГВИ у 88,6% (85) детей.
6. После проведенного лечения наблюдалось статистически значимое снижение доли пациентов с 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%).
7. У пациентов, получавших инозин пранобекс (Нормомед®), достоверно снижалось количество активных герпесвирусов. Если до терапии у 42,7% (41) пациентов зарегистрированы ГВИ сочетанной этиологии, то после терапии их количество уменьшилось в 2 раза (20,9%) и отсутствовали сочетания сразу трех активных герпесвирусов. ▲

Литература / References

1. Pasternak G., Lewandowicz-Uszyńska A., Królak-Olejnik B. Recurrent respiratory tract infections in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;49(286):260–266 (in Polish). PMID: 32827422.
2. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfec.31039.
3. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
4. Ciprandi G., La Mantia I., Damiani V., Passali D. Local Bacteriotherapy—a promising preventive tool in recurrent respiratory infections. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(11):1047–1052. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1833720.
5. de Benedictis F.M., Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018;362:k2698. DOI: 10.1136/bmj.k2698.
6. Li Y., Fu X., Ma J. et al. Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nat Commun*. 2019;10(1):2288. DOI: 10.1038/s41467-019-10294-x.
7. de Oliveira T.B., Klering E.A., da Veiga A.B.G. Is recurrent respiratory infection associated with allergic respiratory disease? *J Asthma*. 2019;56(2):160–166. DOI: 10.1080/02770903.2018.1445266.
8. Li L., Wang F., Liu Y., Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microb Pathog*. 2019;136:103709. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103709.
9. Zama D., Totaro C., Biscardi L. et al. The Relationship between Gut Microbiota and Respiratory Tract Infections in Childhood: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(14):2992. DOI: 10.3390/nu14142992.
10. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018;17(2):17–20. DOI: 10.22627/2072-81 07-2018-17-2-17-21.
- [Lysenkova M.Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V. et al. Herpesvirus Infections in Children with Recurrent Respiratory Diseases. *Children's infections*. 2018;17(2):17–20 (in Russ.)]. DOI: 10.22627/2072-81 07-2018-17-2-17-21.
11. Fedorova U.V., Syzon O.O., Dashko M.O., Voznyak I.Y. Complex treatment the patients with psoriasis and concomitant activated herpes virus infection, types 1, 2. *Wiad Lek*. 2020;73(9cz.2):1968–1972. PMID: 33148842.

12. Beran J., Špajdel M., Slíva 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.
13. 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.
14. McCarthy M.T., Lin D., Soga T. et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):130–137. DOI: 10.1002/eji.201847948.
15. Jayanthi C.R., Swain A.K., Ganga R.T. et al. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther (Weinh)*. 2022;2200159. DOI: 10.1002/adtp.202200159. (Online ahead of print).
16. 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. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-74-82.
- [Melekhina E.V., Muzyka A.D., Lysenkova M.Yu., Gorelov A.V. 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 Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-74-82.
17. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей: настольный справочник врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Ershov F.I. *Respiratory diseases in frequently ill children: a doctor's desk reference*. М.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).]
18. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В. и др. Рациональный подход к терапии ОРВИ у детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта: сравнительное исследование эффективности и безопасности лечебных и профилактических схем терапии препаратами Генферон®Лайт и Арбидол®. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(5):134–140.
- [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V. et al. Rational approach to SARS therapy in children with recurrent infections of the respiratory tract: comparative analysis of efficacy and safety of therapeutic and preventive regimens with Genferon® Lite and Arbidol®. *Pediatrics*. 2016;95(5):134–140 (in Russ.).]
19. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Солдатова Е.Ю. и др. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, в детской популяции. *РМЖ*. 2019;10:17–21.
- [Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E.Ju. et al. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population. *RMJ*. 2019;10:17–21 (in Russ.).]
20. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *Медицинский совет*. 2014;6:22–30.
- [Zaitseva S.V., Zaitseva O.V. Acute respiratory infections in children: etiopathogenetic possibilities of modern therapy. *Medical Council*. 2014;6:22–30 (in Russ.).]
21. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;4:52–55.
- [Savenkova M.S., Balakireva G.M., Rumyantseva I.G. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;4:52–55 (in Russ.).]
22. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона-а2b при хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2015;14(4):31–45.
- [Simovanyan E.N., Denisenko V. B., Grigoryan A.V. The Effectiveness of Complex Use of Inosine Pranobex and Recombinant Interferon- a 2b by Chronic Epstein-Barr Virus Infection in Frequently Ill Children. *Children's infections*. 2015;14(4):31–45 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мелехина Елена Валериевна — д.м.н., доцент по специальности «педиатрия», ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; врач-педиатр инфекционного отделения ГАУЗ МО «Химкинская ОБ»; 141407, Россия, г. Химки, Куркинское ш., д. 11; ORCID iD 0000-0002-9238-9302.

Преображенская Дарья Владимировна — клинический ординатор 2-го года обучения ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0009-0000-6152-0251.

Музыка Анна Драгиевна — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-2269-2533.

Солдатова Евгения Юрьевна — младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФГБНУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-0683-8010.

Горелов Александр Васильевич — академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Мелехина Елена Валериевна, e-mail: e.melekhina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 09.09.2023.

Поступила после рецензирования: 03.10.2023.

Принята в печать: 26.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Melekhina — Dr. Sc. (Med.), associate professor in pediatrics, leading researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; pediatrician of the Infectious Diseases Department, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe road, Khimki, 141407, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9238-9302.

Daria V. Preobrazhenskaia — 2nd year clinical resident, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-6152-0251.

Anna D. Muzyka — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2269-2533.

Evgeniya Yu. Soldatova — junior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0683-8010.

Alexander V. Gorelov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Deputy Director of Science, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Elena V. Melekhina, e-mail: e.melekhina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 09.09.2023.

Revised 03.10.2023.

Accepted 26.10.2023.

НОРМОМЕД® РАЗРЫВАЕТ КРУГ БОЛЕЗНЕЙ

Нормомед® обладает
ДВОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ¹:

- активно борется с вирусной инфекцией
- нормализует иммунитет и повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям



Нормомед® способствует:

- сокращению частоты возникновения вирусных инфекций
- уменьшению длительности и тяжести заболевания

Реклама



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: сиропа Нормомед®: ЛП-№(002470)-(РГ-РУ); таблеток Нормомед®: РУ ЛП-004700 АО "Валента Фарм". Адрес производителя: 141108, г. Щелково, МО, ул. Фабричная, д. 2 Московский офис: 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, БЦ "West Plaza"