

<https://doi.org/10.26442/26586630.2019.4.190750>

Оригинальная статья

Опыт лечения препаратом Гроприносин (инозином пранобексом) герпес-вирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом

М.С. Савенкова^{✉1}, Г.М. Балакирева², Е.С. Кузнецова², И.Г. Румянцева², А.А. Афанасьева¹, А.М. Савенкова¹, К.В. Осипова², Н.В. Каражас³, Т.Н. Рыбалкина³, М.Ю. Лысенкова³, Р.В. Душкин⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Агентство искусственного интеллекта, Москва, Россия

✉mpsavenkov@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Проведенные исследования показали важную роль герпес-вирусов у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом (ДЦП).

Материалы и методы. Настоящее исследование проводилось с 2014 по 2018 г. на базе ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы. Для подтверждения герпетических инфекций были использованы серологические и микробиологические генно-инженерные (ПЦР-диагностика) методы, иммуноферментный анализ, непрямая реакция иммунофлуоресценции, быстрый культуральный метод. В открытом проспективном исследовании обследованы 298 детей с эпилепсией и ДЦП, у 131 (44%) из них на основании обследования были выявлены герпетические инфекции. Под наблюдением находились 100 детей, получавших инозин пранобекс (Гроприносин®). В стационаре наблюдались 92 ребенка, 8 – амбулаторно. Критерии включения в исследование: дети с поражением центральной нервной системы в виде эпилепсии и ДЦП в возрасте от 3 до 15 лет. Эпилепсия у детей в основном была симптоматическая фокальная. Возраст наблюдаемых детей – от 3 лет до 15 лет. Критерии исключения из исследования: дети первых 3 лет жизни, а также дети с тяжелыми гематологическими, онкологическими и соматическими заболеваниями. Дети были разделены на следующие группы: 1-я группа – эпилепсия (n=36); 2-я – эпилепсия + ДЦП (n=20); 3-я – ДЦП (n=44). В качестве группы сравнения (4-я группа) под наблюдением также находился 31 ребенок с герпес-вирусными инфекциями в возрасте от 3 до 15 лет: эпилепсия (n=25) и ДЦП (n=6), которые получали традиционную противосудорожную терапию без инозина пранобекса.

Результаты. Выявлена тесная взаимосвязь заболевания ребенка с инфицированностью герпес-вирусами у матери (75%). В группе обследованных детей преимущественно в возрасте 3–6 лет преобладали цитомегаловирус (75,3%) и вирус герпеса человека (ВГЧ)-6 (86,2%) наряду с вирусом Эпштейна–Барр и ВГЧ-1, ВГЧ-2. Острое течение заболевания было характерно для инфицированных цитомегаловирусом и ВГЧ-6 (соответственно у 40,9 и 51,9%); персистирующее хроническое – вирусом Эпштейна–Барр и ВГЧ-1, ВГЧ-2 (соответственно 76,1 и 75,5%). У большинства обследуемых детей выявлено микст-инфицирование двумя, тремя различными герпес-вирусами. Проведенное лечение показало выраженный положительный эффект, основанный на динамике клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в группах детей, получавших инозин пранобекс.

Ключевые слова: эпилепсия, детский церебральный паралич, герпетические инфекции, инозин пранобекс, Гроприносин.

Для цитирования: Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Кузнецова Е.С. и др. Опыт лечения препаратом Гроприносин (инозином пранобексом) герпес-вирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 4: 51–57.

DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190750

Original Article

Experience of treatment with Groprinosin (inosine pranobex) for herpes virus infection in children with epilepsy and infantile cerebral palsy

Marina S. Savenkova^{✉1}, Galina M. Balakireva², Elena S. Kuznetsova², Irina G. Rumiantseva², Aida A. Afanas'eva¹, Anna M. Savenkova¹, Karina V. Osipova², Natalia V. Karazhas³, Tatiana N. Rybalkina³, Mariia Iu. Lysenkova³, Roman V. Dushkin⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Voyno-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;

³Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

⁴Artificial Intelligence Agency, Moscow, Russia

✉mpsavenkov@mail.ru

Abstract

Relevance. Previous studies showed an important role of herpes viruses in children with epilepsy and infantile cerebral palsy (ICP).

Materials and methods. This study was conducted from 2014 to 2018 on the basis of the Voyno-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children and the Morozov Children's City Clinical Hospital. Serological and microbiological molecular genetic (PCR test) methods, ELISA test, indirect immunofluorescence reaction and rapid culture method were used to confirm herpes infection. In the open prospective study 298 children with epilepsy and ICP were included, in 131 (44%) of them herpes infection was revealed. 100 children who received inosine pranobex (Groprinosin®) were under follow-up: 92 children were in the hospital and 8 children were outpatient. Inclusion criteria were: children aged 3–15 years with epilepsy and ICP. Most

children have symptomatic focal epilepsy. Exclusion criteria were: age less than 3 years, severe hematological, oncological and somatic diseases. Children were divided into the following groups: group 1 – epilepsy (n=36); group 2 – epilepsy + ICP (n=20); group 3 – ICP (n=44). The comparison group (group 4) included 31 children aged 3 to 15 years with herpes virus infections: epilepsy (n=25) and cerebral palsy (n=6), who took conventional anticonvulsant therapy without inosine pranobex.

Results. In the group of children examined, mainly aged 3–6 years, the most prevalent infections were cytomegalovirus (75.3%) and human herpes virus (HHV)-6 (86.2%) along with Epstein-Barr virus and HHV-1, HHV-2. Patients infected with cytomegalovirus and HHV-6 have mainly an acute course of disease (40.9 and 51.9%, respectively) while patient with Epstein-Barr virus and HHV-1, HHV-2 have a persistent chronic course of disease (76.1 and 75.5%, respectively). Most of the examined children showed mixed infection with 2 or 3 different herpes viruses. In groups of children who took inosine pranobex, treatment showed highly beneficial effect on dynamics of clinical, laboratory and instrumental parameters.

Key words: epilepsy, infantile cerebral palsy, herpes infections, inosine pranobex, Groprinosin.

For citation: Savenkova M.S., Balakireva G.M., Kuznetsova E.S. et al. Experience of treatment with Groprinosin (inosine pranobex) for herpes virus infection in children with epilepsy and infantile cerebral palsy. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019; 4: 51–57. DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190750

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) у детей может иметь различный генез: внутриутробное и перинатальное инфицирование, травмы и опухоли головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния и др.

Эпилепсия относится к одной из наиболее частых неврологических патологий в детском и подростковом возрасте. Частота ее возникновения составляет от 15 до 113 случаев на 100 тыс. населения [1].

В настоящее время Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy – ILAE) представила новое определение эпилепсии: «Хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью вызывать эпилептические приступы с нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями. Согласно данной классификации определение эпилепсии требует возникновения хотя бы одного эпилептического приступа» [1, 2].

В последней классификации эпилепсии были выделены новые концепции этиологии эпилепсии, в том числе – генетическая, структурная, метаболическая, иммунная (в результате аутоиммунного воспалительного процесса в ЦНС), а также инфекционная. «Инфекционные эпилепсии – состояния, которые являются прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, в их клинической картине доминируют эпилептические приступы. Эпилептические приступы в остром периоде менингита или энцефалита не являются эпилепсией». Описанная инфекционная эпилепсия в разных регионах мира может иметь различный генез – нейростифтеркоз, туберкулез, токсоплазмоз, внутриутробные инфекции, вирус Зика [3].

С нашей точки зрения, лечение эпилепсии и детского церебрального паралича (ДЦП) – это мультидисциплинарная проблема, которая должна рассматриваться и изучаться всесторонне, в том числе и с инфекционной позиции, поскольку до сегодняшнего дня отсутствует обследование данной группы детей для исключения инфекций как причины течения острого или хронического поражения ЦНС.

Как известно, основной принцип лечения эпилепсии заключается в длительном регулярном приеме противоэпилептических препаратов с целью уменьшения частоты приступов или их полной редукции при отсутствии клинически значимых побочных эффектов. В то же время развитие побочных реакций – нередкое явление. Важное значение в неврологии имеют переносимость противоэпилептической терапии, а также комплаентность, т.е. желание пациента правильно выполнять рекомендации врачей, наличие взаимопонимания врача и пациента, а также его родственников и близких. Неотъемлемой частью лечения эпилепсии являются своевременное выявление и коррекция побочных реакций [4]. В очень тяжелых случаях пациенты подвергаются хирургическому вмешательству в той области мозга, где фиксируется эпилептический очаг.

Тем не менее вопросам инфекционного поражения ЦНС при эпилепсии уделяется недостаточно внимания. Ранее нами были проведены исследования по этиологии судорожных состояний [5, 6]. Были представлены

литературные и статистические данные о судорожных состояниях у детей. Проведен ретроспективный анализ 761 истории болезни детей, поступивших в период 2008–2011 гг. в инфекционно-боксированные отделения ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы с диагнозом «судорожный синдром» на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Кроме того, в период с 2012 по 2015 гг. обследованы 114 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет, поступивших в стационар с данным диагнозом. Эти пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от основного диагноза: 1-ю группу составили дети с нейроинфекциями (30,7%), 2-ю – с эпилепсией (18,4%), 3-ю – дети с фебрильными судорогами (50,9%). Была доказана и статистически подтверждена роль герпес-вирусов в развитии судорожного синдрома у детей. При комплексном обследовании во всех трех группах преобладал вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), что указывало на активную репликацию данного вируса в организме [5, 6]. В исследовании было доказано положительное значение противогерпетических препаратов, определены сроки контрольного обследования и лечения.

Хорошо известно, что практически все герпес-вирусы являются нейротропными, могут вызывать тяжелые формы менингитов, энцефалитов, при которых погибает 80% нейронов. Однако в литературе встречаются лишь единичные работы о роли герпес-вирусов, в частности ВГЧ-6 при эпилепсии у детей [7]. Американские ученые считают, что вирусы герпеса являются причиной 1/3 всех случаев эпилептического статуса у детей. При обследовании на наличие герпетической инфекции 199 детей в возрасте 1 мес – 5 лет на фоне развивающегося эпилептического приступа у 1/3 (32%) обследованных детей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были обнаружены ВГЧ-6 и ВГЧ-7. Причем первичная инфекция ВГЧ-6 найдена у 19% (38) детей, а ее рецидив – у 8% (16). Доля ВГЧ-7 составляла 7%. Ученые предполагают, что следующий эпизод фебрильного эпилептического статуса может развиваться через несколько лет [8].

Лечение эпилепсии с неврологической позиции должно проводиться по протоколам, принятым как у нас в стране, так и за рубежом, включая выбор только противоэпилептических препаратов. Однако, как показали последние исследования, такое лечение требует более углубленного обследования, в том числе с учетом инфекционного возбудителя.

О лечении герпетических инфекций можно найти массу литературы. В основном речь идет о циклических нуклеозидах, виферонсодержащих препаратах. Лечение может значительно варьировать по продолжительности и выбору препаратов у детей разного возраста.

В последние годы врачами разных специальностей (педиатрами, инфекционистами, гематологами, гинекологами, урологами и т.д.) стал активно применяться препарат с противовирусным и иммуномодулирующим действием – инозин пранобекс (Гроприносин®). Данный препарат имеет обширную базу научных исследований, он внедрен в практику более чем в 70 странах мира на фармацевтических рынках под различными торго-

выми названиями (Inosine Pranobex, Inosinum Pranobexum, Methisoprinolum, Ацидобен, Виримун, Вируксан, Гроприносин®, Делиммун, Димепранол, Изопринозин, Иммуновир, Инозиллекс, Метизопринол, Модимунал, Принозин). Гроприносин® относится к пуринам, которые обладают выраженным противовирусным и иммуномодулирующим действием. При воздействии инозина угнетается секреция провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 β , продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками. Действие Гропринозина основано на активации созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Кроме того, препарат способствует нормализации соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, а также повышает активность Т-хелперов. Иммуномодулирующий эффект обеспечивается за счет выработки интерферона, который, в свою очередь, справляется и с вирусно-бактериальными ассоциациями.

Согласно инструкции, механизм противовирусного действия инозина пранобекса связан с ингибированием вирусной РНК и дигидроптероатсинтетазы, участвующей в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез матричной РНК лимфоцитов, что сопровождается уменьшением синтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами интерферонов α и γ . При комбинированном назначении усиливает действие интерферона α , ацикловира и зидовудина.

Клиническая эффективность данного препарата изучалась у разного контингента детей – часто болеющих [9], больных с ветряной оспой, инфекционным мононуклеозом [10], а также больных с разными формами поражения респираторного тракта [11].

Показаниями для назначения Гропринозина (согласно инструкции) являются следующие заболевания:

- грипп и острые респираторные вирусные инфекции;
- инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2, 3, 4 и 5-го типов (генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр – ВЭБ, цитомегаловирусом);
- корь тяжелого течения;
- папилломавирусная инфекция (папилломы гортани и голосовых связок/фиброзного типа, генитальные папилломавирусные инфекции у мужчин и женщин, бородавки);
- подострый склерозирующий панэнцефалит;
- контагиозный моллюск.

В 2019 г. было проведено масштабное фармакоэпидемиологическое исследование эффективности противовирусной терапии инозином пранобексом (Гропринозином) у детей в возрасте от 3 до 18 лет (программа «ОРИентир»). Исследование проводилось методом анкетирования врачей в 28 регионах Российской Федерации, носило неинтервенционный характер. В исследовании вошли данные наблюдения за 11 334 детьми и подростками обоих полов в возрасте от 3 до 18 лет с симптомами острой респираторной вирусной инфекции легкой и средней степени тяжести, получившими Гроприносин®. В результате было установлено, что при назначении Гропринозина достоверно значимо происходило сокращение продолжительности заболевания и ряда клинических симптомов [12].

До настоящего времени препарат выпускался в таблетированной форме, однако с 2019 г. для детей в нашей стране появилась форма в виде сиропа. Для детей от 3 лет и старше (масса тела больше 15–20 кг) доза составляет 50 мг/кг массы тела в 3–4 приема. В 1 мл сиропа Гроприносин®-Рихтер содержится 50 мг инозина пранобекса. Доза препарата зависит от массы тела пациента и заболевания. При лечении тяжелых инфекций

ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30, сироп ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 мг/мл 150 мл

Борется с вирусами в любое время года!*

Стволовая клетка

НЕ СОДЕРЖИТ АРОМАТИЗАТОРЫ, КРАСИТЕЛИ И СПИРТ!

Таблетки: РУ П N005951/01 Сироп: РУ ЛП № 005233-051218

Иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью для комплексной терапии вирусных инфекций у взрослых и детей*

- Создает препятствие для размножения вирусов*
- Активирует противовирусный иммунитет*



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Таблица 1. Дозирование препарата Гроприносин®		
Table 1. Dosage of the drug Groprinosin®		
Масса тела, кг	Разовая доза при приеме 3 раза в сутки, мл	Максимальная суточная доза, мл/сут
15–20	5–6,5	15–20
21–30	7–10	21–30
31–40	10–13	31–40
41–50	13,5–16,5	41–50

дозу можно индивидуально увеличивать до 100 мг/кг массы тела 4–6 раз в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 3–4 г/сут (60–80 мл/сут).

Для детей старше 3 лет Гроприносин® сироп назначается в соответствии с табл. 1.

Продолжительность лечения Гроприносином может варьировать и зависит от этиологии заболевания, тяжести и остроты процесса. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача. Так, при острых респираторных заболеваниях Гроприносин® можно назначать на 5–14 дней, при рецидивирующих и хронических герпетических инфекциях проводятся различные по длительности курсы лечения, которые врачами подбираются индивидуально.

Собственное исследование

Настоящее исследование явилось логичным продолжением наших предыдущих работ по обследованию и лечению детей с поражением ЦНС на фоне эпилепсии, нейроинфекций и фебрильных судорог [5, 6].

Цель настоящего исследования – изучение роли герпетических инфекций у детей с эпилепсией и ДЦП, а также определение эффективности лечения препаратом Гроприносин®.

Материалы и методы

В открытом проспективном исследовании обследованы 298 детей с эпилепсией и ДЦП, у 131 (44%) из них были выявлены герпетические инфекции. Обследование проводилось на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», а также в лабораториях города Москвы: Центр молекулярной диагностики, «Гемотест», ФГБУ «НИЦЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи».

В нашем исследовании 100 детей из числа инфицированных герпетическими инфекциями получали лечение противовирусным препаратом Гроприносин®: 37 девочек и 63 мальчика в возрасте от 3 до 15 лет (мальчиков в 1,7 раз больше). В стационаре находились 92 ребенка, 8 – амбулаторно. Наблюдаемые пациенты (69%) были из Москвы и области, а также 31% поступали из разных городов и областей России.

Возраст детей, получивших противовирусную терапию (n=100), – от 3 лет до 15 лет. Распределение больных по возрасту: 3–6 лет – 67 детей; 6–9 лет – 22; 9–12 лет – 4; 12–15 лет – 7. Таким образом, преобладали дети 3–6 лет жизни (69%).

Критерии включения в исследование: дети с поражением ЦНС в виде эпилепсии и ДЦП в возрасте от 3 до 15 лет. Эпилепсия у детей в основном была симптоматической фокальной.

Критерии исключения из исследования – дети первых 3 лет жизни, а также дети с тяжелыми гематологическими, онкологическими и соматическими заболеваниями.

Дети, которые получали лечение противовирусным препаратом, были разделены на следующие группы:

- 1-я группа – эпилепсия (n=36);
- 2-я – эпилепсия + ДЦП (n=20);
- 3-я группа – ДЦП (n=44).

В качестве группы сравнения (4-я группа) под наблюдением также находился еще 31 больной с герпес-

вирусными инфекциями (ГВИ) в возрасте от 3 до 15 лет: с эпилепсией (n=25) и ДЦП (n=6), которые получали традиционную противосудорожную терапию без Гроприносина.

Для подтверждения герпетических инфекций были использованы серологические и микробиологические генно-инженерные (ПЦР-диагностика) методы, иммуноферментный анализ (ИФА), непрямая реакция иммунофлуоресценции, быстрый культуральный метод.

Диагностика ВГЧ-1, 2, 6, ВЭБ и цитомегаловируса (ЦМВ) осуществлялась методом ПЦР с использованием реактивов ООО «ДНК-Технология» (Россия). Антитела класса иммуноглобулина – IgM и IgG к ВГЧ-1 и 2 определялись методом ИФА с помощью калибровочных растворов и оборудования Liaison (DiaSorin) и Immulite 2000 (Siemens, Германия). Антитела классов IgM к капсидному белку (IGM-VCA) и IgG к капсидному белку (IgG-EBNA) к ВЭБ определялись методом ИФА на аппарате ЭФОС-9305 с использованием реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Диагностика ЦМВ методом ИФА с определением IgM и IgG проводилась на фотометре Wallac (Финляндия) с использованием реактива «Вектор Бест». Детекцию герпес-вирусов и их антигенов в клетках крови проводили, используя непрямую реакцию иммунофлуоресценции; применяя быстрый культуральный метод, в клеточных культурах Vero и M-19 выявляли репродукцию ВПГ и ВЭБ или ранние антигены ЦМВ и ВГЧ-6. Об активной инфекции свидетельствовали следующие маркеры: общие антигены вирусов в клетках крови, ранние антигены или репродукция вируса в культуре клеток, специфические IgM в сыворотке крови, репликация ПЦР в средах (слюне, моче, крови).

В комплексном обследовании неврологами проводилось обследование ЦНС у детей (по показаниям): электроэнцефалография (ЭЭГ), нейросонография, компьютерная, магнитно-резонансная томография.

Для проведения статистических расчетов использовался пакет прикладных программ Wolfram Mathematica версии 12.0, а также табличный процессор Google Spreadsheet. Для очистки данных использовался метод медианной фильтрации. Для оценки статистической достоверности использовался метод Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По результатам обследования было выделено 3 группы детей, инфицированных герпес-вирусами: 1-я группа – с эпилепсией (n=36); 2-я – с эпилепсией + ДЦП (n=20); 3-я – с ДЦП (n=44). Эти дети наряду с противосудорожной терапией в течение 10 дней получали Гроприносин® (из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки). Группу сравнения (4-ю, n=31) составили дети с диагнозом «эпилепсия и ДЦП», также инфицированные герпес-вирусами, но не получавшие Гроприносин® в комплексной терапии (рандомизированные по полу и возрасту).

В работе был проведен анализ клинических симптомов дебюта основного заболевания (табл. 2).

В анамнезе у большинства детей во всех группах (39–48%) начало основного заболевания имело место непосредственно с момента рождения или после перенесенного менингоэнцефалита. По данным историй болезни, в 11–12% случаев дебют заболевания родителями и врачами связывается с симптомами регресса навыков («ребенок стал плохо держать головку, сидеть, стоять») либо с момента появления сыпи (розеолезного типа), свойственной ВГЧ-6. Дебют заболевания с судорог фебрильного и афебрильного характера имел место у 6,8–13,8% детей.

Начало основного заболевания, близкое к моменту рождения ребенка (в первые недели жизни младенца), указывало на возможную связь с инфицированностью матери. В связи с этим был изучен анамнез матерей во всех группах. Патология беременности и родов (угроза прерывания, многоводие, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, хориоамнионит) имела

Таблица 2. Основные клинические симптомы дебюта основного заболевания (по группам больных)
Table 2. The main clinical symptoms of a primary disease onset (by groups of patients)

Дебют заболевания	Группы больных (n=131)			
	1-я (n=36), %	2-я (n=20), %	3-я (n=44), %	4-я (n=31), %
С рождения	39	45	43,2	48,4
После менингоэнцефалита	16,7	30	15,9	16,1
С регресса навыков	11,1	–	–	12,9
С сыпи	13,8	15	4,5	9,6
С судорог	13,8	10	6,8	12,9

Таблица 3. Выявленные положительные результаты у детей обследуемых групп
Table 3. Beneficial effects obtained in children of the main groups

Число обследованных	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Положительный результат (абс., %)
ЦМВ (n=81)	19	11	16	15	61 (75,3)
ВЭБ (n=99)	12	10	26	19	67 (67,7)
ВГЧ-1, 2 (n=88)	8	9	13	19	49 (55,7)
ВГЧ-6 (n=94)	21	10	28	22	81 (86,2)

место у 99 (75,6%) матерей. Указание на наличие герпес-вирусов во время беременности было выявлено всего у 12 (9,1%) из 131 матери. Вероятно, небольшой процент обследованных матерей с отягощенным анамнезом указывает на недостаточную настороженность акушеров-гинекологов в отношении возможности инфицирования ребенка не только внутриутробно, но и в ближайшие месяцы после рождения (при наличии инфицированной матери).

В рамках настоящей работы были обследованы 56 матерей на герпетические инфекции. У 42 (75%) выделены ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6. Инфицирование матерей ЦМВ – 35 (83,3%) и ВГЧ-6 – 31 (73,8%) выявлялось значительно чаще, чем ВЭБ – 17 (40,5%). В этой ситуации после рождения ребенка инфицированная мать при тесном контакте является источником передачи герпес-вирусов.

У обследуемых детей были выявлены все герпес-вирусы: ЦМВ – 75,3%, ВЭБ – 67,7%, ВГЧ-1, 2 – 55,7%, ВГЧ-6 – 86,2%. Однако в структуре герпес-вирусного инфицирования у детей с эпилепсией и ДЦП преобладали ВГЧ-6 и ЦМВ (табл. 3).

На сегодняшний день принято выделять 4 типа течения вирусных инфекций [13]:

1. Острая (или литическая) – при которой происходит быстрое уничтожение клетки и продукция вирусов.

2. Персистирующая, или хроническая инфекция: длительно текущая инфекция с низким уровнем продукции вируса. Клетки могут оставаться инфицированными длительное время. В этот период вирусы непрерывно циклично медленно размножаются, при этом большинство не погибает и не все клетки инфицируются.

3. Латентная, при которой вирусный геном существует в неактивной форме с клеткой. Это пожизненное сохранение вирусов в неяркой морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках, регионарных (по отношению к месту внедрения герпес-вирусов) ганглиях чувствительных нейронов. Вирус внедряется в геном или хромосомный аппарат, пока не наступит реактивация.

4. Трансформирующий тип, вызывающий нарушение роста клетки (обычно имеется только часть вирусного генома). В процессе роста может возникнуть онкозаболевание.

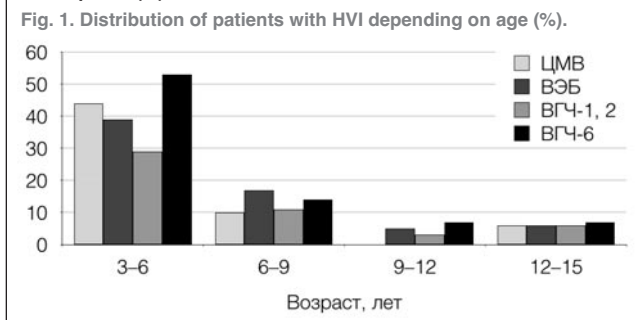
Последний, трансформирующий тип был выделен недавно в связи с проведенными исследованиями в отношении герпес-вирусов с возможной трансформацией в онкологическое заболевание [13].

В нашем исследовании после получения положительных результатов на герпес-вирусы целесообразно было выделить характер течения заболевания (острое или хро-

Таблица 4. Течение ГВИ в зависимости от этиологии
Table 4. The course of herpes virus infections (HVI), depending on the etiology

Этиология ГВИ	Острое/обострение (абс., %)	Хроническое персистирующее (абс., %)
ЦМВ (n=81)	25 (40,9)	36 (59,1)
ВЭБ (n=99)	16 (23,9)	51 (76,1)
ВГЧ-1, 2 (n=88)	12 (24,5)	37 (75,5)
ВГЧ-6 (n=94)	42 (51,9)	39 (48,1)

Рис. 1. Распределение больных с ГВИ в зависимости от возраста (%).
Fig. 1. Distribution of patients with HVI depending on age (%).



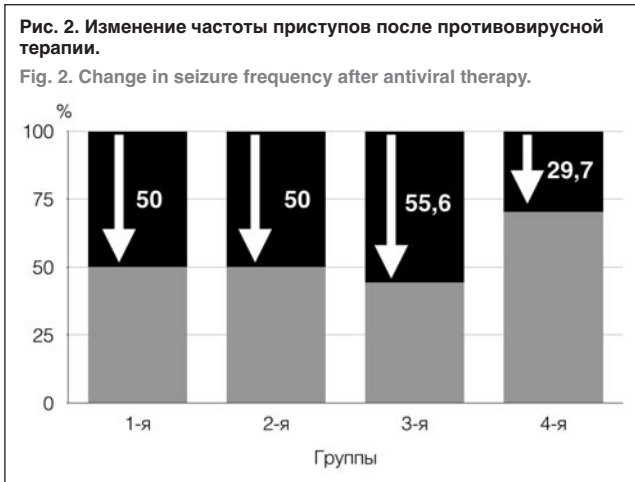
ническое) для каждой ГВИ по общепринятым параметрам (табл. 4).

Острое течение заболевания у детей с поражением ЦНС (эпилепсия и ДЦП) было характерно для ЦМВ и ВГЧ-6 (соответственно 40,9 и 51,9%). Для ВЭБ и ВГЧ-1, 2 преобладало хроническое персистирующее течение (соответственно 76,1 и 75,5%).

Как же распределились больные, инфицированные герпес-вирусом, в зависимости от возраста? Был проведен анализ больных с ГВИ по возрастам (рис. 1).

Наибольшее число инфицированных приходится на возраст от 3 до 6 лет. Следует отметить, что у детей с эпилепсией и ДЦП одним из основных этиопатогенетических вирусов следует считать ВГЧ-6.

В работе нами был проведен анализ моно- и микст-инфицирования герпес-вирусами у 131 ребенка, во всех 4 группах детей. Моноинфицирование было выявлено у 58 (44,3%), микст-инфицирование – у 73 (55,7%), причем 2 возбудителя – у 43 (32,8%), 3 возбудителя – 28 (21,4%), 4 возбудителя – 2 (1,5%). Таким образом, у большинства обследуемых детей было выявлено микст-инфицирование герпес-вирусами.



Учитывая выявленные герпес-вирусы, в комплексное лечение детей 1–3-й групп был включен Гроприносин® (продолжительность лечения 10 дней). Сравнение проводилось с детьми, не получавшими Гроприносин® в комплексном лечении (4-я группа, n=31). Эффект от проводимой терапии оценивался клинически по уменьшению катаральных симптомов (кашля, ринита), лихорадки, по данным ЭЭГ (сокращение приступов судорог), а также на основании наличия либо отсутствия антигенов или положительных результатов ПЦР, взятых после лечения (табл. 5).

Как показало настоящее исследование, у детей на фоне лечения Гроприносином, по сравнению с 4-й группой, произошло значительное улучшение состояния как по динамике клинических симптомов, так и по сокращению эпилептических приступов ($p < 0,05$).

У детей, получавших противовирусные препараты на фоне лечения эпилепсии, обусловленной герпес-вирусами, эффект был более значимый, что отразилось на ЭЭГ (по оценке сокращения количества эпилептических приступов на 50–55,6%, по сравнению с детьми, не получавшими Гроприносин® (сокращение количества эпилептических приступов на ЭЭГ на 29,7%); рис. 2).

Таким образом, проведенное исследование показало важную роль, которую играют герпес-вирусы у детей с эпилепсией и ДЦП. Инфицированность герпес-вирусами данного контингента детей составила 44%. Выявлена тесная взаимосвязь заболевания ребенка с инфицированностью герпес-вирусами у матери (75%). Высокая инфицированность матерей (при их обследовании одновременно с детьми) была выявлена для ЦМВ (83,3%) и ВГЧ-6 (73,8%). В группе обследованных детей, преимущественно в возрасте 3–6 лет, также преобладали ЦМВ (75,3%), ВГЧ-6 (86,2%) наряду с ВЭБ и ВГЧ-1, 2. Острое течение заболевания было характерно для ЦМВ и ВГЧ-6 (соответственно 40,9 и 51,9%); персистирующее хроническое – для ВЭБ и ВГЧ-1, 2 (соответственно 76,1 и 75,5%). У большинства обследуемых детей выявлено микст-инфицирование двумя, тремя различными герпес-вирусами.

Известно, что лечение детей с патологией ЦНС представляет собой сложную проблему. При этом антигерпетические препараты и продолжительность лечения должны подбираться индивидуально. В настоящем ис-

следовании, основываясь на проведенных ранее работах, своем клиническом опыте, выбор был сделан в пользу препарата, обладающего двойным действием – противовирусным и иммуномодулирующим, – Гроприносин®. Проведенное лечение показало более выраженный положительный эффект, основанный на динамике клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в группах детей, получавших Гроприносин®.

Вместе с тем необходимо отметить, что причины проявления ГВИ у детей с эпилепсией и ДЦП должны быть детально исследованы, установлены причинно-следственные и реципрокные связи между факторами коморбидности, что требует проведения дальнейших биохимических, серологических и иммунологических исследований.

Следует также сказать, что лечение, начатое в стационаре у детей данной группы, должно продолжаться и после выписки из стационара, регулярно контролироваться у ребенка и матери до момента прекращения репликации вируса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года. Рус. журн. детской неврологии. 2017; 12 (12): 8–20. [Mukhin K.Iu. Opredelenie i klassifikatsiia epilepsii. Proekt klassifikatsii epilepticheskikh pristupov 2016 goda. Rus. zhurn. detskoi neurologii. 2017; 12 (12): 8–20 (in Russian).]
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55 (4): 475–82.
3. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 7: 99–106. [Belousova E.D., Zavadenko N.N., Kholin A.A., Sharkov A.A. Novye mezhdunarodnye klassifikatsii epilepsii i epilepticheskikh pristupov Mezhdunarodnoi ligi po borbe s epilepsiei (2017). Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 7: 99–106 (in Russian).]
4. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. и др. Современные принципы терапии эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 6. [Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Kosiakova E.S. et al. Sovremennyye printsipy terapii epilepsii. Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2010; 6 (in Russian).]
5. Вашура Л.В., Савенкова М.С., Заваденко Н.Н. и др. Судорожный синдром у детей: роль герпесвирусных инфекций. Детские инфекции. 2014; 2: 48–52. [Vashura L.V., Savenkova M.S., Zavadenko N.N. et al. Sudorozhnyi sindrom u detei: rol' herpesvirusnykh infektsii. Detskie infektsii. 2014; 2: 48–52 (in Russian).]
6. Вашура Л.В., Савенкова М.С. Герпес 6 типа (эпидемиология, диагностика, клиника). Лечащий врач. 2014; 11: 18–24. [Vashura L.V., Savenkova M.S. Herpes 6 tipa (epidemiologiya, diagnostika, klinika). Lechashchii vrach. 2014; 11: 18–24 (in Russian).]
7. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф. и др. Поражение ЦНС при моно- и микст-инфекции герпеса человека 6-го типа. Педиатрия. 2016; 95 (2): 22–9. [Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F. et al. Porazhenie TsNS pri mono- i mikst-infektsii herpesa cheloveka 6-go tipa. Pediatriia. 2016; 95 (2): 22–9 (in Russian).]
8. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. Shumei Sun and the FEBSTAT study team. *Epilepsia*; Ybman herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. Published Online: June 14, 2012.

Таблица 5. Эффективность лечения Гроприносином по группам больных (до назначения и после)
 Table 5. The effectiveness of treatment with Groprinosin in groups of patients (before and after the drug administration)

Клинические симптомы	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=44)	4-я группа (n=31)
Ринит	22/3	16/0	32/2	27/17
Кашель	18/0	12/0	19/0	25/18
Лихорадка	15/0	10/0	21/0	25/3
Антигены, ПЦР (ДНК), положительно/отрицательно	22/2	16/4	27/6	23/21

9. Латышева Т.В., Павлова К.С. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. *Клин. фармакология и терапия*. 2016; 26 (4): 36–40.
[Latysheva T.V., Pavlova K.S. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti Groprinosina i obshchepriyatoy terapii u patsientov, chasto i dlitel'no boleiushchikh respiratornymi virusnymi zabolovaniyami. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2016; 26 (4): 36–40 (in Russian).]
10. Сергиенко Е.Н. Применение Гроприносина в педиатрической практике: обзор литературы. *Мед. новости*. 2016; 9: 37–40.
[Sergienko E.N. Primenenie Groprinosina v pediatricheskoi praktike: obzor literatury. *Med. novosti*. 2016; 9: 37–40 (in Russian).]
11. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Балакирева Г.М. и др. Клинический опыт лечения заболеваний дыхательных путей препаратом Гроприносин (инозин пранобекс) в педиатрической практике. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 4: 32–6.
[Savenkova M.S., Afanaseva A.A., Balakirev G.M. et al. Clinical experience in the treatment of diseases of the respiratory tract with Groprinosin (inosine pranobex) in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 4: 32–6. (in Russian).]
12. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Алешина Н.И. и др. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2019; 17: 46–52.
[Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Aleshina N.I. et al. Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii razlichnoi etiologii u detei. *Infektsionnye bolezni*. 2019; 17: 46–52 (in Russian).]
13. Harper DR. *Viruses: biology, applications, and control*. 2012; p. 324.

Информация об авторах / Information about the authors

Савенкова Марина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», главный внештатный инфекционист ТИНаО. E-mail: mpsavenkov@mail.ru

Балакирева Галина Михайловна – канд. мед. наук, врач высшей квалификации, зав. педиатрическим отд-нием ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Кузнецова Елена Сергеевна – врач-педиатр ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Румянцова Ирина Геннадьевна – врач-педиатр педиатрического отд-ния ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Афанасьева Аида Алимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Савенкова Анна Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Осипова Карина Вартаповна – канд. мед. наук, врач высшей квалификации, зав. неврологическим отд-нием ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Каражас Наталья Владимировна – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи»

Рыбалкина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи»

Лысенкова Мария Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи»

Душкин Роман Викторович – математик-аналитик, дир. по науке и технологиям Агентства искусственного интеллекта

Marina S. Savenkova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Morozovskaya Children City Clinical Hospital. E-mail: mpsavenkov@mail.ru

Galina M. Balakireva – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

Elena S. Kuznetsova – pediatrician, Voyno-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

Irina G. Rumiantseva – pediatrician, Voyno-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

Aida A. Afanas'eva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

Anna M. Savenkova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

Karina V. Osipova – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

Natalia V. Karazhas – D. Sci. (Biol.), Prof., Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology

Tatiana N. Rybalkina – Cand. Sci. (Med.), Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology

Mariia Iu. Lysenkova – Cand. Sci. (Biol.), Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology

Roman V. Dushkin – mathematician-analyst, director of science, Artificial Intelligence Agency

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019