



ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ НОВІРИН У ДІТЕЙ ІЗ ВІРУСНИМИ ДІАРЕЯМИ

Резюме. Стаття присвячена питанням лікування вірусних діарей. Основним напрямком лікування гострих кишкових інфекцій вірусної етіології є застосування регідратації та засобів симптоматичної терапії. Також даними досліджень неодноразово підтверджена ефективність противірусних засобів. Останніми роками при лікуванні захворювань вірусної етіології у дітей успішно використовується інозин пранобекс, противірусний засіб з імуномодулюючими властивостями. У наведеному авторами дослідженні продемонстрована ефективність препарату Новірин (інозин пранобекс) при лікуванні вірусних діарей у дітей: призначення Новірину дозволило припинити діарею в перші 5 днів від початку лікування у вірогідно більшого числа дітей (80 %) порівняно з контрольною групою (43 %).

Ключові слова: діарея, діти, противірусні засоби, інозин пранобекс.

У світі щороку серед дітей перших 5 років життя реєструється близько 1,4 мільярда випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ), серед яких 1,87 мільйона закінчується летально [3, 19]. У Європі на кожну дитину раннього віку припадає 0,5–1,9 епізоду інфекційних діарей [7]. В Україні щорічно реєструється 50–60 тисяч випадків гострих інфекційних діарей у дітей [21].

Переважає більшість (понад 65 %) гострих кишкових інфекцій у країнах Європи мають вірусну етіологію. До найбільш поширених збудників кишкових інфекцій належать ротавіруси, що становлять 10–35 % у загальній структурі гострих кишкових інфекцій, норовіруси (2–20 %), аденовіруси (2–10 %) [7, 16, 19].

Основним напрямком лікування гострих кишкових інфекцій вірусної етіології є застосування регідратації та засобів симптоматичної терапії [7]. Проте існує багато публікацій щодо позитивного впливу противірусних засобів, препаратів з активністю щодо перебігу вірусних діарей. Зокрема відмічено скорочення тривалості діареї на фоні застосування таких препаратів, як КІП, кіпферон, арбідол, циклоферон, гепон та інші [22].

Останніми роками при лікуванні захворювань вірусної етіології в дітей успішно використовується інозин пранобекс, противірусний засіб з імуномодулюючими властивостями.

Інозин пранобекс стимулює диференціювання Т-лімфоцитів у популяції цитотоксичних Т-клітин (CD8+) та Т-хелперів (CD4). У той же час препарат сприяє дозріванню продукуючих антитіла плазматичних клітин, активуючи таким чином гуморальний імунітет [2, 17]. Окрім активації імунокомпетентних клітин, інозин проявляє також пряму противірусну дію. Внаслідок вбудовування інозин-оротової кислоти до рибосом ураженої вірусом клітини порушується вірусна нуклеїнова кислота [15]. Так, у дослідях *in vitro* була продемонстрована ефективність препарату проти ротавірусної інфекції [14]. Серед інших інозин проявляє протизапальну дію, блокуючи продукцію прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-1 β [20].

На даний час накопичений великий досвід використання інозину пранобексу при різних захворюваннях вірусної природи. Зокрема, препарат проявив свою ефективність як засіб профілактики та лікування при гострих респіраторних інфекціях, у терапії підгострого склерозуючого паненцефаліту, цервікальних кондиллом, гострого міозиту,

© Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., Євтушенко О.М.,
Маєвська Є.А., Бабак В.В., 2015

© «Здоров'я дитини», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

вогнишевої алопеції, герпетичної та ВІЛ-інфекції [1, 4–6, 8–13, 18].

Мета клінічного спостереження: оцінка ефективності препарату Новірин (інозин пранобекс) при лікуванні вірусних діарей у дітей.

Матеріал та методи

До клінічного спостереження залучались діти віком від 1 до 18 років, які проходили стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. О.О. Богомольця.

Критерії включення:

— гостра кишкова інфекція з підтвердженою вірусною етіологією;

— згода пацієнта та батьків на участь у спостереженні.

Критерії виключення:

— тривалість діареї понад 3 доби до моменту госпіталізації;

— наявність хронічної патології, яка може вплинути на тривалість клінічних симптомів, що вивчаються;

— непереносимість інозину пранобексу.

До спостереження було залучено 60 дітей: 30 пацієнтів увійшли до групи А, яка отримувала стандартну терапію та препарат Новірин, та 30 хворих, які отримували тільки стандартну терапію,

становили групу В. Вікова та гендерна структура пацієнтів наведена в табл. 1.

Серед обстежених пацієнтів переважали в обох групах хлопчики. Вік хворих був від 12 місяців до 14 років. За віком та статтю різниця між групами А та В невірогідна ($p > 0,05$ за критерієм хі-квадрат Пірсона).

До спостереження залучались пацієнти, тривалість захворювання яких на момент госпіталізації не перевищувала 3 діб. Переважна більшість хворих була госпіталізована протягом першої доби захворювання (73,3 %). Діти, госпіталізовані протягом третьої доби, становили лише 3,3 %. Суттєвої різниці між групами з різними методами терапії по днях госпіталізації не відмічалось ($p > 0,05$ за критерієм хі-квадрат Пірсона).

У всіх хворих (100 %), які були залучені до спостереження, тяжкість захворювання оцінювалась як середня.

Етіологічну розшифровку проведено за допомогою експрес-тестів СІТО TEST ROTA-ADENO для визначення антигенів рота- й аденовірусної інфекцій (фекалії), виробництва ТОВ «Фармаско» (табл. 2). В етіологічній структурі переважав ротавірус (63,3 %), дещо рідше — норовірус (25 %) та аденовірус (5 %). У 6,7 % дітей спостерігалась мікст-інфекція. Суттєвої різниці за етіологічною

Таблиця 1. Вікова та гендерна структура пацієнтів

Група	Стать, n (%)		Вік, роки (медіана/ мінімум — максимум)
	Чоловіча	Жіноча	
А	19 (63,3)	11 (36,7)	1,10 (1,0–14,0)
В	17 (56,7)	13 (43,3)	1,11 (1,02–11,0)
Всього	36 (60,0)	24 (40,0)	1,11 (1,0–14,0)

Таблиця 2. Етіологічна структура хворих, n (%)

Етіологія	Група А	Група В	Всього
Ротавірус	20 (66,7)	18 (60,0)	38 (63,3)
Аденовірус	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (5,0)
Норовірус	7 (23,3)	8 (26,7)	15 (25,0)
Ротавірус + аденовірус	1 (3,3)	0 (0)	1 (1,7)
Ротавірус + норовірус	0 (0)	3 (10,0)	3 (5,0)
Всього	30 (100)	30 (100)	60 (100)

Таблиця 3. Частота основних клінічних симптомів у різних етіологічних групах хворих, n (%)

Етіологія	Симптоми інтоксикації	Лихоманка	Блювання	Діарея
Ротавірус (n = 38)	38 (100,0)	32 (84,2)*	14 (36,8)*	38 (100,0)
Аденовірус (n = 3)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Норовірус (n = 15)	15 (100,0)	6 (40,0)*	13 (86,7)*	15 (100,0)
Ротавірус + аденовірус (n = 1)	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0)	1 (100,0)
Ротавірус + норовірус (n = 3)	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0)	3 (100,0)
Всього (n = 60)	60 (100)	44 (73,3)	28 (46,7)	60 (100)

Примітка: * — різниця вірогідна між групами ротавірусу та норовірусу ($p < 0,05$ за точним критерієм Фішера).

структурою між групами А та В не відмічалось ($p > 0,05$ за критерієм χ^2 -квадрат Пірсона).

Основні клінічні симптоми захворювання наведені в табл. 3. Прояви інтоксикації спостерігались у всіх пацієнтів на початку спостереження. Симптоми включали зміни поведінки (в'ялість, млявість, вередливість) та зниження апетиту.

Діарея у всіх пацієнтів мала секреторний характер. Випорожнення були водянисті, інколи містили домішки прозорого слизу. Домішки крові в жодному випадку не виявлялись. Частота випорожнень майже в половині випадків (49,3 %) не перевищувала 5 епізодів на добу, у 37,1 % — 6–10 епізодів на добу, у 13,6 % — понад 10 дефекацій на добу.

Лихоманка спостерігалась у 73,3 % хворих. Серед хворих із лихоманкою в більшості пацієнтів (65,9 %) температура тіла коливалась у межах субфебрильних цифр (37–38,5 °С), у 34,1 % дітей спостерігалось підвищення до фебрильних цифр ($> 38,5$ °С). Частіше цей симптом мав місце при ротавірусній та аденовірусній етіології захворювання (84,2 та 100 % відповідно) і лише в 40,0 % пацієнтів із норovірусною етіологією (різниця між ротавірусною та норovірусною групами вірогідна, $p < 0,05$).

Блювання відмічалось майже в половині (46,7 %) обстежених хворих. У більшості випад-

ків (60,6 %) це було одно- або дворазове блювання. У 27,3 % випадків блювання було повторним із кількістю епізодів 3–5 на добу, у 12,1 % — понад 5 епізодів на добу. Симптом спостерігався в усіх етіологічних групах хворих, окрім груп змішаної етіології з незначною кількістю пацієнтів (ротавірус + аденовірус, ротавірус + норovірус). Вірогідно частіше блювання спостерігалось у пацієнтів із норovірусною етіологією захворювання (86,7 %), ніж при ротавірусній етіології (36,8 %) ($p < 0,05$ за точним критерієм Фішера). Між іншими групами вірогідної різниці не відмічалось.

У всіх (100 %) пацієнтів, які були залучені до спостереження, на фоні лікування спостерігалась позитивна динаміка захворювання і всі були виписані зі стаціонару в задовільному стані. Тривалість основних симптомів захворювання наведена на рис. 1.

Тривалість лихоманки в середньому становила 1,55 дні. Вона суттєво не відрізнялась у групах із різними методами терапії ($p > 0,05$ за критерієм Манна — Уїтні). Інтоксикаційні прояви тривали в середньому 2,28 доби і суттєво не відрізнялись між групами з різними методами терапії ($p > 0,05$). Середня тривалість блювання в загальній сукупності хворих була 0,55 дні. Суттєвої різниці між групами з різними методами терапії не відмічалось ($p > 0,05$). Діарейний синдром у середньому спостерігався протягом 3,58 днів. На 0,83 доби меншою була тривалість діареї у групі, яка отримувала в комплексній терапії препарат Новірин ($p = 0,008$ за критерієм Манна — Уїтні).

Динаміка основних клінічних симптомів захворювання при різних методах терапії наведена в табл. 4. У табл. 4 згідно з днями спостереження наведена кількість та питома вага пацієнтів, у яких був наявний даний симптом.

Лихоманка на момент госпіталізації спостерігалась у 70 % дітей групи А та в 60 % — групи В ($p > 0,05$ за критерієм χ^2 -квадрат Пірсона). Динаміка нормалізації температури тіла в обох групах

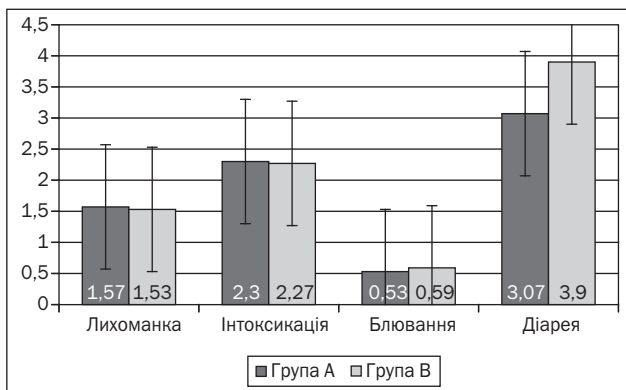


Рисунок 1. Тривалість клінічних симптомів (дні)

Таблиця 4. Динаміка частоти клінічних симптомів у групах з різними методами терапії, n (%)

Група	День спостереження				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
<i>Лихоманка</i>					
A (n = 30)	21 (70,0)	14 (46,7)	6 (20,0)	4 (13,3)	0 (0)
B (n = 30)	18 (60,0)	19 (63,3)	5 (16,7)	1 (3,3)	0 (0)
<i>Блювання</i>					
A (n = 30)	14 (46,7)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B (n = 30)	12 (40,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)
<i>Діарея</i>					
A (n = 30)	30 (100)	29 (96,7)	23 (76,7)	15 (50,0)	6 (20,0)*
B (n = 30)	30 (100)	28 (93,3)	27 (90,0)	21 (70,0)	17 (56,7)*

Примітка: * — різниця вірогідна між групами А та В ($p < 0,05$ за критерієм χ^2 -квадрат).

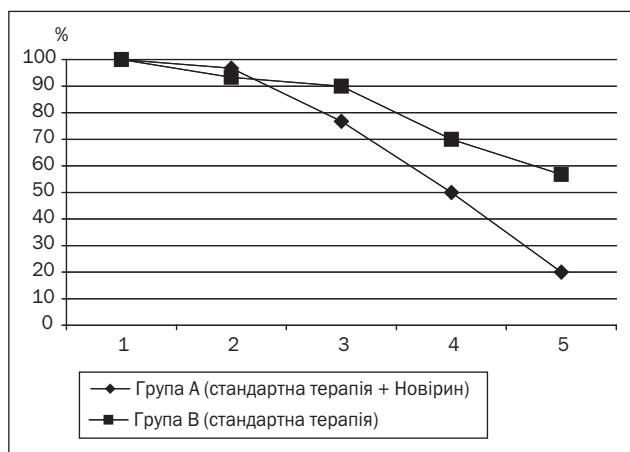


Рисунок 2. Динаміка частоти діареї у групах із різними методами терапії

була схожою. Вже на третю добу перебування у стаціонарі підвищена температура тіла відмічалась лише у 20 % хворих групи А та у 16,7 % групи В ($p > 0,05$ за критерієм хі-квадрат Пірсона). На 5-ту добу спостереження у всіх пацієнтів реєструвалась нормальна температура тіла.

Блювання на момент госпіталізації спостерігалось у 46,7 % дітей групи А та у 40 % групи В ($p > 0,05$ за критерієм хі-квадрат Пірсона). На третю добу спостереження в жодного пацієнта групи А блювання не повторювалось, у групі В у двох дітей відмічались епізоди блювання. Після третього дня в обох групах цей симптом не спостерігався.

Діарея на момент госпіталізації спостерігалась у всіх (100 %) пацієнтів, які були залучені до дослідження (табл. 3, рис. 2). З часом зменшення відсотка пацієнтів із діареєю інтенсивніше відбувалось у групі А. Так, на 3-й день спостереження їх частка у групі А була 76,7 %, у групі В — 90 %; на 4-й день — 50 та 70 % відповідно; на 5-й день — 20 та 56,7 %. Різниця на 5-й день спостереження була вірогідною ($p < 0,05$ за критерієм хі-квадрат).

При застосуванні досліджуваного препарату в комплексній терапії жодного побічного явища виявлено не було. Переносимість препарату Новірин у нашому дослідженні була доброю.

Висновки

1. В етіологічній структурі вірусних діарей у дітей переважали рота- і норовірус (63,3 та 25,0 % відповідно).

2. Призначення препарату Новірин дозволяє припинити діарею в перші 5 днів від початку лікування у вірогідно більшого числа дітей (80 %) порівняно з контрольною групою (43 %).

3. Препарат Новірин добре переносився хворими, жодних побічних явищ при його застосуванні не було зареєстровано.

4. Експрес-тести на вірусні антигени збудників кишкових інфекцій допомагають швидко встановити етіологічний діагноз та визначити оптимальну лікувальну тактику.

Список літератури

1. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis // *Handb. Clin. Neurol.* — 2013. — 112. — 1183-9. doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00039-8.
2. Aronson J.K. Meyler's. Side Effects of Antimicrobial Drugs. Elsevier; 2010. Available at: <https://books.google.com.ua/books?id=aYh5NwAACAAJ>.
3. Black R.E., Cousens S., Johnson H.L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis // *Lancet.* — 2010. — 375(9730). — 1969-87. doi:10.1016/S0140-6736(10)60549-1.
4. Georgala S., Katoulis A.C., Befon A., Georgala C., Rigopoulos D. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial // *BJOG.* — 2006. — 113(9). — 1088-91. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01041.x.
5. Georgala S., Katoulis A.C., Befon A., Georgala K., Stavropoulos P.G. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study // *Acta Derm. Venereol.* — 2006. — 86(5). — 422-4. doi:10.2340/00015555-0138.
6. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2005. — 19(48, 22). — 379-382.
7. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2014. — 39(1). — 132-152. doi:10.1097/MPG.0000000000000375.
8. Gutierrez J., Issacson R.S., Koppel B.S. Subacute sclerosing panencephalitis: an update // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2010. — 52(10). — 901-7. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03717.x.
9. Harukawa H., Yuasa T. Progress of the therapy for virus related neurological disorders // *Nihon Rinsho.* — 1997. — 55(4). — 959-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9103902>. Accessed February 8, 2015.
10. Hosoya M. Anti SSPE drugs // *Nihon. Rinsho.* — 2012. — 70(4). — 625-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568144>. Accessed February 8, 2015.
11. Hosoya M. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2011. — 51(11). — 1047-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22277474>. Accessed February 8, 2015.
12. Hozyasz K.K., Gryglicka H., Radomycka B. Benign acute childhood myositis (BACM) — cases report // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2009. — 27(158). — 129-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856879>. Accessed February 8, 2015.
13. Iakupova R.S., Skachkova M.A., Choloian S.B., Karpova E.G. Efficacy of immunomodulators in children with respiratory diseases in environmentally poor areas // *Gig. Sanit.* — 2012. — (3). — 33-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088120>. Accessed February 8, 2015.
14. Linhares R.E.C., Rebelle M.A., Nozawa C.M. Effect of isoprinosine on rotavirus replication in vitro // *Brazilian J. Med. Biol. Res.* — 1996. — 29. — 219-222.
15. Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H., Ohkura M., Shimada S., Suzuki Y. The immunomodulatory action of inosiplex in relation to its effects in experimental viral infections // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1983. — 5(3). — 181-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6194125>. Accessed February 8, 2015.
16. Orbuch M. Diarrheal Diseases // *Gastroenterol. Nurs.* — 1992. — 14. — 316. doi:10.1097/00001610-199206000-00011.
17. Stenzel T., Tykatowski B., Smialek M., Koncicki A., Kwiatkowska-Stenzel A. The effect of different doses of methisoprinol on the percentage of CD4+ and CD8+ T lymphocyte subpopulation and the antibody titers in pigeons immunised against PPMV-1 // *Pol. J. Vet. Sci.* — 2011. — 14(3). — 367-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21957729>. Accessed February 8, 2015.
18. Thorsen S., Pedersen C., Sandström E. et al. Controlled, clinical trial of isoprinosine administration to HIV-infected patients. Results of a Danish/Swedish multicenter study. *The Scan-*

dinavian Isoprinoline Study Group // Ugeskr Laeger. — 1994. — 156(22). — 3314-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7520643>. Accessed February 8, 2015.

19. WHO. Diarrhoeal disease. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>. Accessed December 28, 2014.

20. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Кажурина Е.В., Ванке Н.С. Синтетические аналоги инозина в современном лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Клиническая практика. — 2010. — № 3. — С. 43-50.

21. Інфекційні хвороби в дітей: Підручник / С.О. Крамарьова, О.Б. Надрага, Л.В. Пуна [та ін.]; За ред. проф. С.О. Крамарьова, О.Б. Надраги. — К.: ВСВ «Медицина», 2010. — С. 392.

22. Учайкин В.Ф., Новокионов А.А., Соколова Н.В. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Лечащий врач. — 2010. — № 1. — С. 7-13.

Отримано 10.01.15 ■

Крамарев С.А., Евтушенко В.В.¹, Евтушенко О.А., Мавевская Е.А., Бабак В.В.²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

²Киевская городская детская клиническая больница № 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА НОВИРИН У ДЕТЕЙ С ВИРУСНЫМИ ДИАРЕЯМИ

Резюме. Статья посвящена вопросам лечения вирусных диарей. Основным направлением лечения острых кишечных инфекций вирусной этиологии является применение регидратации и средств симптоматической терапии. Также данными исследований неоднократно подтверждена эффективность противовирусных средств. В последние годы при лечении заболеваний вирусной этиологии у детей успешно используется инозин пранобекс, противовирусное средство с иммуномодулирующими свойствами. В представленном авторами исследовании продемонстрирована эффективность препарата Новирин (инозин пранобекс) при лечении вирусных диарей у детей: назначение Новирин позволило прекратить диарею в первые 5 дней от начала лечения у достоверно большего числа детей (80 %) по сравнению с контрольной группой (43 %).

Ключевые слова: диарея, дети, противовирусные средства, инозин пранобекс.

Kramariov S.O., Yevtushenko V.V.¹, Yevtushenko O.M., Maievska Ye.A., Babak V.V.²

¹National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv

²Kyiv Municipal Children's Clinical Hospital № 2, Kyiv, Ukraine

NOVIRIN EFFECTIVENESS IN CHILDREN WITH VIRAL DIARRHEA

Summary. The article deals with the issues of treatment for viral diarrhea. The main direction in the treatment of acute viral intestinal infections is the use of rehydration and drugs for symptomatic therapy. Also, research data repeatedly confirmed the effectiveness of antiviral agents. In recent years, inosine pranobex, an antiviral agent with immunomodulating properties, is being successfully used for the treatment of viral diseases in children. In the present study, the authors demonstrated the effectiveness of Novirin (inosine pranobex) in the treatment of viral diarrhea in children: administration of Novirin made it possible to stop diarrhea in the first 5 days after treatment initiation in significantly larger number of children (80 %) compared with the control group (43 %).

Key words: diarrhea, children, antiviral agents, inosine pranobex.