

## Результаты противовирусной терапии ОРВИ в отдельных группах пациентов

Т.А. Руженцова<sup>1,2</sup>, А.А. Гарбузов<sup>1</sup>, А.А. Каниболоцкий<sup>3</sup>, О.Ю. Борисова<sup>1</sup>, Е.А. Воропаева<sup>1</sup>, Д.А. Хавкина<sup>1</sup>, И.Н. Халястов<sup>2,4</sup>, В.А. Орлова<sup>5</sup>, И.И. Михайлова<sup>5</sup>, Н.О. Калужная<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup> Московский медицинский университет «Реавиз», Москва

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского департамента здравоохранения Москвы, Москва

<sup>4</sup> Центр реабилитации фонда пенсионного и социального страхования Российской Федерации «Вольгинский», Владимирская область, п. Вольгинский

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

## Results of antiviral therapy of viral respiratory infection in selected groups of patients

T.A. Ruzhentsova<sup>1,2</sup>, A.A. Garbuzov<sup>1</sup>, A.A. Kanibolotskiy<sup>3</sup>, O.Y. Borisova<sup>1</sup>, E.A. Voropaeva<sup>1</sup>, D.A. Khavkina<sup>1</sup>, I.N. Khalyastov<sup>2,4</sup>, V.A. Orlova<sup>5</sup>, I.I. Mikhailova<sup>5</sup>, N.O. Kaluzhnaya<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Rehabilitation Center of the Pension and Social Insurance Fund of the Russian Federation "Volginsky", Russia

<sup>5</sup> Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

### Аннотация

**Цель** – обосновать необходимость и оценить эффективность терапии инозин пранобексом при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) у пациентов с психиатрической патологией.

**Материалы и методы.** На 1 этапе в ретроспективное исследование включили 59 пациентов, у которых повторные ОРВИ наблюдали на фоне проявлений шизофрении или шизотипического расстройства. В основную группу вошли 27 пациентов, которые получили инозин пранобекс (Гроприносин), а в группе сравнения 32 больным лечение ОРВИ проводили другими препаратами. На 2 этапе 210 образцов тканей умерших с паркинсонизмом (15), шизофренией или галлюцинозом (15) или в отсутствие этих патологий (12) исследовали на наличие вирусов группы герпеса. **Результаты.** В группе, получавшей лечение инозином пранобексом, период ОРВИ был  $6,3 \pm 1,63$ , а при другой терапии –  $7,8 \pm 2,78$  суток. Осложнения в основной группе отмечали в 7%, а в группе сравнения – в 28%. Терапия инозином пранобексом сопровождалась улучшением течения психиатрической патологии. При исследовании среди умерших наиболее часто вирусы выявляли у больных шизофренией и галлюцинозами: ДНК вируса герпеса че-

### Summary

**The aim** is to substantiate the need and evaluate the effectiveness of inosine pranobex therapy for viral respiratory infections in patients with psychiatric pathology.

**Materials and methods.** At stage 1, 59 patients with a background of manifestations of schizophrenia or schizotypal disorder were included in the retrospective study, in whom repeated viral respiratory infection was observed. The main group included 27 patients who received inosine pranobex (Groprinosin), and in the comparison group 32 patients were treated for viral respiratory infections with other drugs. At stage 2, 210 tissue samples of deceased patients with parkinsonism (15), schizophrenia or hallucinosis (15) or in the absence of these pathologies (12) were examined for the presence of herpes viruses.

**Results.** In the group treated with inosine pranobex, the period of viral respiratory infection was  $6.3 \pm 1.63$ , and with other therapy –  $7.8 \pm 2.78$  days. Complications in the main group were noted in 7%, and in the comparison group – in 28%. Inosine pranobex therapy was accompanied by an improvement in the course of psychiatric pathology. Viruses were most often detected in patients with schizophrenia and hallucinosis: HHV-6 DNA in 29 samples (39%) obtained from

ловека (ВГЧ)-6 – в 29 пробах (39%), полученных от 13 пациентов (87%), ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) – у 7 (47%) больных в 11 образцах (15%), вирус Эпштейна-Барр – у 5 больных (33%) в 10 пробах (13%), чаще в образцах почек. **Выводы.** Инозин пранобекс (Гроприносин) сокращает продолжительность ОРВИ на 1,5 дня, в 4 раза снижает частоту осложнений, в 3 раза уменьшает частоту повторных эпизодов острых респираторных инфекций, приводит к снижению частоты и выраженности рецидивов шизофрении и шизотипических расстройств. Необходимость применения эффективного противовирусного и иммуномодулирующего препарата подтверждается более частым выявлением ДНК ВГЧ-6 и ЦМВ в органах, чаще в почках, у пациентов с шизофренией и галлюцинозами.

### Ключевые слова

ВГЧ-6, вирус герпеса человека 6 типа, вирус Эпштейна-Барр, герпес, герпесвирусная инфекция, инозин пранобекс, ОРВИ, паркинсонизм, цитомегаловирус, шизофрения.

Вирусы группы герпеса очень широко распространены по всему земному шару. Они персистируют в организмах человека, зверей, птиц, рыб и других животных. В настоящее время известно 9 типов герпеса, патогенных для человека. Среди населения герпесвирусные инфекции обнаруживают очень часто. Доля инфицированных достигает 90% и более, в некоторых группах – до 100% [1]. При оценке значимости выявления маркёров инфицирования наиболее сложной проблемой остаётся многообразие различных клинических проявлений с возможностью развития от лёгких субклинических до тяжёлых и крайне тяжёлых форм с сохранением вирусов в организме человека пожизненно даже после активной противовирусной терапии [1,2].

В зависимости от типа клеток, которые преимущественно поражает возбудитель, вирусы группы герпеса сгруппированы в 3 подсемейства: альфа-, бета- и гамма-.

Альфагерпесвирусы – это хорошо известные вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1 и ВПГ-2, Herpes simplex virus-1 и Herpes simplex virus-2, HSV-1 и HSV-2), а также вирус ветряной оспы (герпесвирус человека 3 типа, Varicella-zoster virus, VZV). К этой же группе следует относить и вирус герпеса В (Cercopithecine herpesvirus 1, CeHV-1), которым человек может быть инфицирован от зараженной обезьяны [3,4]. Это подсемейство имеет высокую тропность к нейронам, в сенсорных ганглиях остаются на всю жизнь [1,2]. Для инфицирования типично образование пузырьков на коже и слизистых оболочках. Поражения нервной системы могут проявляться по типу энцефалитов, невритов, нейропатий и других патологий. В условиях эксперимента было

13 patients (87%), cytomegalovirus (CMV) DNA in 7 (47%) patients in 11 samples (15%), Epstein-Barr virus (EBV) in 5 patients (33%) in 10 samples (13%), more often in kidney samples.

**Conclusions.** Inosine pranobex (Groprinosine) reduces the course of viral respiratory infections by 1.5 days, reduces the frequency of complications by 4 times, reduces the frequency of repeated episodes of viral respiratory infections by 3 times, reduces the frequency and severity of relapses of schizophrenia and schizotypal disorders. The necessity to use an effective antiviral and immunomodulatory drug is confirmed by more frequent detection of HHV-6 and CMV DNA in organs, more often in the kidneys, in patients with schizophrenia and hallucinosis.

### Keywords

Viral respiratory infection, HHV-6, Epstein-Barr virus, herpes, herpesvirus infection, human herpes virus type 6, inosine pranobex, parkinsonism, cytomegalovirus, schizophrenia.

доказано формирование типичных для болезни Альцгеймера изменений в головном мозге при воздействии ВПГ-1 [5]. Описаны случаи реактивации возбудителя спустя длительный период с развитием тяжёлого энцефалита в результате инфицирования вирусом герпеса В [3]. При небольшом количестве инфицированных людей летальность от этой инфекции достигает 70% [4].

К бетагерпесвирусам относятся цитомегаловирус (или вирус герпеса 5 типа, ЦМВ, Human cytomegalovirus), вирусы герпеса человека 6А и 6В типов (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, Human herpesvirus 6А и Human herpesvirus 6В, HHV-6А и HHV-6В), а также вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7, Human herpesvirus 7, HHV-7). Это подсемейство поражает лимфоидную и железистую ткани, эндотелий и эпителий, что может приводить к формированию клинической симптоматики со стороны различных органов и систем человека [1]. Особенности тропизма обуславливают широкий спектр нозологий, которые могут развиваться вследствие инфицирования цитомегаловирусом: пневмонии, васкулиты, энцефалиты, кардиты, гломерулонефриты, гепатиты, энтериты, колиты, сиалоадениты и другие заболевания [6–8]. В первую очередь такая патология регистрируется у ВИЧ-инфицированных пациентов, но есть немало указаний на их развитие и у иммунокомпетентных лиц [9]. Описаны случаи шизофрении, ассоциированной с ЦМВ инфекцией. В то же время разнообразие клинических проявлений на сегодняшний день не считается характерным для инфицирования ВГЧ-6 и ВГЧ-7. При инфицировании ВГЧ-6, по данным многочисленных наблюдений, отмечается лихорадка с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, в

том числе по типу инфекционного мононуклеоза, со случаями судорожного синдрома и появлением сыпи (внезапной экзантемы) [10,11]. Отмечаются единичные случаи миокардитов, гепатитов, поражений клеток крови. Однако связь между инфекцией и поражением различных органов в большинстве случаев доказать сложно [12]. Считается, что с ВГЧ-6 и ВГЧ-7 ассоциирован синдром хронической усталости [10,12]. За этим термином также могут скрываться проявления поражений нервной и/или сердечно-сосудистой систем организма человека [13]. Описаны случаи эпилепсии, ассоциированные с ВГЧ-7 [9]. В целом на сегодняшний день клиническое значение ВГЧ-7 остаётся ещё малоизученным.

В подсемейство гаммагерпесвирусов входят вирус Эпштейна-Барр (или герпесвирус 4 типа, ВЭБ, Epstein-Barr virus, EBV) и гораздо менее известный вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8, Human herpesvirus 8, HHV-8). Особенностью группы является тропность к В-лимфоцитам. Несмотря на включение этих возбудителей в одно подсемейство, клинические симптомы существенно различаются. Из патологий, ассоциированных с ВЭБ, наиболее известен инфекционный мононуклеоз. Впрочем, следует помнить, что он может быть вызван и другими вирусами из группы герпеса – ЦМВ или ВГЧ-6. В то же время ВЭБ может становиться причиной развития симптоматики по типу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), а также других воспалительных процессов в области лимфоузлов, лимфоузлов, нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и, возможно, других систем, а также синдрома хронической усталости, аутоиммунной и онкологической патологии [1,14]. Клинические симптомы, связанные с инфицированием ВГЧ-8, изучены при иммунодефицитных состояниях, в первую очередь при ВИЧ-инфекции. Описаны саркома Капоши, в связи с чем этот вирус называют иногда Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV), а также болезнь Каstellмана и первичная лимфома серозных полостей [15].

Несмотря на различную тропность подсемейств, в исследованиях было подтверждено влияние различных типов на развитие одной и той же патологии. Показана вероятность развития симптоматики ОРВИ при первичном инфицировании или активизации вирусов герпеса 1-6 типов. Доказан вклад инфицирования, как ВЭБ, так и ВГЧ-6В, в развитие рассеянного склероза [9]. Показано негативное действие различных вариантов герпесвирусов при развитии атеросклеротических поражений [14]. Однако

связи между развитием ОРВИ и соматической патологии на фоне активизации герпесвирусных инфекций до сих пор не ясны, а вирусы герпеса нередко обнаруживают и у клинически здоровых людей [9], что, безусловно, требует проведения дополнительных исследований.

**Цель:** обосновать необходимость и оценить эффективность терапии инозином пранобексом при ОРВИ у пациентов с психиатрической патологией.

### Материалы и методы

На первом этапе работы в ретроспективное исследование включили 59 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, у которых симптоматика повторных ОРВИ (от 3 до 10 эпизодов в течение года) наблюдалась на фоне проявлений шизофрении (F20, по МКБ-10, 25 больных) или шизотипического расстройства (F21, по МКБ-10, 24 больных). В основную группу вошли 27 пациентов, которые получили не менее 3 курсов продолжительностью от 5 до 14 дней или не менее чем 1 курс продолжительностью более 14 дней в течение 3 месяцев инозином пранобексом (препаратом Гроприносин компании «Гедеон Рихтер») с целью лечения респираторных проявлений и профилактики последующих эпизодов острых респираторных инфекций. В группе сравнения 32 больным лечение ОРВИ проводили другими препаратами (по назначению лечащего врача): умифеновиром (9 больных), составами на основе интерферона альфа-2b интраназально (14) и ректально (7, в сочетании с интраназальным применением), риампиловиром (5 больных), меглюмина акридонатацетатом (4 больных), эргофероном (4 больных), имидазолилэтанамином пентадиовой кислоты (4 больных), анафероном (3 больных). В общей сложности 11 пациентов в этой группе получали разные препараты, а еще 7 – разные формы интерферона альфа-2b.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, симптоматике ОРВИ, характеру осложнений, фоновой психиатрической патологии, длительности и кратности рецидивов, тяжести и проявлениям в течение года, предшествующего противовирусной терапии. Средний возраст в основной группе составил  $42,6 \pm 20,0$  года, в группе сравнения –  $51,8 \pm 16,8$  ( $p > 0,05$ ). В обеих группах преобладали женщины: в основной группе их было 18 (67%), а в группе сравнения – 22 (69%,  $p > 0,05$ ), а мужчин – 9 (33%) и 10 (31%) соответственно. ОРВИ в большинстве случаев протекали в легкой форме: у 24 (89%) пациентов из основной группы, у 29 (91%) – в группе сравнения. Затяжное течение

(более 7 дней) отмечали не менее 1 раза в течение предшествующего года у всех больных, включённых в исследование. Среди осложнений ОРВИ в течение предшествующего года в обеих группах преобладали синуситы: у 21 (78%) в основной группе, у 23 (72%) – в группе сравнения. Другие варианты: отиты, пневмонии, артриты – встречались в единичных случаях.

Оценивали продолжительность ОРВИ (при необходимости повторения курсов – первого эпизода), частоту осложнений, кратность острых респираторных инфекций и особенности проявлений (кратность, выраженность и продолжительность рецидивов) психиатрического заболевания в течение последующего года.

На втором этапе оценили распространенность обнаружения ДНК или РНК вирусов в тканях 42 пациентов, умерших от прогрессирующей полиорганной недостаточности. В основную группу 1 вошло 15 пациентов с диагностированным паркинсонизмом (первичным или неясного генеза), в основную группу 2 – 15 больных с психиатрической патологией: шизофренией (7) и галлюцинозом (8), в том числе на фоне деменции (2) или астено-депрессивного синдрома (2), согласно данным историй болезней и эпикризов. В группу сравнения вошло 12 пациентов, у которых в анамнезе не было указаний на наличие паркинсонизма или психиатрической патологии. Возраст умерших был от 44 до 95 лет. Сравнимые группы были полностью сопоставимы между собой по возрасту и полу. Средний возраст в основной группе 1 составил  $72,9 \pm 16,1$  лет, в основной группе 2 –  $65,9 \pm 14,2$  лет, в группе сравнения –  $69,8 \pm 16,9$  лет. По гендерному составу преобладали женщины: в основной группе 1 было 9 женщин (60%) и 6 мужчин (40%), в основной группе 2 – 8 женщин (53%) и 7 мужчин (47%), а в группе сравнения – 7 (58%) и 5 (42%) соответственно.

Для оценки распространенности инфицирования вирусами группы герпеса были отобраны отдельными стерильными скальпелями 210 образцов тканей сердца, головного мозга, печени, почек и лёгких (по 5 образцов от каждого умершего пациента). Выбирали наиболее измененные по визуальным признакам участки, для их хранения фиксировали в формалине, затем – в парафине.

Для последующего устранения ингибирующего эффекта фиксирующих веществ перед выделением нуклеиновой кислоты использовали набор реагентов «ПРОБА-ПК» производства «ДНК-технология» (Москва, Россия) для протеолиза белков протеиназой К. Выделение нуклеиновых кислот из биоматериала осуществляли с

применением набора реагентов «ДНК-сорб-С», произведённого Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия), комплекта реагентов для выделения на автоматизированных станциях «М-Сорб-НК» (производства научно-производственной компании «Синтол», Москва, Россия) на аппарате для автоматического выделения нуклеиновых кислот из образцов тканей человека «Auto-Pure-96» (производства «Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd», Китай).

Детекцию ДНК простого герпеса 1 и 2 типов, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 проводили при помощи стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентным обнаружением продуктов амплификации в режиме «real time» (ПЦР-РВ). Для анализа применяли наборы реагентов «АмплиСенс», также производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия) согласно приложенной инструкции по их применению.

Для исключения возможного влияния других возбудителей был проведён анализ проб на наличие вирусов SARS-CoV-2, гриппа А и В, папилломавируса человека 16 и 18 типов, *Trichomonas vaginalis* и *Toxoplasma gondii*, с учётом данных об их возможном влиянии на развитие психиатрической и неврологической патологий. Их выявляли также методом ПЦР в реальном времени с помощью соответствующих наборов реагентов (производства научно-производственной компании Синтол», Москва, Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с применением программы Statistica 12. Вычисляли средние показатели М, стандартное отклонение SD, долю положительных проб. Статистическую значимость различий между сравниваемыми группами определяли с помощью точного критерия Фишера, достоверными считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Продолжительность ОРВИ у пациентов, получавших Гроприносин, была меньше на 1,5 дня, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ):  $6,3 \pm 1,63$  суток и  $7,8 \pm 2,78$  суток соответственно. В основной группе неполное выздоровление с сохранением симптомов заложенности носа, выделений из носа, першения в горле, кашля отмечали в 2,2 раза реже: у 5 больных (19%), а при применении других этиотропных препаратов – у 13 (41%,  $p > 0,05$ ). Число осложнений при приёме инозина прано-

бекса было статистически значимо меньше: всего в 2 случаях (7%), тогда как при терапии другими лекарственными средствами – в 9 (28%,  $p < 0,05$ ; таблица 1). Как представлено в таблице 1, наиболее часто, в целом, регистрировали синуситы.

При последующем наблюдении в течение года в группе, получавшей Гроприносин, отмечалось статистически значимое сокращение числа эпизодов ОРВИ до 0–4 (в среднем  $1,7 \pm 1,21$ ), в то время как среди пациентов, принимавших другие препараты с противовирусным и/или иммуномодулирующим действием, кратность респираторных эпизодов сохранялась от 3 до 10 (в среднем  $5,4 \pm 2,05$ ;  $p < 0,05$ ). На фоне сокращения числа острых респираторных инфекций в основной группе у большинства больных (у 29–91%) наблюдалось улучшение психического состояния с сокращением числа и продолжительности рецидивов шизофрении или шизотипического расстройства. Из 18 пациентов трудоспособного возраста, у которых в предыдущий год наблюдали невозможность продолжения учёбы или работы, у 13 (72%) были отмечены возвращение в учебные заведения, трудовые коллективы или организация трудовой деятельности на дому с существенным улучшением качества жизни и удовлетворенности. Число получаемых психотропных препаратов у них было сокращено в 2–4 раза, а у 11 такие лекарственные средства под контролем самочувствия были полностью отменены.

На эти случаи мы обращали внимание и ранее [16], однако при сопоставлении двух групп, различающихся по подходам к этиотропной терапии, оказались видны значительные различия в результатах. В группе сравнения значимой динамики течения шизофрении и шизотипического расстройства мы не отмечали.

Различия по влиянию на психиатрическую патологию могли быть обусловлены не основным противовирусным и иммуномодулирующим, а каким-либо другим влиянием инозина пранобекса. В связи с этим нами был проведён второй этап работы с целью поиска вирусов, которые могут

влиять на манифестацию и течение шизофрении и другой патологии центральной нервной системы.

При анализе материала умерших вирусы были обнаружены в большом числе случаев во всех группах: с одинаковой частотой в основных группах – у 14 из 15 пациентов (в 93%), а в группе сравнения – у 10 из 12 (83%). Наиболее часто выявляли ДНК ВГЧ-6: среди больных с шизофренией и галлюцинозами – в 29 пробах (39%), полученных от 13 пациентов (87%, статистически значимо чаще, чем в группе сравнения,  $p > 0,05$ ), среди больных паркинсонизмом в 27 пробах (36%), полученных от 10 пациентов (67%, без статистически значимых различий по сравнению с другими группами,  $p > 0,05$ ), а в группе, не имевшей психиатрической патологии или паркинсонизма, – в 20 пробах (33%) от 7 пациентов (58%).

Другие вирусы определяли гораздо реже. ДНК ЦМВ чаще выявляли у пациентов с шизофренией и другими заболеваниями, сопровождающимися галлюцинациями – у 7 (47%) больных в 11 образцах (15%). При паркинсонизме ЦМВ был обнаружен лишь у 4 больных (27%) также в 11 образцах (15%). В группе сравнения ЦМВ был зарегистрирован только у 1 пациента (8%,  $p < 0,05$  при сопоставлении с основной группой 2) в 1 пробе (2%,  $p < 0,05$  при сопоставлении с обеими основными группами).

ВЭБ выявляли также чаще у пациентов с шизофренией и галлюцинозами: у 5 больных (33%) в 10 пробах (13%). При паркинсонизме этот возбудитель был обнаружен в 2 (13%) случаях (также в 10 образцах – 13%). В группе сравнения частота обнаружения была сопоставимой – у 4 больных (33%) в 6 пробах (10%).

Вирус простого герпеса был обнаружен лишь у 1 пациента (7%) в 1 пробе (1%) среди основной группы 1, у 2 пациентов (17%) в 2 пробах (3%) в группе сравнения. Среди пациентов с шизофренией и галлюцинозами ВПГ-1/2 не выявлялся.

Из других возбудителей в 1 случае (1 проба) был зафиксирован вирус гриппа в группе сравне-

**Таблица 1. Осложнения, зарегистрированные у пациентов в сравниваемых группах (абс., %)**

Осложнение	Основная группа (терапия Гроприносином), n=27 (100%)	Группа сравнения (другая терапия), n=32 (100%)
Острый синусит	1 (3,7%)	5 (15,6%)
Острый отит	0	2 (6,3%)
Острый бронхит	1 (3,7%)	1 (3,1%)
Пневмония	0	1 (3,1%)
Всего осложнений	2 (7%)*	9 (28%)

Примечание: \* – различия достоверны,  $p < 0,05$ , точный критерий Фишера.

ния 1, а также ещё в 1 случае (1 проба) – папилломавирус человека 16/18 типов в основной группе. Другие возбудители (SARS-CoV-2, *Trichomonas vaginalis* и *Toxoplasma gondii*) обнаружены не были.

При изучении различных органов было выявлено, что у пациентов с паркинсонизмом в головном мозге вирусы выявляли чаще, чем в других группах, однако, по-видимому, из-за небольшого числа пациентов в группах, без статистически значимых различий, что показано в таблице 2. Примечательно, что ЦМВ и ВЭБ в головном мозге были обнаружены только среди пациентов с паркинсонизмом, шизофренией и галлюцинозами. Среди больных болезнью Паркинсона у 2 пациентов были выявлены одновременно ВГЧ-6 и ЦМВ, в том числе в одном случае – в сочетании с ВЭБ. Такое же сочетание 3 возбудителей наблюдалось и у одной пациентки 70 лет с параноидной шизофренией. У одного из пациентов с болезнью Паркинсона был выявлен папилломавирус.

Как видно из таблицы 2, статистически значимо чаще вирусы группы герпеса были выявлены в почках среди пациентов с шизофренией и галлюцинозами (в 87%), реже – при паркинсонизме (у 60%). При этом у пациентов, не имевших этих заболеваний, частота обнаружения составила всего 42% ( $p < 0,05$  для каждой группы). Анализ историй болезней показал, что при обнаружении вирусов герпеса у всех (100%) пациентов были признаки почечной недостаточности с повышением уровней мочевины, креатинина, снижением клиренса креатинина. Ухудшения психического состояния и неврологического статуса при болезнях почек известны давно, они могут развиваться за счет интоксикации при накоплении эндо- и экзотоксинов. Также есть вероятность накопления вируса в почках как в органе, осуществляющем функцию фильтрации крови, в том числе и при малых, находящихся только в некоторых участ-

ках ткани головного мозга, количествах вируса, которое могло быть не выявлено в условиях нашего исследования.

При паркинсонизме достоверно реже выявляли вирусы в тканях сердца, по-видимому, из-за особенностей формирования сравниваемых групп. При преобладании клинических проявлений поражений сердца (чего не было в основных группах), в соответствии с имеющимися данными исследований, ожидаемо присутствие вирусов в измененных тканях сердца [13,14].

В печени и лёгких возбудители выявлялись с примерно одинаковой частотой во всех сравниваемых группах.

Полученные нами данные объясняют значимый клинический эффект от терапии инозином пранобексом (Гроприносином) как на течение ОРВИ, так и на проявления психического заболевания, дополняют результаты патоморфологических и клинических исследований, ранее проведённых нами и другими авторами [14,16]. Обнаружение ДНК ЦМВ в тканях головного мозга только у больных шизофренией и паркинсонизмом подтверждает ранее описанную связь психиатрической патологии с инфицированием [9] и указывает на разнообразие патологии. В то же время очевидно, что при отсутствии психиатрической патологии и паркинсонизма, согласно медицинской документации, у пациентов из группы сравнения в случаях обнаружения вирусов могла быть также какая-либо симптоматика, не рассмотренная лечащими врачами. С другой стороны, при прогрессировании атеросклеротических изменений в период, предшествующий летальному исходу, возможно участие вирусов группы герпеса, в первую очередь ВГЧ-6, что было показано ранее [14].

Полученные в ходе исследования клинические и лабораторные данные подтверждают необхо-

**Таблица 2. Частота выявления ДНК герпесвирусов в сравниваемых группах**

Исследуемый материал	Основная группа 1		Основная группа 2		Группа сравнения	
	Количество пациентов, 15 (100%)	Количество положительных результатов	Количество пациентов, 15 (100%)	Количество положительных результатов	Количество пациентов, 12 (100%)	Количество положительных результатов
Сердце	3 (20%)*	6	5 (33%)	8	7 (58%)	8
Головной мозг	4 (27%)	8	2 (13%)	4	2 (17%)	2
Печень	6 (40%)	7	7 (47%)	12	6 (50%)	7
Почки	9 (60%)*	12	13 (87%)*	15	5 (42%)	6
Лёгкие	9 (60%)	9	9 (60%)	11	6 (50%)	6
Всего	14 (93%)	41	14 (93%)	50	10 (83%)	29

Примечания: \* – различия достоверны при сопоставлении с основной группой 2,  $p < 0,05$ , точный критерий Фишера (односторонний); # – различия достоверны при сопоставлении с группой сравнения,  $p < 0,05$ , точный критерий Фишера (односторонний).

димось проведения своевременной терапии, направленной на подавление активности вирусов группы герпеса, что имеет особое значение в группе пациентов с психиатрической патологией. Клинические наблюдения убедительно показывают эффективность противовирусного лечения, в том числе при таких заболеваниях, как шизофрения и шизотипическое расстройство, что ранее отмечали в ряде публикаций [16–18]. Учитывая высокую частоту выявления ДНК вирусов группы герпеса и широкий спектр тяжёлой патологии, ассоциированной с ними, очевидна необходимость начала проведения терапии на ранних стадиях. Хорошо известно, что инфицирование вирусами герпеса происходит в детском и подростковом возрасте. Активизация их проявляется нередко частыми эпизодами респираторных инфекций, зачастую без каких-либо характерных для той или иной герпесвирусной инфекции симптомов. Учитывая высокую вероятность наличия инфицирования одним или более вирусом из группы герпеса в сочетании с каким-либо сезонным респираторным вирусом или их ассоциацией, для лечения рационально выбирать противовирусный препарат широкого спектра действия. Среди таких лекарственных средств в настоящее время на первое место выходит инозин пранобекс (или Гроприносин), который показал высокую эффективность и в данном, и в проведённых ранее исследованиях, как против герпесвирусных инфекций, так и против сезонных вирусов, а также против SARS-CoV-2

[19–22]. По результатам работ, Гроприносин примерно в 5 раз снижает частоту осложнений острых респираторных инфекций, сокращает продолжительность и последующую кратность повторных эпизодов за счёт прямого противовирусного и иммуномодулирующего действия и на длительно персистирующие, и на рекуррентные инфекции [22,23]. В ходе работ была показана безопасность его применения, в том числе и в случаях развития аутоиммунных осложнений герпесвирусных инфекций [23].

Таким образом, своевременная терапия инозином пранобексом могла бы улучшить качество жизни пациентов, включённых в проведённое нами исследование и, вероятно, увеличить продолжительность жизни.

### Выводы

Инозин пранобекс (Гроприносин) сокращает продолжительность ОРВИ на 1,5 дня, в 4 раза снижает частоту осложнений, в 3 раза уменьшает частоту повторных эпизодов острых респираторных инфекций, приводит к снижению частоты и выраженности рецидивов шизофрении и шизотипических расстройств. Необходимость применения эффективного противовирусного и иммуномодулирующего препарата подтверждается более частым выявлением ДНК ВГЧ-6 и ЦМВ в органах, чаще в почках, у пациентов с шизофренией и галлюцинозами.

**Конфликт интересов.** Статья публикуется при поддержке компании «Гедеон Рихтер».

### Литература

1. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. 2020, 316 с.
2. Krystel-Whittemore M, Chan MP, Shalin SC, et al. Deep Herpes. American Journal of Surgical Pathology. 2021;45(10):1357-1363. DOI:10.1097/PAS.0000000000001733.
3. Ponzetto E, Delhez Q, Hoppenbrouwers M, et al. Case Report: Late Reactivation of Herpes B Virus After a Monkey Bite: A Case of Severe Meningoencephalitis. Am J Trop Med Hyg. 2023;109(6):1277-1281. DOI:10.4269/ajtmh.23-0253.
4. Huff JL, Barry PA. B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. Emerg Infect Dis. 2003;9(2):246-250. DOI:10.3201/eid0902.020272.
5. Cairns DM, Rouleau N, Parker RN, et al. A 3D human brainlike tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease. Science advances. 2020;6(19):8828. DOI:10.1126/sciadv.aay8828.
6. Панченко А.С., Бем Е.В., Чумакова Г.Н., и др. Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей. Наблюдения из клинической практики. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):206-214. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214.
7. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и её роль в поражении почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;6:69-76.
8. Jia YJ, Liu J, Han FF, et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis risk: A meta-analysis. J Med Virol. 2017;89(12):2196-2206. DOI:10.1002/jmv.24858.
9. Carneiro VCS, Pereira JG, de Paula VS. Family Herpesviridae and neuroinfections: current status and research in progress. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2022;117:e220200. DOI:10.1590/0074-02760220200.
10. Тянь Н.С., Голева О.В., Бабаченко И.В. Клинико-этиологические аспекты бета-герпес-вирусной инфекции человека 6: обзор литературы. Журнал инфектологии. 2022;14(2):55-64. DOI:10.22625/2072-6732-2022-14-2-55-64.
11. Тянь Н.С., Бабаченко И.В., Голева О.В., и др. Клинико-вирусологические особенности ВГЧ-6 инфекции у детей в Санкт-Петербурге. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2023;3:78-86. DOI:10.14427/jipai.2023.3.78.
12. Марданлы С.Г., Марданлы С.С. Вирус герпеса 7-го типа (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(2):117-122. DOI:10.51620/0869-2084-2023-68-2-117-122.
13. Руженцова Т.А., Горелов А.В. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической

патологии сердца у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012;3:42-46. DOI:10.17816/EID40658.

14. Руженцова Т.А., Гарбузов А.А., Каниболоцкий А.А., и др. Герпесвирусные инфекции в формировании острой и хронической патологии (многолетнее клиническое наблюдение). Необходимости своевременной терапии. Инфекционные болезни. 2023;21(4):64-71. DOI:10.20953/1729-9225-2023-4-64-70.

15. Lopes AO, Marinho PDN, Medeiros LDS, et al. Human Gammaherpesvirus 8 Oncogenes Associated with Kaposi's Sarcoma. Int J Mol Sci. 2022;23(13):7203. DOI:10.3390/ijms23137203.

16. Михайлова И.И., Орлова В.А., Руженцова Т.А. Опыт применения комплексной противoinфекционной терапии шизофрении (многолетнее клиническое наблюдение). Психическое здоровье. 2024;19(7):3-12. DOI:10.25557/2074-014X.2024.07.3-12.

17. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, et al. Reduction of symptoms by valacyclovir in individuals with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry. 2003;160:2234-2236. DOI:10.1176/appi.ajp.160.12.2234.

18. Dickerson F, Stallings C, Boronow J, et al. Double blind trial of adjunctive valacyclovir in individuals with schizotypal personality disorder who are seropositive for cytomegalovirus. Schizophr Res. 2009;107(2-3):147-149. DOI:10.1016/j.schres.2008.10.007.

19. Савенкова М.С., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(6):45-54. DOI:10.20953/1817-7646-2022-6-45-54.

20. Borges M, Borges J, Bastidas R. Experimental study: management of metisoprinol in patient with COVID-19. Universidad Ciencia Y Tecnología. 2020;24(103):41-50. DOI:10.47460/uct.v24i103.356.

21. 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;4:32-36. DOI:10.26442/24138460.2018.4.180112.

22. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., и др. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016;1:15-23.

23. Руженцова Т.А., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А., и др. Влияние противовирусной терапии на течение острых респираторных вирусных инфекций у детей в современных условиях. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):163-170. DOI:10.32364/2618-8430-2024-7-2-12.

## Сведения об авторах

Руженцова Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Московского медицинского университета «РЕАВИЗ»; 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская 2, стр. 2. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019.

Гарбузов Александр Александрович – младший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. E-mail: os.vertebra@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3378-8418.

Каниболоцкий Александр Алексеевич – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; 129090, Москва, 1-й Коптевский переулок, д. 5. E-mail: dr.kaa@mail.ru.

Борисова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. E-mail: olgaborisova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6316-5046.

Воропаева Елена Александровна – доктор биологических наук, доцент, руководитель отдела медицинской биотехнологии, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. E-mail: voropaeva@gabrich.ru. ORCID: 0000-0002-0463-0136.

Хавкина Дарья Александровна – младший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841.

Халыстов Игорь Юрьевич – доктор медицинских наук, директор Федерального бюджетного учреждения Центр реабилитации фонда пенсионного и социального страхования Российской Федерации «Вольгинский»; 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н., п. Вольгинский; профессор кафедры клинической медицины постдипломного образования Московского медицинского университета «РЕАВИЗ». E-mail: info-total@volgafss.ru. ORCID: 0000-0002-2541-4037.

Орлова Вера Александровна – доктор медицинских наук, профессор, главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, г. Москва, М. Казенный пер., 5А. E-mail: mech.inst@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3239-8194.

Михайлова Ирина Иосифовна – кандидат медицинских наук, главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». E-mail: mech.inst@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5038-0978.

Калюжная Наталья Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». E-mail: mech.inst@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1668-1846.

Поступила 18.11.2024.