

М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, В.С. Минасян, С.И. Тюркина

Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией

Контактная информация:

Савенкова Марина Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 177977, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** (499) 236-13-20, **e-mail:** mpsavenkov@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2011 г., **принята к печати:** 22.08.2011 г.

В статье представлена информация по лечению детей с частыми заболеваниями смешанной этиологии (герпес-вирусной и внутриклеточной). Обследование часто болеющих детей (ЧБД) включало комплекс методов (микробиологических, серологических) для выбора комбинированной терапии. Введение инозина пранобекс (Изопринозин) в комплексную терапию смешанных инфекций у ЧБД способствовало сокращению продолжительности основных клинических симптомов и приводило к исчезновению антител к возбудителям инфекционного заболевания респираторного тракта или снижению их титра у большинства ЧБД. Наибольший терапевтический эффект отмечен у детей с герпесвирусной инфекцией.

Ключевые слова: часто болеющие дети, респираторные инфекции, вирус герпеса, инозина пранобекс, лечение.

В последние годы проблемы часто болеющих детей (ЧБД) активно изучались врачами различных специальностей: педиатрами, инфекционистами, отоларингологами, иммунологами, реабилитологами, пульмонологами. Достаточно подробно изучены изменения в системе иммунитета у ЧБД, определены основные причины, этиология, намечены основные тенденции лечения и предложены меры по профилактике [1–3]. Проводя параллель между частотой респираторных заболеваний и особенностью иммунного реагирования, реального иммунодефицита у данной группы детей выявлено не было, однако показана возможность формирования функциональной нестабильности иммунитета, повышающей восприимчивость детей к инфекциям [4].

Развитие респираторных заболеваний связано с четырьмя основными группами возбудителей:

- 1) вирусы (грипп, парагрипп, РС вирус, аденовирус, риновирус);
- 2) внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы);
- 3) герпесвирусы (1, 2, 6-го типа, цитомегаловирус — ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр — ЭБВ) [5, 6];
- 4) эндогенная микрофлора ротоглотки (стрептококки, золотистый стафилококк, грибы рода кандиды, нейссерии, грамотрицательная микрофлора).

Внутриклеточные инфекции прочно вошли в структуру острых и хронических заболеваний респираторного тракта с различным уровнем локализации — поражением ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных

M.S. Savenkova, A.A. Afansyeva, V.S. Minasyan, S.I. Minasyan

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Treatment of frequently sick children with mixed infection

The article presents information on treatment of children with frequent mixed infections (herpes-viral and intracellular). Examination of frequently sick children included combination of diagnostic methods (microbiological, serological) for the selection of combined therapy. Inosine pranobex (Isoprinosine) used as a part of complex treatment of mixed infection in frequently sick children favored to decrease of the duration of main clinical symptoms and to elimination of antibodies to infectious agents in respiratory tract or to decrease of their titre in most frequently sick children. Good therapeutic effect was detected in children with herpes viral infection.

Key words: frequently sick children, respiratory infections, herpes virus, inosine pranobex, treatment.

путей. Хламидии и микоплазмы относят к основным возбудителям респираторных заболеваний у детей. Их распространенность у детей с бронхолегочной патологией значительно варьирует: от 15,4–17,4% — при крупе и бронхите до 27,4–31,7% — при пневмонии и бронхиальной астме [7].

Доля герпесвирусов в структуре респираторных заболеваний у детей и взрослых в последние годы значительно возросла. Изучение роли цитомегаловирусной инфекции в эксперименте показало возможность формирования фиброза легких, а у иммунокомпрометированных людей — пневмоний [8, 9]. Описаны случаи тяжелых форм пневмоний, обусловленных вирусом ветряной оспы [10].

Несмотря на то, что в настоящее время большинство инфекций протекают в смешанной форме, в литературе крайне мало работ, касающихся этой проблемы. Известно, что микст-инфекция ЭБВ в сочетании с ЦМВ и/или вирусом простого герпеса характеризуется присоединением бактериальной и грибковой микрофлоры, поражением легких, а также развитием церебрального синдрома [11]. Хроническое течение герпесвирусных инфекций способствует формированию вторичного иммунодефицитного состояния с преимущественным поражением В-клеточного звена иммунитета [11]. Смешанный характер течения, как правило, формируется на фоне длительного носительства или персистенции возбудителей, на фоне которого происходит либо активация эндогенной микрофлоры, либо присоединение новых инфекционных агентов. Соотношение возбудителей за период 2007–2010 гг. представлено на рис. 1. В другом исследовании было установлено, что на первом году жизни преобладает моноинфицирование, тогда как у большинства детей пубертатного возраста — смешанная форма заболевания (от 28,5 до 88,9%) (рис. 2).

Таким образом, в настоящее время проблема лечения ЧБД со смешанной инфекцией является, безусловно, актуальной. Лечение детей с заболеваниями смешанной

этиологии представляет собой сложную задачу, решение которой связано с необходимостью комбинированной терапии. Комбинированная терапия должна быть сосредоточена на трех основных направлениях: антибактериальном, противовирусном, иммуномодулирующем. Выбор тех или иных лекарственных препаратов у ЧБД со смешанными инфекциями должен осуществляться с учетом серологической и микробиологической диагностики, остроты течения инфекции. Успех лечения будет зависеть от правильного выбора комплекса препаратов. Наряду с антибактериальными и противогерпетическими препаратами в последние годы у ЧБД часто стали применять иммуномодуляторы.

Показанием для назначения иммуномодуляторов у детей, как правило, служит дисфункция иммунитета как результат вторично возникшей иммунной недостаточности. Клинические проявления вторичной иммунной недостаточности [12, 13]:

- склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- заболевания рецидивирующего характера;
- резистентность к лечению традиционными средствами;
- преобладание оппортунистических, герпесвирусных или условно-патогенных возбудителей;
- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Специальной классификации иммуномодуляторов не существует. Тем не менее, с нашей точки зрения, наиболее удобна классификация иммуномодуляторов по происхождению, включенных в Регистр лекарственных средств [14]:

I. *Препараты экзогенного происхождения*

1. Бактериальные лизаты
2. Растительные препараты (препараты эхинацеи).

II. *Препараты эндогенного происхождения*

1. Иммунорегуляторные пептиды
 - естественные
 - химически синтезированные

Рис. 1. Соотношение внутриклеточных и герпесвирусных инфекций у ЧБД (2007–2010 гг.)

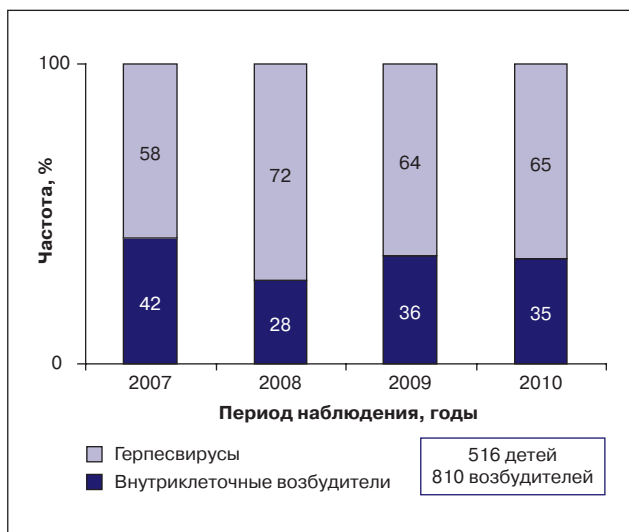
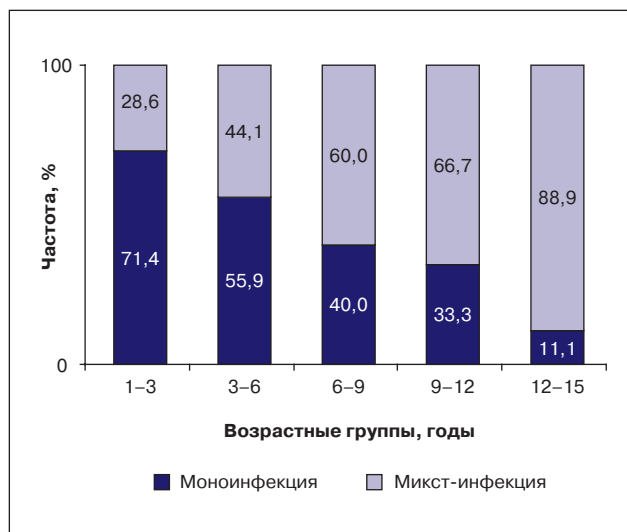


Рис. 2. Соотношение моно- и микст-инфицирования у ЧБД разного возраста



2. Цитокины

- интерлейкины (ИЛ)
- интерфероны (ИФН): природные, рекомбинантные
- индукторы ИФН: природные и синтетические
- колониестимулирующие факторы
- прочие препараты.

III. Иммуномодуляторы химически чистые и синтезированные

1. Иммуномодуляторы синтетического происхождения
2. Аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения.

К сожалению, ранний возраст значительно ограничивает применение многих иммуномодуляторов из-за отсутствия детских форм выпуска. Продолжительность лечения иммуномодуляторами варьирует от 2 нед до 6 мес. Практика применения длительных курсов иммуномодулирующей терапии у детей недопустима, так как вместо желаемого эффекта равновесия между клеточным и гуморальным иммунитетом может возникнуть дисбаланс всех компонентов иммунной системы. Клинически данная ситуация выглядит иногда как обострение хронического заболевания [13].

У детей при рецидивирующих заболеваниях респираторного тракта чаще наблюдается дисфункция иммунитета. Подтверждением этому являются результаты исследования В. К. Котлукова и соавт., в котором у детей в возрасте от 1 до 4 лет с частыми респираторными заболеваниями были выявлены относительно низкие уровни CD4 и CD8 лимфоцитов, дисбаланс числа иммунорегуляторных клеток, дисиммуноглобулинемия, повышение активности ИЛ 2, угнетение интерфероногенеза и фагоцитарной активности нейтрофилов [15].

Заслуживает внимания выбор иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии детей со смешанными инфекциями. С этой точки зрения представляется целесообразным изучение действия препарата инозина пранобекса (Изопринозин, Тева, Израиль). Препарат обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. С одной стороны, он стимулирует клеточное звено иммунитета, с другой — проявляет противовирусные свойства в отношении широкого круга ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Может применяться в качестве профилактического и лечебного средства, обладает также антитуморогенным эффектом. Исследования, проведенные за последние годы, показали широкие возможности применения инозина пранобекса при различных инфекционных заболеваниях: острых респираторных вирусных инфекциях, кори, герпетических инфекциях (в том числе ЦМВ, ЭБВ), энцефалитах, подостром склерозирующем панэнцефалите. В НИИ гриппа РАМН в Санкт-Петербурге в 2008 г. в экспериментальных условиях доказано наличие умеренной противовирусной активности инозина пранобекса в отношении вирусов гриппа человека типа В и H5N2, РС-вируса и парагриппа, а также лечебная и профилактическая эффективность у детей старше года с любыми фоновыми заболеваниями [16].

Препарат рекомендуется применять у детей в дозе 50–100 мг/кг массы тела в сутки. Продолжительность курса — 5–10 дней. Число курсов определяется дина-

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



**Уникальное двойное действие
- противовирусное и
иммуномодулирующее**

- **подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов**
- **восстанавливает иммунитет**



Рег. ул. П №01516701 - 110210

TEVA

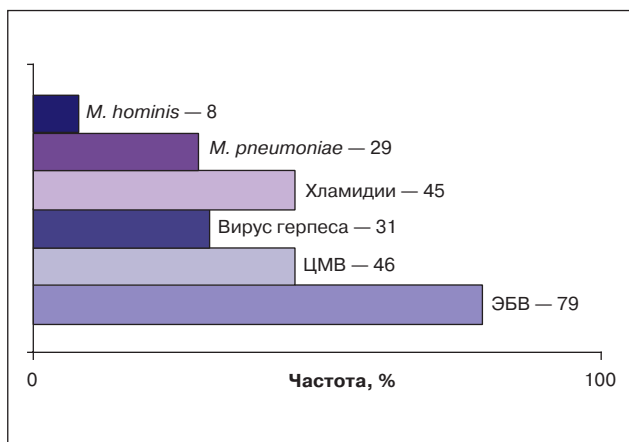
По всем вопросам обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

микой клинической картины болезни (от 1 до 3) и серологическими данными, а также продолжительностью течения инфекции (острой или хронической формой заболевания).

Фармакокинетика препарата имеет некоторые особенности: после приема он начинает накапливаться в органах, богатых лимфоидной тканью (лимфатические узлы, селезенка), а также в легких, головном мозге, почках. Антивирусный эффект обеспечивается связыванием с вирусной РНК, что приводит к нарушению трансляции информации генома вируса [17]. Инозина пранобекс стимулирует образование «позднего» интерферона, продукция которого характеризуется двумя пиками: 1-й — во всех органах, отмечается через 24 ч после введения и связан с ИФН α (высокий уровень отмечается в сыворотке крови, селезенке, мозге); 2-й — через 96 ч, связан с накоплением ИФН γ (в мозге, легких, селезенке). Препарат ускоряет дифференцировку костномозговых предшественников Т лимфоцитов в зрелые Т клетки, увеличивает продукцию антител В клетками, повышает цитотоксичность Т лимфоцитов и фагоцитарную активность макрофагов. В работе В.А. Булгаковой и соавт. показано, что инозина пранобекс оказывает позитивное влияние на функциональное состояние макрофагов и синтез ими цитокинов — ИЛ 12 и ИФН γ ; активизирует Th1 клетки, усиливая противовирусный и противомикробный иммунитет; приводит к снижению активности Th2 клеток и вторично — к снижению аллергического воспаления в бронхах при бронхиальной астме [18].

В последние годы препарат с успехом применялся в комплексном лечении заболеваний герпесвирусной этиологии, как при острых, так и хронических формах. У ЧБД с хронически текущими герпесвирусными инфекциями назначение инозина пранобекса одновременно с рекомбинантным ИФН $\alpha 2b$ приводило к торможению репликации вирусов, восстановлению показателей иммунного статуса [19]. В Нижегородском доме ребенка после 3-месячного курса применения инозина пранобекса (по 10 дней каждого месяца) среднее число случаев респираторных заболеваний за год сократилось с 6,3 до 4 [20].

Рис. 3. Основные возбудители инфекции респираторного тракта у ЧБД ($n = 48$)



Нами была изучена эффективность лечения инозина пранобексом у детей со смешанной инфекцией. Наблюдение проводилось в период с 2008 по 2010 гг. и включало микробиологическое исследование микрофлоры из ротоглотки (до начала лечения); серологический анализ крови методом ИФА и ПЦР (в МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, НПФ «Литех») для исключения хламидиоза, микоплазмоза и вирусов герпеса (1, 2, 4, 5 и 6-го типов). Под наблюдением находились 20 мальчиков и 28 девочек, из них в возрасте до 3 лет — 2 (4%), 3–6 лет — 15 (31%), 6–9 лет — 11 (23%), 9–12 лет — 8 (17%), 12–15 лет — 7 (15%), старше 15 лет — 5 (10%) человек.

Чаще всего у детей диагностировали бронхит (38%) и острые респираторные инфекции (ОРИ, 25%), реже — лимфаденопатию (17%) и хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов (обострение хронического тонзиллита, аденоидита, отит, гайморит — всего у 17%), у одного ребенка — бронхиальную астму. Около половины детей (46%) были отнесены к группе ЧБД. В анамнезе у детей преобладали воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов — у 25 (52%), реже отмечались пиелонефрит — у 4 (8%), и пневмония — у 2 (4%). Контрольную группу составили 16 детей в возрасте 1–15 лет с ОРИ и бронхитом, получавшие антибактериальную и симптоматическую терапию.

Анализ симптоматики у детей со смешанной инфекцией показал, что чаще всего определялось наличие гиперемии зева (у 86%) и увеличение лимфоузлов (50%). Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были зафиксированы у каждого четвертого пациента (брадикардия — у 17%, гипотензия — у 10%), субфебрильная температура — у каждого пятого (19%). Кроме того, у 15% детей отмечался кашель, у 12,5% — сыпь и увеличение печени, ангина — у 10%, пиодермия и фурункулы — у 8%.

При ультразвуковом обследовании сердца у детей с нарушениями сердечно-сосудистой системы выявлены малые аномалии развития сердца в виде пролапса митрального клапана и аномально расположенных хорд. Появление сыпи (на коже, вокруг суставов, в виде эритемы nodosum) было связано со смешанной инфекцией (ЭБВ + ЦМВ + внутриклеточные и бактериальные возбудители типа *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*). Основные патогены, выделенные у обследованных больных, представлены на рис. 3. Как видно из представленной диаграммы, у большинства детей были выделены вирусы герпеса — ЭБВ и ЦМВ (у 46%), внутриклеточные возбудители — хламидии (45%) и микоплазмы (37%).

Известно, что любой инфекционный процесс может протекать в разных формах — острых или хронических и персистирующих. Большинство выделенных возбудителей находилось в острой форме или в стадии обострения (табл. 1). У большинства детей обнаружено смешанное инфицирование:

- герпесвирусами с внутриклеточными возбудителями (у 46%);

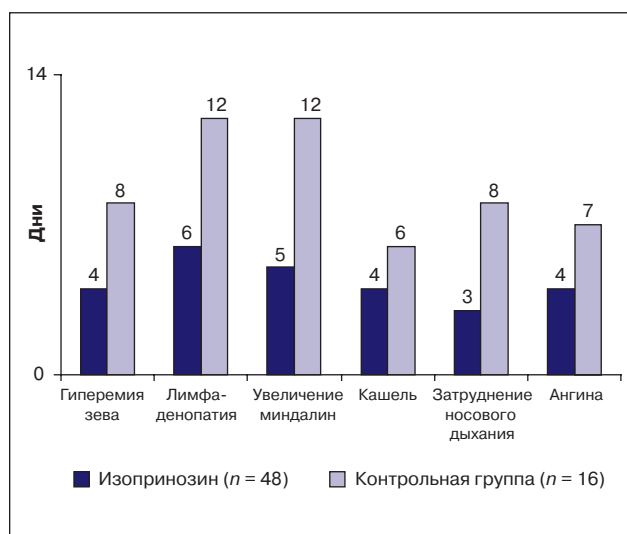
- герпесвирусами с бактериями (23%);
- ЭБВ + ЦМВ (27%);
- хламидиями и микоплазмами (4%).

При исследовании посевов из зева (у 16 пациентов) были выделены *S. aureus* (88%), *S. pneumoniae* (75%), *Neisseria spp.* (33%).

Лечение ЧБД со смешанными инфекциями представляет собой сложную задачу, поскольку необходимо учесть остроту течения болезни, выделить преобладающих возбудителей, определить продолжительность курса лечения, наметить контрольное обследование. Всем детям, находившимся под наблюдением, наряду с инозина пранобексом были назначены антибактериальные и противовирусные препараты. Большинство детей (42; 88%) получали антибиотики: макролиды — 37 человек), линкомицин — 1, амоксициллин клавуланат — 1, цефиксим — 3. Из группы макролидов чаще всего назначали джозамицин (32 пациентам). В качестве противовирусных и иммуномодулирующих препаратов ацикловир получали 3 пациента, меглюмина акридонацетат — 6.

Эффект от проводимой терапии оценивался по клиническим и серологическим критериям. У всех наблюдаемых нами детей оценивалась продолжительность клинических симптомов по сравнению с детьми контрольной группы (рис. 4). Было отмечено, что у детей, получавших в комплексной терапии инозина пранобекс, основные клинические симптомы регрессировали быстрее, чем у детей контрольной группы. Такие симптомы, как гиперемия зева, лимфаденопатия, увеличение миндалин, затруднение носового дыхания, исчезали на 3–4-й день болезни. В группе контроля они сохранялись до 8–12-го

Рис. 4. Средняя продолжительность клинических симптомов у детей в сравниваемых группах



дня. Особенно следует подчеркнуть клиническую динамику ангины у детей с ЭБВ, которая исчезала к 4-му дню, тогда как в контрольной группе ее симптомы сохранялись до 7-го дня болезни.

Динамика серологических показателей была изучена при повторном их определении через 2 мес после завершения лечения (табл. 2). Результаты лечения инозина пранобексом показали большее количество отрицательных результатов при ЭБВ, меньшее — при герпесе 1, 2-го типа. При ЦМВ и герпесвирусной инфекции 1, 2-го типа у большинства детей титры антител снижались,

Таблица 1. Формы течения инфекционных заболеваний респираторного тракта у ЧБД

Возбудитель	Форма инфекционного заболевания, абс. (%)		
	Острая	Хроническая (обострение)	Персистирующая
ЭБВ	30 (79)	2 (5)	6 (16)
ЦМВ	6 (27)	6 (27)	10 (45)
Герпес 1, 2-го типа	3 (20)	–	12 (80)
Хламидии	17 (77)	5 (23)	–
Микоплазмы	14 (78)	4 (22)	–

Таблица 2. Изменение титра антител к возбудителям инфекции респираторного тракта у ЧБД через 2 мес после завершения лечения инозина пранобексом

Инфекции	Титры антител, %		
	Отрицательные	Снизились	Без изменений
ЭБВ (n = 38)	84	8	8
ЦМВ (n = 22)	23	73	4
Герпес 1, 2-го типа (n = 15)	40	47	13
Хламидии (n = 22)	77	18	5
Микоплазмы (n = 14)	50	29	21

то есть имел место также положительный результат лечения. Это объясняется преобладанием хронических и персистирующих форм заболевания, которые требуют более продолжительного лечения и наблюдения. На фоне лечения инозина пранобексом в комплексной терапии смешанных форм отмечалась также положительная динамика титра антител к внутриклеточным возбудителям.

Заключение

Лечение смешанной инфекции респираторного тракта у ЧБД с преобладанием герпесвирусов должно быть комплексным и включать противовирусные, антибакте-

риальные, иммуномодулирующие препараты. Введение Изопринозина в комплексную терапию смешанных инфекций у ЧБД способствовало сокращению продолжительности основных клинических симптомов: гиперемии зева и лимфаденопатии — в 2 раза, уменьшению воспаления миндалин — в 2,7 и улучшению носового дыхания — в 2,6 раз. Катамнестическое обследование, проведенное через 2 мес, показало, что назначение Изопринозина приводило к исчезновению антител к возбудителям инфекционного заболевания респираторного тракта или снижению их титра у большинства ЧБД. Наибольший терапевтический эффект отмечен у детей с герпесвирусной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомильский М. Р., Гаращенко Т. И., Маркова Т. П. Профилактика заболеваний ЛОР-органов в группе часто болеющих детей бактериальным иммуномодулятором Бронхомунал П (многоцентровое исследование). В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии / под ред. А. Г. Чучалина. — М., 2000. — С. 785–787.
2. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ушакова В. В. Современное состояние проблем часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (2): 48–52.
3. Замахина Е. В., Фомина В. Л., Кладова О. В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих детей // Педиатрия. — 2009; 87 (3): 42–46.
4. Зайцева И. А., Хмилевская С. А., Бережнова И. А. Инфекционный мононуклеоз у детей // Детские инфекции. — 2004; 3: 65–68.
5. Боковой А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2007; 6 (3): 3–7.
6. Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Лечащий врач. — 2009; 1: 10–15.
7. Савенкова М. С. Респираторные формы хламидиоза // Справочник поликлинического врача. — 2008; 14–15: 24–29.
8. Vanella K. M., Luckhardt T. R., Wilke C. F. et al. Latent herpesvirus infection augments experimental pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2010; 181 (5): 467–477.
9. Cunha B. A. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 2010; 24 (1): 147–158.
10. Chiner E., Ballester I., Betlloch I. et al. Varicella-zoster virus pneumonia in adult population: has mortality decreased? // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2010; 42 (3): 215–221.
11. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // Педиатрия. — 2007; 86 (3): 75–80.
12. Горностаева Ю. А. Иммунотерапия хронических инфекционно-воспалительных процессов в бронхолегочной системе в амбулаторной практике // Справочник поликлинического врача. — 2007; 12: 7–12.
13. Юшков В. В., Юшкова Т. А. Рациональное использование иммуномодуляторов у детей // Лечащий врач. — 2009; 4: 55–59.
14. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Ясенцева. — М., 2011. — 938 с.
15. Котлуков В. К., Кузьменко Л. Г., Блохин Б. М. и др. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой // Педиатрия. — 2007; 86 (4): 25–28.
16. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2008; 4: 35–41.
17. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты: Справочник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 311 с.
18. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ханова Н. И. и др. Применение изопринозина (инозина пранобекса) для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей: Методические рекомендации № 38. — М., 2010. — 19 с.
19. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // Педиатрия. — 2007; 86 (3): 75–81.
20. Краснов В., Кулова А., Кулов Е. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций // Врач. — 2007; 12: 68–70.