

# Индивидуальный подход в лечении смешанных инфекций в амбулаторной и госпитальной практике педиатра

М.С. Савенкова<sup>1</sup>, И.Р. Самсонович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова”,

<sup>2</sup> ГБУЗ “Морозовская ДГКБ”, Москва

На примере клинических наблюдений обсуждаются подходы к лечению смешанных инфекций у детей, в том числе роль инозина пранобекса, обладающего иммуномодулирующей и противовирусной активностью.

**Ключевые слова.** *Смешанные инфекции, дети, лечение, инозин пранобекс, Гроприносин.*

**Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 82-86.**

Смешанные инфекции (ассоциированные инфекции, сателлитные инфекции, микстинфекции) — это инфекции, развивающиеся в макроорганизме или (и) отдельных клетках эукариотов, прокариотов при сочетании воздействия двух и более возбудителей, в том числе вирусов, бактерий, спирохет, микоплазм, риккетсий, хламидий, грибов и простейших. Первые описания смешанных инфекций и ассоциаций микроорганизмов принадлежат Л. Пастеру, установившему в 1865 году, что заразную болезнь шелковичных червей вызывают простейшие *Nosema bombycis* и грибки *Botrytis bassiana*. Над проблемой смешанных инфекций работал выдающийся ученый А.Ф. Быковский, который внес большой вклад в мировую науку. При непосредственном участии А.Ф. Быковского, биолога, профессора НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи, проводились исследования с использованием электронной микроскопии и была создана уникальная фотоколлекция вирусов, бактерий и простейших, патогенных для человека [1].

Развитие смешанных инфекций — это сложный процесс, в котором принимают участие не только два и более возбудителя, но и совокупность других факторов, таких как состояние микро- и макроорганизма и факторы внешней (окружающей) среды. Формы данных инфекций могут быть разными — острые, хронические персистентные, латентные, носительство, суперинфицирование и т.д. В работе А.Ф. Быковского были описаны следующие возможные исходы взаимодействия двух и более возбудителей в процессе смешанной инфекции: 1) независимое размножение; 2) экзальтация — усиление размножения одного или всех ассоциантов; 3) интерференция — подавление размножения одного или всех ассоциантов; 4) комплементация — специ-

фическая зависимость размножения одного ассоцианта от другого. Комплементация особенно широко распространена в ассоциациях онкогенных вирусов [1].

В последние годы педиатрам и врачам других специальностей все чаще приходится встречаться со смешанными инфекциями у детей. В ситуации, когда врач имеет дело с несколькими инфекционными заболеваниями, которые находятся в разной по остроте форме, возникает вопрос: как лечить такое заболевание, с чего начать? Занимаясь данной проблемой довольно длительный период времени — более 40 лет, хочу заметить, что многие специалисты не предполагают, что ряд соматических заболеваний могут иметь инфекционное происхождение. К примеру: болезни сердца (эндомиокардиты, нарушения ритма), суставов (реактивные артриты), сосудов (болезнь Kawasaki, васкулиты) кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и др.), многочисленные заболевания ЛОР-органов, верхних и нижних отделов дыхательных путей (бронхиты, бронхиальная астма), гематологические процессы (нейтропения, гемофагоцитарный синдром), воспалительные заболевания глаз (конъюнктивиты, хориоретиниты), врожденные инфекции, патология центральной нервной системы (внутрижелудочковые кровоизлияния), рассеянный склероз, эпилепсия, инсульт и др. [2,3] Данный список может быть, безусловно, продолжен. Другая сторона вопроса касается не только объема знаний того или иного специалиста относительно инфекционных болезней, а нередко отсутствие времени и желания исключать инфекцию. Этому обстоятельству способствуют и объективные трудности — это довольно узкие временные “рамки”, в которых приходится работать специалисту, отсутствие времени на совместные консультации или консилиумы. Поэтому нередко больные с их родителями “ходят по кругу” от одного специалиста к другому, пока не получают адекватного лечения, или пока заболевание не перейдет в хроническую форму. Особенно это относится к часто болеющим детям.

Лечение смешанных инфекций представляет собой сложную проблему и требует привлечения различных специалистов. В последние годы уделяется большое внимание лечению заболеваний смешанной, вирусной, в том числе герпесвирусной этиологии. Приводим кли-

Адрес: Москва, 177977, ул. Островитянова, д. 1

нические наблюдения.

Виктория С., 5 лет. В октябре 2017 г. обратилась с мамой в консультативно-диагностический центр ГБУЗ “Морозовская ДГКБ” с жалобами на частые острые респираторные заболевания, сопровождавшиеся признаками бронхиальной обструкции. У родителей аллергический ринит. С осени 2016 г. наблюдается у аллерголога. Получала курсами флутиказон и монтелукаст. В марте 2017 г. была выявлена хламидийная инфекция, в связи с чем проводилось лечение кларитромицином. Контрольные анализы были отрицательными. В июне 2017 г. вновь заболела. Рекомендовано серологическое и микробиологическое обследование.

По результатам предварительного обследования выявлено обострение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр – ЭБВ (IgG антитела к EBNA – 45,1; IgG антитела к VCA >750,0; IgM антитела к VCA – отрицательные, IgG антитела к раннему антигену – положительные, ПЦР слюны – ЭБВ положительный). Респираторно-синцитиальный (РС) вирус: IgG антитела – 3,0, IgM антитела – 1,7 (при коэффициенте позитивности – более 1,1). Другие герпесвирусы, хламидии и микоплазмы не выявлены. Посев из зева: *S. viridans* – 10<sup>5</sup> КОЕ/мл, *S. aureus* – 10<sup>4</sup> КОЕ/мл.

Диагноз по МКБ10 J20.9 – рецидивирующий обструктивный бронхит, обусловленный смешанной микрофлорой (ЭБВ + РС-вирус), дисбиоз ротоглотки.

Назначено лечение: инозин пранобекс (Гроприносин®, “Гедеон Рихтер”) 10 дней (два курса), пиополивалентный бактериофаг 14 дней, Имунорикс 2 месяца, Бронхомунал 3 месяца. При обследовании в феврале 2018 г. отмечена положительная динамика. При ПЦР мазка из зева ЭБВ не выявлен. IgG антитела к раннему антигену ЭБВ и IgM антитела к РС-вирусу не определялись.

Этиология рецидивирующих заболеваний в настоящее время стала гораздо разнообразнее. В большинстве случаев, как у данной пациентки, приходится иметь дело со смешанными инфекциями. Формированию рецидивирующих бронхитов и других респираторных заболеваний способствуют как вирусы – в данном случае – РС-вирус, так и длительная персистенция ЭБВ инфекции (по данным лабораторных анализов, имеет место хроническое течение с обострением), которая, в свою очередь, приводит к повышенной сенсибилизации. В семьях у часто болеющих детей и их родителей, как показали предыдущие наши исследования, имеет место циркуляция практически одних и тех же возбудителей [4]. Поэтому возникает очень важная проблема обследования и лечения родителей.

Препаратов, которые бы одновременно воздействовали на респираторные и другие вирусы, в том числе вирусы герпеса, энтеровирусы, очень мало. На практике часто применяют препараты интерферонового ряда, которые в борьбе с вирусами действуют опосредованно через систему интерферона. В этой связи заслуживает внимания инозин пранобекс (Гроприносин®), который сочетает в себе свойства универсального иммуномоду-

лятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов. Основной фармакологической субстанцией Гроприносина® является производное пурина – инозин. Второй компонент – соль 4-ацетаминобензойной кислоты и N,-N-диметиламино-2-пропанола, которая повышает проницаемость биомембран для инозиновой структуры. Механизм противовирусного действия препарата состоит как в прямом ингибировании вирусов, так и в усилении специфического и неспецифического противовирусного иммунитета. На протяжении более 8 лет у нас имеется как свой опыт применения Гроприносина® в педиатрической практике, так и опыт коллег из разных городов России и других стран. Чем же отличается инозин пранобекс от других препаратов? Данный препарат оказывает действие не только на вирусы гриппа А и В, но и другие вирусы респираторной группы, в том числе и РС-вирусы, герпесвирусы (цитомегаловирус, вирусы герпеса 1, 2 типа, Эпштейна-Барр, ветряной оспы, герпеса 6 типа), полиовирусов, кори, вирусов папилломы человека, контагиозного моллюска. Рекомендованная доза составляет 50 мг/кг/сут в 3-4 приема (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг). Продолжительность курса лечения – от 5 до 10 дней в зависимости от этиологии, сочетания с другими вирусами. При тяжелых вирусных инфекциях дозу подбирают индивидуально. Схемы лечения при разных инфекциях могут быть разными также и по продолжительности.

Отличительной особенностью препарата является высокая безопасность. Уровень его токсичности в несколько раз ниже, чем других средств. Гроприносин® можно принимать детям с 3 лет. Вероятность побочных эффектов очень низкая. Препарат противопоказан взрослым пациентам с подагрой, так как он может вызвать увеличение концентрации мочевой кислоты.

В настоящем примере у ребенка одновременно имелись два вируса, находившихся в активном состоянии – ЭБВ и РС-вирус. После лечения Гроприносином® с последующим поддерживающим курсом применения иммуномодулирующих препаратов достигнуты положительный клинический эффект и прекращение репликации вирусов. Существует необходимость обязательного контроля лабораторных анализов каждые 3 месяца до прекращения репликации вирусов.

Евгения Ш., 12 лет, обратилась в консультативно-диагностический центр ГБУЗ “Морозовская ДГКБ” с мамой в конце ноября 2017 г. с жалобами на снижение остроты зрения. Осмотрена офтальмологом, который диагностировал левосторонний хориоретинит токсоплазменной этиологии. В возрасте 5 лет перенесла ветряную оспу, летом 2017 г. получала лечение по поводу лямблиоза и аскаридоза. При осмотре (22.11.2017) кожные покровы влажные, чистые. Зев разрыхлен, не гиперемирован, единичные шейные лимфатические узлы единичные размерами до 0,8 см, безболезненные, другие группы лимфатических узлов не пальпировались. Со стороны сердца и легких патологии не выявля-

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

ТАБЛИЦА 1. Результаты обследования Евгении Ш., 12 лет

Возбудители	Положительно при референсных значениях	22.11.17	13.02.18
Токсоплазма			
IgG, МЕ/мл	>30	563,7	354,7
IgM, МЕ/мл	>1,0	0,4	0,3
Вирус простого герпеса 1			
IgG, коэф. позитивности	>22,0	69,0	93,9
IgM, коэф. позитивности	>1,1	1,3	0,3
Вирус простого герпеса 2			
IgG, коэф. позитивности	>22,0	0,5	4,6
IgM, коэф. позитивности	>1,1	1,2	1,2
Вирус ветряной оспы			
IgG, мМЕ/мл	>100,0	453,9	632,9
IgM, мМЕ/мл	>1,1	0,4	0,4
ЭБВ			
IgG VCA, Ед/мл	>20,0	750,0	750,0
IgM VCA, Ед/мл	>40,0	19,1	11,1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>			
IgG, коэф. позитивности	>1,1	0,42	0,42
IgM, коэф. позитивности	>1,1	1,1	0,9

но. Печень и селезенка не увеличены. В анализе крови  $12,5 \times 10^9$ /л лейкоцитов, 55% нейтрофилов. Принимая во внимание диагноз офтальмолога, следовало уточнить наличие токсоплазмоза, avidность антител к токсоплазме, а также исключить наличие внутриклеточных инфекций (хламидиоза и микоплазмоза) и герпесвирусных инфекций, которые также могли быть причиной поражения органа зрения. При первичном обследовании была выявлена смешанная инфекция: герпетическая (обострение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа, острая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа, персистенция ЭБВ-инфекции, антитела к вирусу ветряной оспы), острая микоплазменная инфекция, персистирующий токсоплазмоз (табл. 1).

Было назначено лечение: спирамицин 1,5 млн МЕ два раза в день в течение 14 дней, инозин пранобекс (Гропри носин®) 2 курса в дозе по 1000 мг три раза в день по 10 дней, пробиотики. Состояние левого глаза и зрения значительно улучшились. Сохранялась активность инфекции, вызванной вирусом герпеса 2 типа, в связи с чем проведены третий курс лечения Гроприносином® в течение 10 дней и терапия меглюмина акридонатацетатом. После лечения острых форм инфекции не выявлено, отмечена явная положительная динамика процесса и состояния ребенка. Девочка не болела за время наблюдения.

Таким образом, в данном случае предполагалась токсоплазменная этиология хориоретинита. Однако при обследовании была обнаружена смешанная острая герпесвирусная и микоплазменная инфекция, которая потребовала применения противовирусных, иммуномодулирующих препаратов и макролидного антибиотика. Нельзя не учитывать и пубертатный возраст ребенка. Пациентке потребовались консультации окулиста и инфекциониста и коррекции этиотропного лечения с положительным результатом.

Софья С., 5 лет поступила в 19-е отделение

Морозовской больницы 11.03.2011. С марта 2010 г. наблюдалась в гематологическом центре по поводу нейтропении. В общем анализе крови от 11.03.2011 выявлен лейкоцитоз ( $34,2 \times 10^9$ /л). При поступлении состояние средней тяжести, катаральные явления, температура тела  $38,2^\circ\text{C}$ . Кожные покровы бледно-розовые, чистые, на волосистой части головы гнейс, пальпируются периферические лимфатические узлы (подчелюстные – 1 см, передне- и заднешейные – до 0,5 см). Носовое дыхание умеренно затруднено, слизистое отделяемое. Кашель сухой, редкий. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. Печень и селезенка выступают из-под реберной дуги на 2,5 см и 1,0 см, соответственно. Стул и мочеиспускание в норме. В анализе крови от 14.03.2011: эритроциты –  $5,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $156 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $39,8 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы – 2,0%, лимфоциты – 85,0%, моноциты 12,0%, СОЭ – 6 мм/ч. В биохимическом анализе патологических изменений не было, печеночные пробы, серомукоид, АСЛ-О в пределах возрастной нормы. Коагулограмма: умеренное замедление протромбинообразования по внутреннему пути свертывания. Содержание иммуноглобулинов (А, М, G, E) в пределах возрастной нормы. Анализы крови на ВИЧ, вирусы гепатита, сифилис отрицательные. Анализ мочи без патологии. Паразитарные и глистные инфекции не выявлены. Проба Манту отрицательная. Посевы на флору из зева роста не дали. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки билиарной дискинезии, реактивный панкреатит, пиелозктазия, парапанкреатический лимфатический узел. При рентгенографии органов грудной клетки усиление легочного рисунка. На рентгенограмме черепа выражен рисунок пальцевых вдавлений в лобной области. На ЭКГ патологии нет.

Антитела класса IgM к капсидному антигену ЭБВ – 1,37, IgG антитела к раннему антигену ЭБВ – 42,7, IgG антитела к ядерному антигену (EBNA) ЭБВ отрицательные. IgM антитела к цитомегаловирусу не определялись, IgG антитела – 100,6.

В иммунограмме от 30.03.2011 повышено абсолютное содержание моноцитов – 1398,00 в мкл (в норме до 800,00), снижено количество  $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$  (Т-хелперов) – 11% (в норме 35,00-51,00), активированы  $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$  (Т-цитотоксические лимфоциты) – 81,00% (22,00-38,00), снижено количество  $\text{CD19}^+$  (В-лимфоциты) – 3,00% (21,00-28,00).

На основании полученных данных сделан вывод, что у ребенка на фоне текущей герпесвирусной инфекции (острой ЭБВ-инфекции и персистирующей цитомегаловирусной инфекции) имеет место лейкоидная реакция лимфоцитарного типа, абсолютная нейтропения. Установлены также тимомегалия, двусторонняя пиелозктазия, вторичное иммунодефицитное состояние, комбинированный вариант. У матери ребенка, страдающей бронхиальной астмой и находившейся на 39-й неделе беременности, выявлена герпесвирусная инфекция (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 типа).

В стационаре получила курс лечения цефтриаксоном и инозином пранобексом (Гроприносин®) в течение 10 дней. Рекомендована гипоаллергенная диета, временное исключение из рациона (на 3 месяца) бананов, шоколада, а также пробиотики, ферментативные препараты (14 дней), Элькар 20% (1,5 мес), цетиризин по 5 капель два раза в день (10 дней).

В данном случае лейкомоидная реакция лимфоцитарного типа и абсолютная нейтропения были спровоцированы острой ЭБВ-инфекцией. В последние годы количество детей с нейтропенией, обусловленной течением какой-либо герпетической инфекции значительно возросло. У нас совместно с гематологическим центром ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» имеется многолетний опыт лечения таких детей. Следует подчеркнуть, что за каждым ребенком необходимо дальнейшее наблюдение (в течение года) с динамическим контролем серологических анализов крови один раз в три месяца.

В целом представленные три случая с разной патологией (у часто болеющего ребенка, хориоретинитом, нейтропенией) объединяет совокупность нескольких вирусных и герпетических заболеваний, которые и явились основной причиной развития данной патологии. В этой связи целесообразен подбор этиотропных препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. К таким препаратам относится инозин пранобекс, отличительной способ-

ностью которого является действие на большинство ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Положительный эффект от лечения в данных конкретных случаях наблюдался при индивидуальном подходе и определении продолжительности курсов терапии с последующим динамическим наблюдением.

1. Быковский А.Ф. Актуальные вопросы проблемы смешанных инфекций. Сб. научных трудов «Смешанные инфекции». М., 1986, 3-7.
2. Скрипченко Н.В., Мазаева Е.М., Бехтерева М.К., Иванова М.В. Особенности течения менингоэнцефалита у ребенка со смешанной бактериальной инфекцией. Журнал инфектологии 2013;5(1):103-7.
3. Наумова В.Н., Туркина С.В., Масляк Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы. Волгоградский научно-медицинский журнал 2016;2:25-8.
4. Абрамова Н.А., Савенкова М.С., Абрамов А.Д. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. Детские инфекции 2014;1:52-8.

### Mixed infections in pediatric outpatient and hospital practice

M.S. Savenkova, I.R. Samsonovitch

The authors discuss the cases of mixed infections in pediatric patients and approaches to their treatment, including the efficacy of inosine pranobex that has immunomodulatory and antiviral activity.

**Key words.** *Mixed infections, treatment, inosine pranobex, Groprinosin.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 82-86.**