

health care to children sick flu]. Are approved at a meeting of the Profile commission on October 9, 2013.

8. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести. Приказ № 757н МЗ РФ от 9

ноября 2012 года.

[The standard of a specialized medical care to children at flu of heavy severity]. The order № 757n Ministry Health Russian Federation of November 9, 2012.

Лекарственный гепатит у детей

О. В. Молочкова¹, О. Б. Ковалев^{1,2}, В. Ф. Учайкин¹, В. А. Конев¹, Ю. С. Снеткова²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва,

² Детская городская клиническая больница №9 им. Г. Н. Сперанского, Москва

В группе токсических поражений печени важное место принадлежит лекарственным гепатитам. Среди пациентов с гепатитом, лекарственная болезнь печени встречается в 0,7–1,4% случаев, а при наличии желтухи — в 5%. Представленные данные продемонстрированы описанием семейного случая развития у родных сестер 9,5 и 4,5 лет жизни острого лекарственного гепатита, вызванного ибупрофеном в суточной дозе 32 мг/кг (суммарной 3,2 г) и 25 мг/кг (суммарной 2 г) соответственно. Гепатит развился на фоне реконвалесценции после острой респираторной инфекции. Выявлена слабость, тошнота, рвота, желтушность кожи и склер, кожный зуд, многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Были исключены вирусные гепатиты и некоторые наследственные заболевания печени. Лекарственное поражение печени носило смешанный характер: гепатоцеллюлярное (цитотоксическое) и холестатическое. Своевременное назначение терапии (дезинтоксикация, глюкокортикостероиды, урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) привело к регрессу клинических симптомов заболевания и положительной динамике лабораторных показателей.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственный гепатит, ибупрофен (нурофен), дети, урсодезоксихолевая кислота, Урсосан

The Drug-induced Hepatitis in Children

O. V. Molochkova¹, O. B. Kovalev^{1,2}, V. F. Uchaykin¹, V. A. Konev¹, Yu. S. Snetkova²

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow,

² Children's City Clinical Hospital №9, Moscow, Russian Federation

Among toxic lesions of the liver, an important place belongs to medicinal hepatitis. Among patients with hepatitis, drug disease of the liver occurs in 0.7–1.4% of cases, and in the presence of jaundice — in 5%. A family case of sisters 9 and 4-year-old life development of acute drug hepatitis caused by ibuprofen in a daily dose of 32 mg / kg (total 3.2 g) and 25 mg / kg (total 2 g), respectively, was demonstrated in siblings. Hepatitis developed after an acute respiratory infection. Weakness, nausea, vomiting, jaundice of the skin and sclera, pruritus, multiple increase in serum transaminases and markers of cholestasis are revealed. Viral hepatitis and some hereditary liver diseases were excluded. The drug lesion of the liver was of a mixed nature: hepatocellular (cytotoxic) and cholestatic. Timely administration of therapy (detoxification, glucocorticosteroids, ursodeoxycholic acid (Ursosan) led to a regression of clinical symptoms of the disease and positive dynamics of laboratory indicators.

Keywords: hepatotoxicity, drug hepatitis, ibuprofen (nurofen), children, ursodeoxycholic acid, Ursosan

Контактная информация: Молочкова Оксана Вадимовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова; Москва, ДГКБ №9; 7(499)256-60-26; ci-journal@mail.ru

Molochkova Oksana — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University; Moscow, Russian Federation; 7 (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

Токсическое поражение печени в клинической практике встречается достаточно часто. Вредные вещества независимо от путей проникновения в организм (через пищеварительный тракт (рот-желудок-кровоток-печень); через дыхательную систему (нос-легкие-кровоток-печень); через кожу (кровоток-печень) поражают печень. Токсические вещества, попадая в кровь, оказывают на печеночные клетки прямое воздействие, нарушая их жизнедеятельность и функциональность, или нарушают кровообращение в печеночных сосудах, что приводит к дефициту кислорода в клетках и их гибели с дальнейшим нарушением печеночных функций.

К веществам, оказывающим гепатотоксическое действие, относятся:

— Лекарственные средства (особенно при принятии токсической (большой) дозы препарата, или при длительном приеме). При таких условиях токсическое поражение печени способны вызывать некоторые противовирусные

препараты (амантадин), сульфаниламидные, противотуберкулезные (тубазид, фтивазид), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (аспирин, парацетамол, ибупрофен и др.), противосудорожные (фенобарбитал и др.), а также др.;

— Промышленные яды (при попадании в организм через кожу или при дыхании больших доз возникает острое поражение печени с цитолизом и формированием жировых клеток, при длительной экспозиции малых доз развивается токсический хронический гепатит). К таким ядам относятся фосфор (имеется в фосфорных удобрениях, используется для обработки металлов), мышьяк (выделяется на металлургических предприятиях), пестициды (применяются в сельском хозяйстве), хлорированные углеводороды (элементы нефти), альдегиды (к примеру, ацетальдегид; применяются в промышленном хозяйстве в целях получения уксусной кислоты), фенолы (имеются в антисептиках, которые используются для дезинфекции), инсекти-

циды (применяются в сельском хозяйстве для уничтожения насекомых);

— Алкоголь. Постоянное употребление алкоголя (особенно в больших дозах) приводит к токсическому поражению печени, где алкоголь взаимодействует с ферментом алкогольдегидрогеназой, в результате чего происходит образование ацетальдегида, который считается довольно токсичным веществом. Под его действием осуществляется нарушение жирового обмена с накоплением жирных кислот и замещение клеток печени жировой тканью;

— Растительные яды (сорняковые яды: крестовик, горчак; яды грибов: поганка) обладают гепатотропным действием непосредственно на гепатоциты, нарушая их жизнедеятельность и замещая жировой тканью, приводя к развитию острого гепатита.

В МКБ-10 включены:

Токсическое поражение печени (K71)

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом

Холестаз с поражением гепатоцитов «Чистый» холестаз

K71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом

Печеночная недостаточность (острая) (хроническая), обусловленная лекарственными средствами

K71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита

K71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита

K71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита

K71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита

K71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках

K71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени

K71.8 Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени

K71.9 Токсическое поражение печени неуточненное.

В группе токсических поражений печени важное место принадлежит лекарственным гепатитам в связи с интенсивным внедрением в клиническую практику новых лекарственных средств.

Зарегистрировано около 1000 препаратов, способных вызвать поражение печени, и с каждым годом список их увеличивается, т.к. нет лекарства, которое бы не проходило через печень и не перерабатывалось в ней [1].

Поражения печени лекарственными препаратами относятся к числу серьезных заболеваний, следующих по частоте после вирусных гепатитов и алкогольной патологии печени. Среди пациентов, госпитализированных по поводу гепатита, лекарственная болезнь печени регистрируется с частотой, равной 0,7—1,4%, а среди больных гепатитом с синдромом желтухи — в 5% случаев [2]. В туберкулезном детском стационаре в 1970—90-е годы проблемой были вирусные гепатиты, а в настоящее время —

лекарственные поражения печени, которые встречаются у 67,5% больных.

Поэтому лекарственное повреждение следует всегда иметь в виду при установлении этиологии любого острого и хронического заболевания печени. Неблагоприятное воздействие медикаментов может быть связано с наличием у них токсического потенциала (прямое токсическое воздействие препарата и/или метаболитов с последующим исходом в некроз), или с идиосинক্রазией (с вероятностью развития индивидуальной непереносимости на препарат). При этом идиосинক্রазия может проявляться метаболическими или иммунологическими нарушениями. Лекарственное вещество, попадая в печень, запускает метаболические реакции с участием ферментных систем: сначала происходит окисление в гепатоцитах при участии микросомальных ферментов, монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и системы цитохрома Р450, расположенной в эндоплазматическом ретикулуме; затем — конъюгация образовавшихся метаболитов с различными эндогенными молекулами (глутатион, ацетат, сульфаты), в ходе данного процесса образуются водорастворимые вещества; наконец, образовавшиеся продукты выводятся с желчью и мочой.

Для гепатотоксических повреждений характерно нарушение билирубинового обмена и сосудистые нарушения (дилатация синусов, веноокклюзия). При морфологическом исследовании выявляется фокальный некроз гепатоцитов, жировая дистрофия, гранулематоз, мононуклеарноэозинофильная инфильтрация, холестаз и др. На молекулярном уровне происходит усиление перекисного окисления липидов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функций митохондрий, образование свободных радикалов, образование гаптенных, связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами, блокада транспортной РНК, связывание с мембранными рецепторами, нарушение гомеостаза кальция, разрушение клеточного цитоскелета.

Однако во многих случаях трудно установить истинную причину повреждения печени. Трудность диагностики лекарственных поражений обусловлена схожими их клинико-лабораторными проявлениями с различными заболеваниями печени другой этиологии, так, у больных выявляются слабость, кожный зуд, желтушность кожи и склер, повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Чтобы точно установить диагноз, необходима настороженность врача и тщательный сбор анамнеза (с уточнением всех принимаемых пациентом препаратов за последние несколько месяцев, так как гепатотоксическое действие некоторых из них может быть отсроченным). Для исключения другой патологии печени необходимо провести ряд дополнительных исследований, таких, как определение маркеров вирусных гепатитов, антинуклеарных, антимитохондриальных антител, антител к гладкой мускулатуре, железа крови, церулоплазмина, α 1-антитрипсина и др.

Таким образом, диагноз лекарственного гепатита устанавливается на основании совокупности данных — на-

Таблица 1. Риск возникновения гепатотоксического эффекта при применении НПВС, контролируемое когортное исследование, (лабораторные критерии гепатотоксичности $\geq 2N$) [G. Traversa et al., 2003]

Препарат	Число случаев гепатотоксичности (на 100 тыс. пациентов в год), (ДИ 95%)	Относительный риск гепатотоксичности, (ДИ 95%)
Ибупрофен	44,6 (5,4–160)	3,0 (0,7–12,4)
Нимесулид	33,1 (18,9–53,8)	2,2 (1,3–3,0)
Диклофенак	22,4 (9,7–44,1)	1,5 (0,7–3,2)
Целекоксиб	15,1 (0,4–84,2)	1,0 (0,1–7,3)
Пироксикам	13,6 (4,9–46,4)	1,2 (0,4–3,4)
Напроксен	12,8 (0,3–71,1)	0,9 (0,1–6,2)

личия связи между приемом лекарства и появлением клинико-лабораторных признаков, внепеченочных проявлений лекарственной гиперчувствительности при исключении других причин поражения печени, по-возможности, результатов гистологического исследования [3].

Считается, что наиболее гепатотоксическим потенциалом обладают лекарственные препараты, интенсивно (> 60%) метаболизирующиеся в печени; к таковым в том числе относятся нестероидные противовоспалительные средства [4].

В мировой клинической практике 70-х годов прошлого века, начиная с США, стал применяться ибупрофен (нурофен), относящийся к группе НПВС. Ибупрофен (Ibuprofenum), химическое название (RS)-2-(4-(2-Метилпропил)фенил)пропановая кислота, производное пропионовой кислоты, оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие за счет избирательной блокады обеих форм фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Оказывает ингибирующее влияние на синтез простагландинов (P_g). Подвергается пресистемному и постсистемному метаболизму в печени, главным образом путем гидроксилирования и карбоксилирования изобутиловой группы. После абсорбции около 60 % фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9 [5].

Эффективность и безопасность применения ибупрофена (нурофена) показана и отечественными клиницистами при использовании препарата по поводу лихорадки, воспалений и болевого синдрома [6].

Однако постепенно на фоне многолетнего широкого применения НПВС в различных странах стали появляться сообщения о поражениях печени, обусловленных НПВС, в том числе ибупрофеном [7–14].

N. O’Connor et al. (2003) на основании изучения эпидемиологических аспектов гепатотоксичности нестероидных препаратов сделали вывод о том, что почти все современные НПВС качественно обладают гепатотоксичностью, количественно выраженной в большей или меньшей степени [8]. G. Traversa et al. (2003) провели контролируемое когортное исследование риска возникновения ге-

патотоксического эффекта при применении некоторых НПВС (табл. 1) [9].

Выявленные нежелательные побочные эффекты терапии НПВС с развитием гепатотоксичности, приведшей в некоторых случаях к гибели пациентов или необходимости трансплантации печени, послужили причиной запрещения беноксапрофена, дроксикама, бромфенака, пирпрофена, фенклофенака и в ряде государств нимесулида для применения в клинической практике [10–13].

R. Bort et al. (1999) обобщили экспериментальные данные повреждения гепатоцита НПВС. Основной мишенью НПВС являются митохондрии. В процессе метаболизма НПВС цитохромом P450 образуются производные НПВС, которые влияя на перенос электронов в дыхательной цепи, приводят к нарушению окислительного фосфорилирования, синтеза АТФ и энергетическому дефициту в клетке. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и микросомальное окисление некоторых НПВС (например, напроксена) приводят к активации свободно-радикального окисления, перекисному окислению липидов мембран, НАДФ и тиоловых групп белков, вызывая дезорганизацию мембран, гибель гепатоцитов и клеток желчных протоков [14].

Приведенное далее клиническое наблюдение служит примером диагностического поиска и успешного лечения семейного случая лекарственного поражения печени на фоне приема ибупрофена.

Мы располагаем наблюдением за двумя пациентками — родными сестрами, у которых был диагностирован острый гепатит, вызванный приемом ибупрофена (нурофена). Пациентки А. Я., 9,5 лет и С. Я., 4,5 лет, поступили в клинику практически одновременно 19.04.14 и 20.04.14 с диагнозом «Вирусный гепатит?».

Старшая сестра А., 9,5 лет, родилась от 2-й беременности доношенной, у девочки отмечалась после рождения умеренная конъюгационная желтуха. Домой выписана на 6-й день жизни. Развитие ребенка было нормальным. В возрасте 3 мес. жизни у девочки диагностирован атопический дерматит, проявившийся после приема сока цитрусовых. На 2-м году жизни на фоне острых респираторных инфекций отмечались повторные приступы удушья (ставился диагноз бронхиальная астма?), наблюдалась у

Таблица 2. Биохимические результаты исследования пациенток

Показатели	Пациентка, 9,5 лет	Пациентка 4,5 лет	Норма
	Значения		
АлАТ	723	516	до 45 ЕД/л
АсАТ	2276	1481	до 37 ЕД/л
Билирубин общ./конъюг.	388/294,6	216/182	8,6—20,5/4,0 мкмоль/л
Холестерин	9,6	12,46	до 5,2 ммоль/л
ГГТ	119	80	до 64 ЕД/л
ЛДГ	378	439	150— 450 ЕД/л
ЩФ	651	811	до 600 ЕД/л
Амилаза	195	—	0—80 ЕД/л
Мочевина	3,4	4,6	3,3—8,3 ммоль/л
Креатинин	46,4	29,6	34—110 мкмоль/л
Общ. белок	67,1	62,6	65—85 г/л
Альбумины/γ-глобулины	66,7/18,3	66,8/16,8	56—66%/12—19%
α1-антитрипсин	1,06	1,23	0,09—2 г/л
Церулоплазмин	0,48	0,45	0,2—0,6 г/л
Медь	5,06	3,42	13—21 мкмоль/л

аллерголога. В этом же возрасте дважды находилась на лечении в стационаре по поводу пневмонии. Привита против гепатита В, получила вакцину АКДС, против полиомиелита, кори, краснухи и паротита. С 6 лет и по настоящее время редко болела острыми респираторными инфекциями, лечилась дома, получала нурофен в жидком виде в течение 3—4 дней до стихания катаральных явлений. С учета у аллерголога снята в 6 лет.

В первых числах апреля 2014 имела контакт с дядей, больным острой респираторной инфекцией (ОРИ). С 10.04.2014 у девочки появились насморк, кашель. Повысилась температура тела до 38,2°С. Как и раньше, больная принимала нурофен, суспензию для приема внутрь в дозе 10 мл (200 мг) 4 раза в день в течение 4-х дней, 800 мг в сутки (суммарная доза 3,2 г). На 3-й день от начала острого респираторного заболевания у девочки улучшилось самочувствие, нормализовалась температура тела, значительно уменьшились катаральные явления со стороны рото- и носоглотки. Однако 14.04 у ребенка возникла повторная рвота, особенно после приема пищи, был однократно жидкий стул, появилась резкая слабость. Температура тела не повышалась. Был назначен Анаферон детский 16 и 17.04 по 1 табл. 3 раза в день. На фоне плохого самочувствия 18.04 у девочки были отмечены наличие темной мочи и появление желтушности кожи и склер. Как было установлено, в семье и в окружении больных гепатитом не было (дядя был здоров после перенесенной респираторной инфекции). Девочка направлена в клинику с диагнозом: вирусный гепатит, ОРВИ?

При поступлении состояние больной средней тяжести, вялая. Питания пониженного, покашливает, температура тела нормальная. Умеренная иктеричность склер и кожи, слабый зуд кожи. Периферические лимфузлы не увеличены. Отмечалась слабая гиперемия небных миндалин и дужек. Язык обложен беловатым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот безболезненный, мягкий; печень чувствительная при пальпации, выступает из подреберья на 3 см, плотноватая, селезенка — у реберного края. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Моча темная, кал обесцвеченный, оформленный. В следующие 2 дня желтуха нарастала до интенсивной, была однократная рвота. Печень увеличилась в размерах, была болезненной при пальпации, плотноватой и выступала на 5 см ниже реберного края; селезенка выступала на 0,5 см. В биохимическом анализе крови отмечались гиперферментемия: АлАТ — 723 ЕД/л, АсАТ — 2276 ЕД/л, гипербилирубинемия: общий билирубин 388 мкмоль/л, конъюгированный — 294,6 мкмоль/л, холестерин 9,6 ммоль/л, ГГТ — 119 ЕД/л, ЛДГ — 378 ЕД/л, щелочная фосфатаза 651 ЕД/л, амилаза — 195 ЕД/л, мочевина — 3,4 ммоль/л, креатинин — 46,4 мкмоль/л, общий белок 67,1 г/л, белковые фракции: альбумин 66,7%, альфа-1-глобулин — 2,7%, альфа-2-глобулин — 6,7%, бета-1-глобулин — 2,8%, бета-2-глобулин — 2,8%, гамма-глобулин — 18,3% (табл. 2). Общий анализ мочи: глюкозы нет, белок — 1,25 г/л, плотность 1019, билирубин и уробилин положительные; эритроциты — 1,26 в п/зр,

лейкоциты — 1,9 в п/зр. Общий анализ крови: Эр. — 4,89 млн/мкл, Нб — 140 г/л, лейкоциты — 3,7 тыс/мкл, тромб. — 137 тыс/мкл, п/я — 2%, с/я — 43%, эоз — 3%, лимф — 41%, моноц — 11%, СОЭ — 46 мм/ч.

Результаты серологического исследования на маркеры вирусных гепатитов: ИФА — HBsAg отриц., анти-HCV отриц., анти-HAV IgM отриц.; ПЦР — РНК HGV, РНК HEV не обнаружены.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости 21.04.2014: Размеры печени увеличены, экзогенность органа не изменена, сосудистый рисунок паренхимы диффузно усилен. Стенки желчного пузыря утолщены до 8 мм, двухконтурные; внепеченочные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа обычной формы, контуры ровные, размеры в пределах нормы, экзогенность паренхимы не изменена. Селезенка в типичном месте, контуры органа ровные. Эхогенность не нарушена. Мочевой пузырь без особенностей. Заключение: гепатомегалия, утолщение стенок желчного пузыря.

На основании клинико-биохимических данных и с учетом отрицательных результатов серологических исследований на вирусные гепатиты было сделано предположение о возможной герпетической этиологии гепатита; необходимо было исключать наследственные заболевания печени: дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона-Коновалова, тирозинемия, иные вирусные и бактериальные поражения печени, а также аутоиммунный гепатит. В соответствии с намеченной программой были проведены дополнительные исследования.

Получены следующие результаты: анти-CMV IgM отриц., EBV-VCA IgG положит. (что расценено как перенесенная ЭБВ-инфекция), EBV-VCA IgM отрицат., EBV-EA IgG отриц., анти-HSV (1, 2) IgM отриц., анти-TOXO IgM/IgG отрицат. Результаты ПЦР: ДНК парвовируса В19, ДНК вируса герпеса человека VI типа, ДНК токсоплазмы, ДНК *Listeria monocytogenes* — не выявлены. Также в РПГА не выявлены антитела к иерсиниям; не найдены аутоантитела: к ядерным антигенам, антитела к микросомальной фракции печени и почек, к антигенам митохондрий. Анализ на тирозинемия отрицательный.

В сыворотке крови: уровень альфа-1-антитрипсина 1,06 г/л, церулоплазмина — 0,48 г/л, медь — 5,06 мкмоль/л (табл. 2). Иммуноглобулины сыворотки крови: IgA — 1,43 г/л (норма 0,8—0,9 г/л), IgM — 1,02 г/л (норма 0,8—1,9 г/л), IgG — 11,57 г/л (норма 6,2—11,6 г/л).

Таким образом, был поставлен диагноз: гепатит с холестатическим компонентом, тяжелая форма.

По результатам лабораторных исследований не удалось выявить какую-либо вирусную, аутоиммунную этиологию гепатита, а также наследственное заболевание печени.

Младшая сестра С., 4,5 лет поступила в клинику тогда же 20.04.2014. Ребенок от 5 беременности и 3-х срочных родов; вес при рождении 3610 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 7/8. Отмечалась конъюгационная желтуха I ст. Выписана домой на 9-й день жизни. На 10-й

день жизни у новорожденной отмечался подъем температуры тела до 39,5°C, госпитализирована в стационар, выписана через 5 дней с диагнозом: ОРИ, дисбактериоз кишечника субкомпенсированный, затянувшаяся конъюгационная гипербилирубинемия. Девочка росла беспокойной, спала днем, ночью бодрствовала. В массе прибавляла удовлетворительно, развивалась по возрасту. В 11 мес. у девочки вновь отмечался подъем температуры тела до 39°C, отмечен зеленый стул и отчетливая иктеричность склер и кожи. Была госпитализирована в стационар по месту жительства. Состояние ребенка было расценено как тяжелое. В клинич. ан. крови отмечалось резкое до 90 г/л падение гемоглобина, лейкоцитоз — 14,5 тыс/мкл. В биохимич. ан. крови: АлАТ — 151 Ед/л, АсАТ — 586 Ед/л, общ. билирубин 136 мкмоль/л, конъюгированный — 55 мкмоль/л, неконъюгированный — 81 мкмоль/л, общ. белок — 58 г/л. Серологические исследования: найдены антитела класса IgG к антигенам наружной оболочки и ядра вируса Эпштейна-Барр; анти-CMV-IgM отрицат., обнаружены антитела класса IgG к хламидиям, лямблиям. Результаты РНГА на антитела к иерсиниям отрицат., ферритин в крови 27,8 нг/мл. Из кала выделен *Proteus mirabilis*. Через 2 недели лечения в стационаре девочка выписана домой. Диагноз при выписке: микроцитарная гипохромная анемия вторичная средней степени тяжести (белковожелезодефицитная). Реактивный тромбоцитоз. Персистирующая вирусно-бактериальная инфекция. Инфекция мочевыводящих путей. Дисплазия сердца: открытое овальное окно.

В возрасте 3,5 лет вместе с семьей переехала в Москву. Детское дошкольное учреждение не посещала, отмечались периодические жалобы на боли в животе. Мама давала ребенку ферментные препараты, пробиотики. Наблюдалась неврологом (росла беспокойной), в последние 3 мес. до заболевания получала пантокальцин, нейромультивит, аминалон. Привита против гепатита В, полиомиелита, получила вакцинацию АКДС, против кори, краснухи и паротита.

В первых числах апреля 2014 г. вместе со старшей сестрой А. контактировала с дядей, болевшим ОРИ. У девочки 11.04 повысилась температура тела до 38,3°, появились насморк и кашель. Был назначен нурофен по 5 мл (100 мг) 4 раза в день, 400 мг/сут, который пациентка принимала с 11.04 до 15.04, т.е. в течение 5 дней (суммарная доза 2 г). На этом фоне температура нормализовалась, катаральные явления значительно уменьшились. Однако 18.04 состояние девочки резко ухудшилось: появилась повторная рвота, жаловалась на боли в животе, отказывалась от еды. На следующий день вновь отмечалась рвота, жалобы на боли в животе. Мать заметила желтуху склер и кожи и появление темной мочи. Госпитализирована в клинику в то же отделение, где находилась старшая сестра. Диагноз при поступлении: гепатит, остаточные явления ОРЗ.

В отделении состояние больной расценено как среднетяжелое. В сознании, вялая, подкашливает. Выраженная иктеричность склер и кожи. Периферические узлы не

увеличены. В легких дыхание жестковатое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Слизистая полости рта суховатая, язык обложен беловатым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень уплотнена, чувствительная при пальпации, значительно увеличена в размерах и выступает из подреберья на 5 см. Симптом Ортнера положительный. Моча темная. В биохимическом анализе крови: АлАТ — 516 ЕД/л, АсАТ — 1481 ЕД/л, гипербилирубинемия: общий билирубин 216 мкмоль/л, конъюгированный — 182 мкмоль/л, неконъюгированный — 34 мкмоль/л, холестерин 12,46 ммоль/л, ГПТ — 80 ЕД/л, ЛДГ — 439 ЕД/л, щелочная фосфатаза 811 ЕД/л, глюкоза — 2,9 ммоль/л, мочевины — 4,6 ммоль/л, креатинин — 29,6 мкмоль/л, железо 17,6 мкмоль/л (норма 4,5–27,9 мкмоль/л), СРБ 10,4 мг/л (норма 0,1–8,2 мг/л), общий белок 62,6 г/л, белковые фракции: альбумин 66,8%, альфа-1-глобулин — 3,6%, альфа-2-глобулин — 7,9%, бета-1-глобулин — 2,8%, бета-2-глобулин — 2,1%, гамма-глобулин — 16,8% (табл. 2). IgA — 1,29 г/л, IgM — 1,33 г/л, IgG — 13,4 г/л. Общий анализ мочи: глюкоза отриц., белок — 0,189 г/л, плотность 1016, билирубин и уробилин положительные; эритроциты — 1,16 в п/зр, лейкоциты — 0,1 в п/зр. Общий анализ крови: Эр. — 3,7 млн/мкл, Hb — 118 г/л, лейкоциты — 5,8 тыс/мкл, тромб. — 197 тыс/мкл, п/я — 5%, с/я — 30%, эоз — 1%, лимф — 52%, моноц — 13%, СОЭ — 65 мм/ч.

Серологические маркеры вирусных гепатитов: ИФА — HBsAg отриц., анти-HCV отриц., анти-HAV IgM отриц.; ПЦР — РНК HGV, РНК HEV не выявлены.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: размеры печени увеличены, экзогенность органа не изменена. Стенки желчного пузыря резко утолщены, имеются множественные перегибы. Экзогенность паренхимы поджелудочной железы повышена, структура диффузно неоднородна, увеличены размеры селезенки.

Рентген легких: легочный рисунок обогащен во внутренних отделах с обеих сторон за счет сосудистого компонента.

С учетом отрицательных результатов на вирусы гепатитов были выполнены дополнительные исследования.

Результаты: анти-CMV IgM отриц., EBV-VCA IgG — положит. (перенесенная ЭВВ-инфекция), EBV-VCA IgM отрицат., EBV-EA IgG отриц., анти-HSV (1, 2) IgM отриц., анти-TOXO IgM/IgG отрицат., антитела к хламидиям (трахоматис, пневмония) не обнаружены. Результаты ПЦР: ДНК парвовируса В19, ДНК вируса герпеса человека VI типа, ДНК *Listeria monocytogenes* — не обнаружены. Не найдены аутоантитела: к ядерным антигенам, антитела к микросомальной фракции печени и почек, к антигенам митохондрий. Анализ на тирозинемии отрицательный. В сыворотке крови: уровень альфа-1-антитрипсина — 1,23 г/л, церулоплазмينا — 0,45 г/л, концентрация меди — 3,42 мкмоль/л (табл. 2).

Таким образом, результаты исследований документировали отсутствие вирусных гепатитов и некоторых наследственных заболеваний печени у данных пациенток. Было совершенно ясно, что гепатит развился на фоне от-

четливой реконвалесценции после острой респираторной инфекции. Не прослеживалась цикличность событий, характерная для вирусных гепатитов. Заболевание манифестировало резким ухудшением состояния сестер, сопровождавшимся появлением желтухи, быстро набравшей максимума за 2–3 дня. Необходимо было искать фактор(ы), который(е) после благополучного завершения респираторной инфекции привел(и) к возникновению нового заболевания, но уже с поражением печени. Этим фактором вполне обоснованно можно было считать лекарственный препарат нурофен (ибупрофен), который сестры получали по поводу респираторной инфекции в течение 4–5 дней. Старшая сестра А. получала ежедневно 800 мг нурофена в растворе, что составляло 32 мг/кг массы тела (вес девочки 25 кг). Младшая сестра С. принимала ежедневно 400 мг препарата, что составляло 25 мг/кг массы тела (вес девочки 16 кг). В инструкции к препарату нурофен, суспензия для приема внутрь, максимальная суточная доза обозначена для детей весом более 20 кг — не более 30 мг/кг, кроме того указано, что кратность применения препарата не более 3-х раз в сутки и длительность — не более 3-х дней [5]. В обоих случаях был четырехкратный прием лекарства и длительность приема 4 и 5 дней. Суточная доза превышала максимальную рекомендуемую (30 мг/кг) в случае старшей сестры и составила 32 мг/кг. В случае младшей сестры суточная доза была 25 мг/кг (400 мг/сут), но в инструкции указано, что для детей весом до 16 кг максимальная суточная доза 300 мг (т.е. 18,75 мг/кг). Поэтому логичным было посчитать, что острое развитие гепатита у пациенток с отягощенным анамнезом (у старшей сестры — аллергический, у младшей — патология со стороны ЖКТ, нервной и ССС) обусловлено нурофеном, полученным ими в повышенных дозах. С учетом этого был поставлен клинический диагноз: токсический холестатический гепатит, вызванный нурофеном (ибупрофеном), тяжелая форма.

Заболевание протекало весьма тяжело у обеих сестер. В течение недели после поступления в клинику девочки оставались вялыми, жаловались на боли в области печени, плохо ели; отмечались позывы на рвоту. Наблюдалась интенсивная желтуха с зеленоватым оттенком, сопровождавшаяся зудом кожи. Температура тела была нормальной. Печень (и правая и левая доли) болезненная, значительно увеличена — выступала на 5 см из подреберья, селезенка пальпировалась на 0,5–1,0 см ниже реберного края, болезненная. Моча темная, стул ахоличный. В биохимических анализах крови отмечалась гиперферментемия — многократное увеличение активности АлАТ и АсАТ (в 35–50 раз), при этом уровень АсАТ в 3 раза превышал уровень АлАТ. Синдром холестаза проявлялся высоким содержанием билирубина, главным образом, конъюгированной фракции, повышением концентрации ГПТ, холестерина, щелочной фосфатазы.

Обеим пациенткам была назначена дезинтоксикационная терапия с в/в введением глюкозосолевых растворов (№12), волювена (№7), 5% раствора альбумина (№3), адemetионина 400 мг в/в капельно (№5), предни-

золон 25—10 мг в каплеунице, гордокса 10 000 ЕД (№3); перорально — энтеросгель по 10 мг 2 раза в день. Кроме того, был назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) — Урсосан® (Ursosan) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехия, регистрационный номер П NO16302/01, по 1 капс. (250 мг) на ночь в дозе 10—15 мг/кг.

Урсодезоксихолевая кислота оказывает защитное действие на мембраны клеток печени, препятствуя их разрушению практически любыми повреждающими факторами, защищая от жирового, алкогольного и токсического повреждения, в том числе и от лекарственного. Также Урсосан предохраняет желчевыводящие пути и протоки от действия токсичных желчных кислот.

Эффективность применения УДХК (и Урсосана в частности) подтверждена многочисленными исследованиями при различных заболеваниях печени. В нашем случае назначение Урсосана было целесообразным за счет многогранного его патогенетического воздействия на описанные выше механизмы повреждения печени. Так, урсодезоксихолевая кислота оказывает гепатопротективное действие, встраиваясь в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, улучшая её текучесть, восстанавливая структуру клеток, защищая их от действия ксенобиотиков. Цитопротекторное действие заключается в уменьшении всасываемости токсичных желчных кислот, поступлении их в печень, предотвращении дисфункции митохондрий, выхода цитохрома С из мембран в цитозоль клеток. Антихолестатический эффект обеспечивается вытеснением пула токсичных желчных кислот, снижении концентрации гидрофобных желчных кислот, усилении выведения гидрофобных желчных кислот в кишечнике. В нашем наблюдении в результате этого действия Урсосана у обеих сестер уменьшился кожный зуд. Урсосан также обладает антиоксидантным действием, активирует глутатионвосстанавливающие ферменты, нейтрализуя свободные радикалы, а также антифибротическим, уменьшая дегенерацию гепатоцитов и пролиферацию холангиоцитов, снижая выраженность инфильтрации и воспаления печёночной ткани, замедляет фиброгенез, что имеет прогностическое значение. Иммуномодулирующее воздействие УДХК обусловлено снижением синтеза иммунокомпетентного IgM, экспрессии антигенов на гепатоцитах и холангиоцитах (что предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов), продукции аутоантител, способствуя снижению иммунопатологических реакций. Важное значение имеет антиапоптотический эффект — Урсосан регулирует активность протеинов апоптозного клеточного цикла, в исследованиях на изолированных гепатоцитах показано, что УДХК предохраняет митохондрии от повреждения, снижает окислительный стресс и подавляет токсининдуцированный апоптоз [15, 16].

В нашем наблюдении под влиянием комплексной терапии на 3-й неделе от начала гепатита отмечалась положительная обратная динамика: состояние сестер улучшилось, появился аппетит, прекратились жалобы на слабость и боли в животе, значительно уменьшилась желтуха и кожный зуд. Однако сохранялась увеличенная печень

(+3 см из подреберья). Одновременно наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей. В биохимических анализах крови снизился уровень повышенных АлАТ и АсАТ и билирубина. С учетом неуклонной позитивной динамики клинико-лабораторных данных было решено выписать сестер домой с последующим катamnестическим наблюдением. Заключительный диагноз: токсический холестатический гепатит, вызванный ибупрофеном (нурофеном), тяжелая форма.

Вероятно, у данных больных с гепатитом, обусловленным ибупрофеном (нурофеном), реализовались патогенетические механизмы токсического повреждения печени, описанные выше. Имел место смешанный тип поражения печени: гепатоцеллюлярный (цитотоксический) и холестатический. Возможна и аллергическая реакция (гиперчувствительность замедленного типа) [17], в ее пользу свидетельствует отягощенный аллергический анамнез у старшей сестры, повышенная СОЭ. Ибупрофен — это препарат с высоким печеночным клиренсом, т.е. интенсивно метаболизирующийся в печени, и поэтому обладающий наибольшим гепатотоксическим потенциалом [4]. Подчеркивается, что токсическое действие ибупрофена чаще всего реализуется при употреблении препарата в повышенных дозах [18], что наблюдалось и в нашем случае.

Указывается, что у индивидуумов с повышенной чувствительностью к ибупрофену на прием данного препарата может возникнуть идиосинкратическая реакция в виде гиперчувствительности с триадой симптомов в виде лихорадки, сыпи и вовлечения внутренних органов [19]. Этот синдром, по мнению авторов, обусловлен взаимодействием инициированных метаболических и иммунологических факторов (Т-клеток и цитокинов).

Относительно прогноза течения и исходов ибупрофенового гепатита клиницисты высказываются осторожно. Указывается на длительный — до 7 мес. и более — период разрешения данного гепатита [20, 21], а также возможность формирования цирроза печени в исходе такового.

Наблюдаемые нами дети выписаны с обязательным катamnестическим наблюдением.

Заключение

Среди токсических поражений печени важное место принадлежит лекарственным гепатитам. Гепатотоксическое воздействие лекарств может быть связано с наличием у них токсического потенциала или с идиосинкразией к ним. Лекарственные гепатиты способны вызывать противовирусные препараты, сульфаниламидные, противотуберкулезные, противосудорожные, нестероидные противовоспалительные средства, в том числе и ибупрофен.

Приведен семейный случай развития у родных сестер 9,5 и 4,5 лет жизни острого лекарственного гепатита, вызванного ибупрофеном (нурофеном) в суточной дозе 32 мг/кг (суммарной 3,2 г) и 25 мг/кг (суммарной 2 г) соответственно. Гепатит развился на фоне реконвалесценции после острой респираторной инфекции. Выявле-

УРСОСАН

БОЛЬШЕ ЧЕМ
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – эталонный препарат УДХК в России*

Большинство российских исследований УДХК выполнено именно на препарате Урсосан.

Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование «РАКУРС»

** GfK, ноябрь 2016

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ны типичные для гепатита клинико-лабораторные симптомы: слабость, тошнота, рвота, желтушность кожи и склер, кожный зуд, многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Продемонстрирован диагностический поиск, так, были исключены вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит и некоторые наследственные заболевания печени. Был диагностирован лекарственный холестатический гепатит в тяжелой форме, развившийся в результате дозозависимой цитотоксичности с гепаоцеллюлярным и холестатическим поражением печени. Своевременное назначение комплексной терапии, включающей дезинтоксикацию, глюкокортикостероиды, урсодезоксихолевую кислоту (Урсосан) привело к регрессу клинических симптомов заболевания положительной динамике лабораторных показателей.

Урсосан воздействует практически на все звенья патогенеза токсического/лекарственного поражения печени, нормализует физиологическое функционирование гепаоцитов, холангиоцитов, биохимические показатели крови, восстанавливает гистологическую структуру печени и функции гепаобилиарной системы в целом.

Необходимо дальнейшее динамическое катамнестическое наблюдение за нашими пациентками, включая мониторинг лабораторных показателей.

Данное клиническое наблюдение представляет интерес, так как в настоящее время возникновение токсического гепатита как реакции на прием лекарственных препаратов уже не редкость. Ожидать развития таких осложнений приходится и при лечении часто применяемыми и кажущимися безобидными препаратами. Учитывая приведенные нами данные литературы и собственное клиническое наблюдение, необходимо подчеркнуть, что при широком применении ибупрофена следует с аккуратностью относиться к дозировке такового, не допуская ее превышения. Кроме того, нужно помнить и о возможности идиосинкратической реакции на прием ибупрофена при повышенной чувствительности к нему. Также для избежания возникновения тяжелых поражений печени при назначении любых лекарственных препаратов необходимо учитывать возраст больного, сопутствующие заболевания, аллергические реакции в анамнезе.

Литература/References:

1. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // *Consilium medicum*. 2006; 8(7):5–6. Shulpekova Yu.O. [Medicinal lesions of the liver] // *Consilium Medicum*. 2006; 8 (7): 5–6. (In Russ.)
2. Aithal P.G., Day C.P. [The natural history of histologically proved drug induced liver disease] // *Gut*. 1999; 44: 731–735.
3. Navarro V.J., Senior J.R. [Drug-Related Hepatotoxicity] // *N Engl J Med*. 2006; 354: 731–9.
4. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н., Татаринов П.А. Лекарственные болезни печени // *Педиатрия*. 2012; 91(4): 126–131. Postnikov S.S., Gratsianska A.N., Kostyleva M.N., Tatarinov P.A. [Drug-induced diseases of the liver] // *Pediatrics*. 2012; 91(4): 126–131. (In Russ.)
5. Инструкция к препарату Нурофен для детей. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_9583.htm

The Instruction on Nurofen for children. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_9583.htm (In Russ.)

6. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Мазанкова Л.Н., Харитонов Л.А. Эффективность и безопасность применения препарата Нурофен для детей // *Детский доктор*. 2001; 2: 23–25. Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Mazankova L.N., Kharitonova L.A. [Efficacy and safety of Nurofen for children] // *Children's Doctor*. 2001; 2: 23–25. (In Russ.)
7. Евсеев М.А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные точки пересечения // *PMЖ*. 2007; 26: 20–29. Evseev M.A. [Hepato- and gastrototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: possible points of intersection] // *Russian Medical Journal*. 2007; 26: 20–29. (In Russ.)
8. O'Connor N., Dargan P.I., Jones A.L. [Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs] // *Q J Med*, 2003; 96: 787–791.
9. Traversa G., Bianchi C., DaCas R. [Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs] // *BMJ*, 2003; 327: 18–22.
10. Borel I., Hedelius F., Baumgartner C. et al. [Severe acute hepatitis associated with ibuprofen treatment] // *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2001; 25(4): 430–432.
11. Rodriguez-Gonzalez F.J., Montero J.L., Puente J. et al. [Orthotopic liver transplantation after subacute liver failure induced by therapeutic doses of ibuprofen] // *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2476–7.
12. Merlani G., Fox M., Oehen H.P., Cathomas G., Renner E.L., Fattinger K., Schneeman M., Kullak-Ublick G.A. [Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide] // *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57: 321–6.
13. Mc Cormick P.A., Kennedy F., Curry M. [COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure] // *Lancet*, 1999; 353: 40–1.
14. Bort R., Ponsoda X., Jover R., et al. [Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity] // *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 288: 65–72.
15. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Никитина Т.С., Дрондина А.К., Ананьева Н.П., Иванчатенко Г.Н., Загузова Л.И., Федосеев М.А. Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосана) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов (Информационное письмо). — М.: Федеральное государственное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Рекламно-издательская группа «МегаПро», 2006. www.megapro.ru Reisis A.R., Matanina N.V., Nikitina T.S., Drondina A.K., Ananyeva N.P., Ivanchatenko G.N., Zaguzova L.I., Fedoseev M.A. [The use of drugs ursodeoxycholic acid (ursosana) in the treatment of acute and chronic viral hepatitis] (Information mail). — M: Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor», Advertising and Publishing Group «MegaPro», 2006. www.megapro.ru (In Russ.)
16. Учайкин В.Ф., Молочкова О.В., Писарев А.Г., Чередниченко Т.В., Чаплыгина Г.В. Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах // *Детские инфекции*. 2014; 13(3): 51–54. Uchaykin V.F., Molochkova O.V., Pisarev A.G., Cherednichenko T.V., Chaplygina G.V. [Cholestasis in acute and chronic viral hepatitis] // *Children's Infections*. 2014; 13(3): 51–54. (In Russ.)
17. Navau R.M., Neuman M.G. [Ibuprofen-induced hypersensitivity syndrome] // *Transl. Res*. 2010; 155(6): 275–293.
18. Bennett W.E., Turmelle Y.P., Shepherd R.W. [Ibuprofen-induced liver injury in an adolescent athlete] // *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2009; 48(1): 84–86.
19. Navau R.M., Neuman M.G. [Ibuprofen-induced hypersensitivity syndrome] // *Transl. Res*. 2010; 155(6): 275–293.
20. Toghian M., Tran T.A., Mengel A et al. [Acute vanishing bile duct syndrome after ibuprofen therapy in a child] // *J. Pediatr*. 2004; 145(2): 273–276.

21. Elkrif L., Chryssostalis A., Moachon L. et al. [Severe cholestatic hepatitis associated with Stevens-Johnson syndrome after taking

ibuprofen] // *Gastroenterol. Clinic. Biol.* 2007; 31(11): 1043–1045.

Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей

В. В. ШКАРИН, А. В. СЕРГЕЕВА

ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ

Представлен обзор публикаций по проблеме сочетанных респираторных инфекций среди детского населения. В группе часто болеющих детей в 51,7% регистрируются вирусно-бактериальные ассоциации. Более, чем у половины больных выявляется герпесвирусная инфекция в различных сочетаниях. Наличие сочетанной ОРВИ среди детей в группе от 2 до 6 лет отмечено в 44,2% случаев, среди которой, помимо вирусов гриппа, РС-, адено- и др., важную роль играют метапневмо- и бокавирусы.

Показано усиление тяжести ОРВИ при сочетанном инфицировании, а также на фоне хламидийной и микоплазменной инфекции. Отмечено более длительное и тяжелое течение коклюша при сочетании с респираторными вирусами.

Выявленные факты частоты распространения сочетанных респираторных инфекций у детей, тяжесть и длительность их течения с развитием различных осложнений и формированием хронической патологии диктуют необходимость совершенствования диагностики и тактики лечения данных форм инфекций.

Ключевые слова: сочетанные инфекции, острые респираторные заболевания, острые респираторные вирусные инфекции, часто болеющие дети

Epidemiological and Clinical Features of Combined Respiratory Infections in Children

V. V. Shkarin, A. V. Sergeeva

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Presents a review of publications on the problem of combined respiratory infections among children. Viral-bacterial associations are registered in a group of often ill children in 51.7%. More than half of the patients have herpesvirus infection in various combinations. The presence of a combined acute respiratory viral infection among children in the group from 2 to 6 years was noted in 44.2% of cases, among which, in addition to influenza viruses, RS-, adeno-, etc., metapneumovirus and bocavirus plays an important role.

The increase in severity of acute respiratory viral infection with combined infection, with chlamydia and mycoplasma infection is shown. A longer and more severe course of whooping cough was observed when combined with respiratory viruses.

The revealed facts of frequency of distribution of combined respiratory infections in children, the severity and duration of their course with the development of various complications and the formation of chronic pathology dictate the need to improve diagnosis and treatment tactics of these forms of infections.

Keywords: co-infections, acute respiratory diseases, acute respiratory viral infections, often ill children

Контактная информация: Сергеева Анжелика Вячеславовна — к.м.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии, заведующий проблемной научной лабораторией ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины НижГМА; 7(831) 436-94-81; sergeeva-av2013@yandex.ru
Sergeeva Anzhelika — PhD, Senior lecturer of the Department of Epidemiology, Head of problematic scientific laboratory PCR-studies of Scientific Research Institute of Preventive Medicine of Nizhny Novgorod State Medical Academy; Russian Federation; 7(831) 436-94-81; sergeeva-av2013@yandex.ru

УДК 616.921.5-08

Проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) являются одной из актуальных во всем мире. Научный интерес к данной проблеме и ее социально-экономическая значимость обусловлены повсеместным распространением ОРЗ, высоким уровнем заболеваемости и риском развития серьезных осложнений, активным вовлечением в эпидемический процесс детского населения, а также наибольшим экономическим ущербом в структуре всей инфекционной заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируют до 10 млрд случаев острых респираторных заболеваний, в России — от 27,3 до 41,2 млн. Среди всех случаев заболеваний в детском младшем возрасте доля ОРЗ составляет 65% [1, 2]. По данным ВОЗ, у ребенка первого года жизни возникает от 2 до 12 эпизодов ОРЗ, у дошкольника — до 6 раз и каждый школьник болеет 4–5 раз в год. От ОРЗ и их осложнений ежегодно умирает около 4 млн детей в возрасте до 5 лет, причем доля детей до 1 года среди них составляет более 66%.

В 75% случаев причиной детской смертности от ОРЗ является пневмония [3, 4].

Под термином «острые респираторные заболевания» в настоящее время понимают группу этиологически разнородных инфекций, но со сходными эпидемиологическими, патогенетическими и клиническими характеристиками. Общность путей и факторов передачи острых респираторных инфекций повышает риск распространения и одновременного заражения несколькими возбудителями. Первичная тропность к клеткам дыхательной системы, присущая всем респираторным инфекциям, определяет поражение слизистой оболочки респираторного тракта, а значит и проявления заболеваний. В зависимости от видового разнообразия возбудителей — ассоциантов, их биологических свойств, а также взаимоотношения друг с другом и с организмом хозяина возможно как изменение течения инфекционного процесса, так и развитие атипичной клинической картины. Предполагается, что в патогене-