

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ISSN 2072-8107

2013 • Том 12 • № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ
ИЗДАЕТСЯ С ДЕКАБРЯ 2002 ГОДА
ВЫХОДИТ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

УЧРЕДИТЕЛЬ	Ассоциация педиатров-инфекционистов
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР	В. Ф. Учайкин — академик РАМН, д.м.н., профессор
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор
НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ	А. А. Новокшенов — к.м.н., профессор Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор Т. В. Чередниченко — д.м.н., профессор
ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент

РЕДКОЛЛЕГИЯ

В. Ф. Баликин — д.м.н., профессор, С. М. Безроднова — д.м.н., профессор, Ю. Б. Белан — д.м.н., профессор,
Б. М. Блохин — д.м.н., профессор, А. Г. Боковой — д.м.н., профессор, А. В. Горелов — д.м.н., профессор,
А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Л. Г. Кузьменко — д.м.н., профессор, Н. П. Куприна — д.м.н., профессор,
Ю. В. Лобзин — академик РАМН, д.м.н., профессор, Л. Н. Мазанкова — д.м.н., профессор, А. А. Новокшенов — к.м.н.,
профессор, В. А. Петров — д.м.н., профессор, Н. В. Полунина — чл. корр. РАМН, д.м.н., профессор,
М. С. Савенкова — д.м.н., профессор, Г. А. Самсыгина — академик РАЕН, д.м.н., профессор,
Э. Н. Симованьян — д.м.н., профессор, Н. В. Скрипченко — д.м.н., профессор, В. Н. Тимченко — д.м.н., профессор,
Г. Ф. Учайкин — д.м.н., профессор, Л. В. Феклисова — д.м.н., профессор, И. Е. Колтунов — д.м.н., профессор,
гл. врач МДГКБ, С. Г. Чешик — д.м.н., профессор, О. В. Шамшева — д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В. А. Аксенова, О. К. Александрова, В. А. Анохин, И. П. Баранова, А. Л. Бондаренко,
М. В. Голубева, А. В. Гордеев, И. А. Зайцева, Э. А. Кашуба, В. А. Кельцев, В. Т. Киклевич,
Е. В. Киселевич, О. К. Киселевич, Л. В. Крамарь, В. В. Краснов, Е. И. Краснова, Л. А. Литяева,
Г. П. Мартынова, В. П. Молочный, А. С. Оберт, А. П. Помогаева, И. Г. Ситников,
В. К. Таточенко, Л. В. Титова, А. М. Федоров, Р. М. Хаитов, Г. А. Харченко

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ О. В. Шамшева, тел.: (499) 236-01-55

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Адрес редакции: 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9, 6 корпус, 5 и/о,
кафедра инфекционных болезней у детей. Редакция журнала «Детские инфекции».
Тел./факс (499) 236-25-51
www.detinf.ru E-mail: ch-infection@mail.ru; ci-journal@mail.ru

Журнал «Детские инфекции» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Регистрационный номер ПИ № 77-7285 от 19.02.2001 г.

Журнал «Детские инфекции» является рецензируемым изданием и внесен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата и доктора наук

Отпечатано в типографии «ВИССЛА ПРЕСС», 115088, г. Москва, ул. Новоостاپовская, д. 10.

Подписано в печать 11.03.2013.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Инфекционная заболеваемость за 2012 г. в РФ	3
Резолюция XI Конгресса детских инфекционистов	4

Оригинальные статьи

Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко, А. Л. Мукомолова. Клинико-лабораторные особенности парвовирусной инфекции у детей	5
В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян. Лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей	8
Л. В. Крамарь, А. М. Алюшин. Клинико-лабораторные особенности лихорадки Западного Нила у детей	11

Вакцинопрофилактика

И. В. Коновалов, О. В. Шамшева, Г. А. Ельшина. Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6—7 лет вакцинами Национального календаря профилактических прививок	14
--	----

Обзор литературы

Е. В. Гуцина, Т. В. Чередниченко. Современные методы оценки фиброза печени	18
А. П. Черданцев. Обоснование вакцинопрофилактики гриппа у детей раннего возраста	22

Вопросы терапии

С. И. Тюркина, В. С. Минасян, М. С. Савенкова, А. П. Китайгородский, Н. В. Овечкина, Т. Г. Кац, Т. А. Лапшина. Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей	26
А. Н. Сейпенова, К. Б. Абдрахманов. Оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей Западного Казахстана	30

Вопросы диагностики

Г. А. Ивашинникова, О. Ю. Борисова, А. В. Алешкин, А. С. Пименова, В. А. Алешкин. Совершенствование генотипирования штаммов <i>B. pertussis</i>	34
С. Ю. Терещенко. Шейная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики	36

В помощь практическому врачу

Ф. С. Харламова, С. Г. Врублевский, М. С. Петров, Н. Ю. Егорова, Л. П. Семенова, А. Е. Анджель, Ю. В. Романова, Н. О. Семенюк, А. А. Иванова. Некротизирующий фасциит у детей	43
Л. А. Литяева, О. В. Ковалева, И. С. Якубович. Клинико-эпидемиологические особенности групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией Коксаки А16 у детей	50
Т. В. Егорова, Л. В. Малкова, И. Ф. Дзюбан, А. Л. Столбов. Гемофильные менингиты у детей	53
Ю. Б. Хаманова, А. У. Сабитов, В. В. Фомин. Иммуотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей	57
И. А. Паренкова, Ю. А. Алексеева, В. Ф. Коколина. Влияние вредных привычек на репродуктивное здоровье и качество жизни у девочек-подростков с болезнями органов дыхания	62

Рецензия

Рецензия на руководство для врачей «Инфекционная гепатология»	67
---	----

Об авторских правах	70
-------------------------------	----

Правила для авторов	72
-------------------------------	----

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

**Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь—декабрь 2012
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ**

№ п/п	наименования заболеваний	январь—декабрь 2012						январь—декабрь 2011						рост, снижение		
		всего		в том числе у детей в возрасте				всего		в том числе у детей				всего	в том числе у детей до 17 лет включи- тельно	в том числе у детей до 14 лет включи- тельно
				до 17 лет включительно		до 14 лет включительно				до 17 лет включительно		до 14 лет включительно				
		абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
1	Брюшной тиф	30	0,02	2	0,01	2	0,01	41	0,03	2	0,01	1	0,00	-27,3 %	—	1 сл.
2	Другие сальмонеллезные инфекции	52277	36,59	24272	92,61	23074	106,5	51267	36,13	23501	90,33	22330	105,1	1,3 %	2,5 %	1,3 %
3	Бактериальная дизентерия (шигеллез)	14491	10,14	8293	31,64	7709	35,58	14945	10,53	7906	30,39	7393	34,80	-3,7 %	4,1 %	2,2 %
4	Другие острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	221384	155,0	177145	675,9	173787	802,0	213444	150,4	170104	653,8	166730	784,7	3,0 %	3,4 %	2,2 %
5	Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	520403	364,3	311402	1188,2	296435	1368,1	496967	350,2	293234	1127,0	278577	1311,2	4,0 %	5,4 %	4,3 %
6	Острый паралитический полиомиелит	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	—	—	—
7	из него ассоциированный с вакциной	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	—	—	—
8	Острые вялые параличи	345	0,24	345	1,32	345	1,59	332	0,23	331	1,27	329	1,55	3,2 %	3,5 %	2,8 %
9	Энтеровирусные инфекции	4848	3,39	4180	15,95	3962	18,28	4428	3,12	3851	14,80	3635	17,11	8,8 %	7,8 %	6,9 %
10	из них энтеровирусный менингит	2066	1,45	1759	6,71	1619	7,47	2540	1,79	2218	8,52	2075	9,77	-19,2 %	-21,3 %	-23,5 %
11	Острые вирусные гепатиты всего	12594	8,82	3864	14,74	3223	14,87	11925	8,40	3000	11,53	2485	11,70	4,9 %	27,9 %	27,2 %
12	из них: острый гепатит А	7814	5,47	3663	13,98	3075	14,19	6085	4,29	2732	10,50	2298	10,82	27,6 %	33,1 %	31,2 %
13	острый гепатит В	2022	1,42	35	0,13	26	0,12	2449	1,73	42	0,16	29	0,14	-18,0 %	-7 сл.	-3 сл.
14	острый гепатит С	2174	1,52	90	0,34	60	0,28	2628	1,85	126	0,48	76	0,36	-17,8 %	-29,1 %	-22,6 %
15	Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) всего	74692	52,28	885	3,38	546	2,52	76636	54,00	1007	3,87	624	2,94	-3,2 %	-12,8 %	-14,2 %
16	из них: хронический вирусный гепатит В	18058	12,64	245	0,93	121	0,56	18498	13,04	304	1,17	167	0,79	-3,0 %	-20,0 %	-29,0 %
17	хронический вирусный гепатит С	55915	39,14	624	2,38	411	1,90	57013	40,18	676	2,60	438	2,06	-2,6 %	-8,4 %	-8,0 %
18	Носительство возбудителя вирусного гепатита В	30246	21,17	427	1,63	252	1,16	31263	22,03	488	1,88	305	1,44	-3,9 %	-13,1 %	-19,0 %
19	Дифтерия	7	0,00	3	0,01	3	0,01	7	0,00	1	0,00	1	0,00	—	2 сл.	2 сл.
20	Коклюш	7221	5,05	6934	26,46	6685	30,85	4735	3,34	4585	17,62	4439	20,89	1,5 раз	1,5 раз	1,5 раз
21	Корь	2106	1,47	1204	4,59	1136	5,24	631	0,44	312	1,20	302	1,42	3,3 раз	3,8 раз	3,7 раз
22	Краснуха	958	0,67	141	0,54	85	0,39	358	0,25	52	0,20	41	0,19	2,7 раз	2,7 раз	2,0 раз
23	Паротит эпидемический	396	0,28	187	0,71	169	0,78	409	0,29	225	0,86	202	0,95	-3,8 %	-17,5 %	-18,0 %
24	Менингококковая инфекция	1414	0,99	1008	3,85	960	4,43	1645	1,16	1150	4,42	1083	5,10	-14,6 %	-13,0 %	-13,1 %
25	из нее генерализованные формы	1256	0,88	923	3,52	883	4,08	1419	1,00	1049	4,03	990	4,66	-12,1 %	-12,7 %	-12,5 %
26	Туляремия	128	0,09	24	0,09	19	0,09	54	0,04	5	0,02	3	0,01	2,4 раз	4,8 раз	6,2 раз
27	Сибирская язва	11	0,01	0	0,00	0	0,00	4	0,00	0	0,00	0	0,00	7 сл.	—	—
28	Бруцеллез, впервые выявленный	465	0,33	45	0,17	30	0,14	487	0,34	55	0,21	33	0,16	-5,2 %	-18,8 %	-3 сл.
29	Геморрагические лихорадки	7364	5,15	324	1,24	192	0,89	6364	4,48	262	1,01	136	0,64	14,9 %	22,8 %	38,4 %
30	из них: лихорадка Западного Нила	454	0,32	55	0,21	49	0,23	166	0,12	17	0,07	8	0,04	2,7 раз	3,2 раз	6,0 раз
31	Крымская геморрагическая лихорадка	74	0,05	2	0,01	1	0,00	99	0,07	1	0,00	1	0,00	-25,7 %	1 сл.	—
32	геморрагические лихорадки с почечным синдромом	6794	4,76	265	1,01	140	0,65	6091	4,29	244	0,94	127	0,60	10,8 %	7,8 %	8,1 %
33	Клещевой вирусный энцефалит	2732	1,91	354	1,35	299	1,38	3544	2,50	456	1,75	397	1,87	-23,4 %	-22,9 %	-26,2 %
34	Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	8286	5,80	675	2,58	607	2,80	9957	7,02	847	3,26	766	3,61	-17,3 %	-20,9 %	-22,3 %
35	Псевдотуберкулез	1702	1,19	1293	4,93	1225	5,65	1801	1,27	1357	5,22	1279	6,02	-6,1 %	-5,4 %	-6,1 %
36	Лептоспироз	251	0,18	5	0,02	3	0,01	276	0,19	16	0,06	12	0,06	-9,7 %	-3,2 раз	-9 сл.
37	Бешенство	4	0,00	1	0,00	1	0,00	13	0,01	2	0,01	2	0,01	-9 сл.	-1 сл.	-1 сл.
38	Риккетсиозы	2260	1,58	543	2,07	508	2,34	1907	1,34	525	2,02	494	2,33	17,7 %	2,7 %	0,8 %
39	из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	—	—	—
40	болезнь Брилла	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	0	0,00	-1 сл.	—	—
41	лихорадка Ку	190	0,13	22	0,08	19	0,09	128	0,09	19	0,07	18	0,08	47,5 %	3 сл.	1 сл.
42	сибирский клещевой тиф	1759	1,23	458	1,75	428	1,98	1538	1,08	454	1,74	431	2,03	13,6 %	4 сл.	-3 сл.
43	Педикулез	265579	185,9	55797	212,9	52015	240,1	266694	187,9	54764	210,5	50408	237,3	-1,1 %	1,1 %	1,2 %
44	Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	89677	62,77	4981	19,01	3623	16,72	94595	66,66	4802	18,46	3496	16,45	-5,8 %	3,0 %	1,6 %
45	в том числе туберкулез органов дыхания	86443	60,51	4626	17,65	3310	15,28	90835	64,01	4387	16,86	3125	14,71	-5,5 %	4,7 %	3,9 %
46	из них бациллярные формы	35909	25,14	378	1,44	123	0,57	37764	26,61	375	1,44	123	0,58	-5,5 %	3 сл.	—
47	Сифилис (впервые выявленный) все формы	46245	32,37	1258	4,80	428	1,98	52718	37,15	1391	5,35	416	1,96	-12,9 %	-10,2 %	0,9 %
48	Гонококковая инфекция	51378	35,96	1275	4,86	181	0,84	54158	38,16	1503	5,78	183	0,86	-5,8 %	-15,8 %	-2 сл.
49	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека	19919	13,94	418	1,59	346	1,60	17708	12,48	354	1,36	306	1,44	11,7 %	17,2 %	10,9 %
50	Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)	38348	26,84	460	1,76	326	1,50	35092	24,73	497	1,91	329	1,55	8,6 %	-8,1 %	-3 сл.
51	Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации	28423135	19896,3	20615471	78658,9	18936273	87391,6	30729617	21654,4	21625202	83116,3	19732008	92871,7	-8,1 %	-5,4 %	-5,9 %
52	Грипп	24638	17,25	12970	49,49	11712	54,05	308829	217,6	124501	478,5	108214	509,3	-12,6 раз	-9,7 раз	-9,4 раз
53	Пневмония (внебольничная)	492683	344,9	168391	642,5	154160	711,5	448418	316,0	139016	534,3	129055	607,4	9,1 %	20,2 %	17,1 %
54	Малария впервые выявленная	87	0,06	2	0,01	2	0,01	86	0,06	3	0,01	2	0,01	1 сл.	-1 сл.	—
55	Трихинеллез	119	0,08	21	0,08	13	0,06	90	0,06	15	0,06	11	0,05	31,3 %	6 сл.	2 сл.
56	Поствакцинальные осложнения	493	0,35	445	1,70	444	2,05	516	0,36	461	1,77	459	2,16	-5,1 %	-4,2 %	-5,2 %

Резолюция XI Конгресса детских инфекционистов «Педиатрия и инфекции»

5—7 декабря 2012 г., Москва

Resolution of the 11th Congress of Children's Infectionists «Pediatry and Infections»

5—7 декабря 2012 г. в Москве прошел очередной XI Конгресс детских инфекционистов «Педиатрия и инфекции», посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей.

В работе Конгресса приняли активное участие делегаты из различных регионов России, в том числе из стран СНГ — руководители учреждений здравоохранения, представители академической и вузовской науки, научные сотрудники, врачи-педиатры стационарной и амбулаторно-поликлинической службы, инфекционисты.

Основными научными направлениями работы Конгресса были проблемы респираторной патологии, гриппа, ОРВИ (в том числе уроки и итоги пандемии гриппа 2009—2010 гг.), заболеваний ЛОР-органов, герпесвирусных инфекций, пневмококковой инфекции, геморрагических лихорадок, нейроинфекций, папилломавирусной инфекции, много внимания уделено острым кишечным инфекциям, в том числе ротавирусной инфекции, роли условно-патогенной флоры, биоценозсберегающей и иммунокорригирующей терапии.

В работе ряда симпозиумов обсуждены вопросы вакцинопрофилактики таких инфекций, как кори, гриппа, пневмококковой, папилломавирусной, ротавирусной и др., с акцентом на совершенствование Национального календаря профилактических прививок.

Конгресс констатирует, что инфекционные болезни до настоящего времени являются важной составляющей в показателях заболеваемости детского возраста, на долю которых приходится более 40%, а среди причин смертности у детей доля их достигает 60%.

Динамика снижения показателей младенческой смертности, в среднем по стране, указывает на снижение таковой на 50%, тем не менее отдельные регионы сохраняют высокие показатели смертности у детей.

Остаются стабильно высокими показатели заболеваемости коклюшем, гепатитом А среди детей и взрослых, в 29 раз повысилась заболеваемость корью среди детей до 17 лет за счет импорта диких вариантов вируса на территорию России. Почти в 3 раза увеличилась заболеваемость краснухой, в основном, за счет взрослого населения. Высокими показателями характеризуется заболеваемость вирусными ОКИ, сальмонеллезом, регистрируется прирост числа генерализованных форм менингококковой инфекции среди детей, а в целом, в структуре гнойных менингитов 90% составляют дети до 1 года жизни.

Не имеет тенденции к снижению заболеваемость внебольничными пневмониями, показатели которой достигают 380 на 100 тыс. детского населения.

Несмотря на высокие показатели заболеваемости и смертности среди детей от инфекционной патологии, процесс модернизации здравоохранения страны сопровождается сокращением фонда детских инфекционных коек.

На отдельном симпозиуме обсуждена важная проблема вузовской и постдипломной подготовки педиатров в рамках 3 ФГОСа, в проекте которого в учебных планах сокращаются часы на преподавание дисциплины «детские инфекционные болезни» на кафедрах детских инфекций. Тем самым вытесняется сертификация педиатра-инфекциониста.

Все больше приходит осознание того, что образовательная интеграция медвузов в Европейское сообщество для нашей страны не должна сопровождаться ущемлением подготовки врача педиатра-инфекциониста и детской инфекционной службы в целом. Инфекционные и паразитарные инфекции детского возраста должны быть важной составляющей обязательных специальных дисциплин ФГОСа по специальности «Педиатрия» на этапах додипломной и постдипломной подготовки врача амбулаторно-поликлинического звена и стационара.

На основании вышеизложенного XI Конгресс детских инфекционистов рекомендует:

1. Продолжать научные исследования в области изучения эпидемиологии и совершенствования системы эпиднадзора и профилактики детских инфекций.

2. Строго соблюдать и совершенствовать Национальный календарь профилактических прививок путем включения вакцин против гепатита А, введения 2 и 3 ревакцинаций против коклюша в 4—5 лет и 14—15 лет соответственно, против пневмококковой, менингококковой, ротавирусной и папилломавирусной инфекций, ветряной оспы.

3. Противодействовать необоснованному сокращению детских инфекционных коек, сокращению в программах додипломной и постдипломной подготовки учебных часов по инфекционной патологии детского возраста в медицинских вузах.

4. Утвердить в УМО Примерную программу по детским инфекционным болезням, созданную в 2009 г. для обучения студентов 5—6 курсов педиатрического факультета медицинских вузов.

5. Провести очередной XII Конгресс детских инфекционистов России в 2013 году под руководством академика РАМН В. Ф. Учайкина.

Клинико-лабораторные особенности парвовирусной инфекции у детей

Е. В. ШАРИПОВА, И. В. БАБАЧЕНКО, А. Л. МУКОМОЛОВА

ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

Статья посвящена изучению клинических симптомов и лабораторных изменений при парвовирусной инфекции В19 у детей в период подъема заболеваемости инфекционной эритемой. Проведено комплексное обследование 44 детей с подтвержденной лабораторно парвовирусной инфекцией В19 в возрасте от 2 месяцев до 14 лет. Установлено развитие заболевания преимущественно у детей дошкольного и раннего школьного возраста, чаще у мальчиков, с сезонным подъемом в апреле и мае. В клинической картине доминирует общинфекционный синдром и синдром экзантемы. Инфекционная эритема имеет доброкачественное течение.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция, респираторная вирусная инфекция, дети, экзантема

Clinical and Laboratory Features of Parvovirus Infection in Children

E. V. Sharipova, I. V. Babachenko, A. L. Mukomolova

Scientific Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

The article is devoted to the study of clinical symptoms and laboratory changes at parvovirus B19 infection in children during the rise of the incidence of infectious erythema. 44 children ailing with laboratory confirmed parvovirus B19 infection aging from 2 months to 14 years were complexly examined. It was established that the disease occurs mainly in boys of preschool and early school age, with a seasonal rise in April and May. General infectious syndrome and syndrome of exanthema dominate the clinical picture. Infectious erythema has benign course.

Key words: Parvovirus infection, respiratory viral infection, children, rash

Контактная информация: Шарипова Елена Витальевна — к.м.н., младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург; (812) 234-29-8; doctor2000@mail333.com

УДК 616.921.5-03

Острые респираторные вирусные инфекции составляют около 90% в общей структуре инфекционной патологии. Этиологическая расшифровка ОРВИ не является основополагающей в амбулаторной сети, в связи с чем вирусные инфекции, сопровождающиеся экзантемой, в большинстве случаев остаются неverified. Наиболее актуальными проблемами педиатрии и эпидемиологии являются респираторные вирусные инфекции с аллергической или геморрагической сыпью. Парвовирусная В19 инфекция («пятая болезнь», инфекционная эритема) является широко распространенным заболеванием во всем мире. Вирус относится к семейству *Parvoviridae*, роду *Erythrovirus* [1, 2]. Проявления инфекции зависят от иммунологических и гематологических особенностей макроорганизма [3]. Распространенность антител IgG к парвовирусу В19 варьирует в зависимости от возраста. Дети в возрасте от 1 до 5 лет являются серопозитивными в 2–15% случаев, в возрасте 6–19 лет — 15–60%, взрослые — в 30–60% [4, 5].

У здоровых иммунокомпетентных лиц парвовирус В19 вызывает острую инфекционную эритему и острую симметричную полиартропатию, которая может трактоваться как ревматоидный артрит [6]. В связи с тропизмом вируса к эритроидным клеткам предшественникам у больных с фоновой гематологической патологией могут развиваться переходящие апластические кризы [7, 8, 10]. У иммунокомпетентных лиц без гематологических нарушений угнетение эритропоэза вследствие репликации вируса протекает субклинически или бессимптомно. В динамике заболевания кроме анемии возможно развитие тромбоцитопении. Особенно это характерно для новорожденных детей и пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Наряду с типичными приобретенными клиническими формами парвовирусной инфекции (острой и хронической) выделяют атипичные (субклиническую и бессимптомную), а также внутриутробную парвовирусную инфекцию [9, 10]. Инфекционная эритема или «пятая болезнь» является наиболее частой типичной острой клинической формой заболевания у детей.

Несмотря на современные лабораторные возможности верификации инфекционных заболеваний, протекающих с синдромом экзантемы, этиологическая расшифровка проводится редко, что приводит к гиподиагностике, в частности, парвовирусной инфекции. В Санкт-Петербурге и других городах России отсутствует эпидемиологический надзор и регистрация парвовирусной инфекции, что не позволяет установить истинные показатели заболеваемости.

Целью работы было определить основные клинико-лабораторные особенности парвовирусной инфекции, вызванной вирусом В19, у детей разного возраста в городе Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 69 больных, поступавших в отделение респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России с высыпаниями на коже различного характера в период с марта 2012 года по январь 2013 года. Возраст детей варьировал от 2 месяцев до 14 лет.

Обследование больных проводили в первые три дня поступления в стационар. Использовали серологические и молекулярно-биологические методы верификации энтеровирусной инфекции, герпесвирусной, вызываемой вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) и протекающей в виде

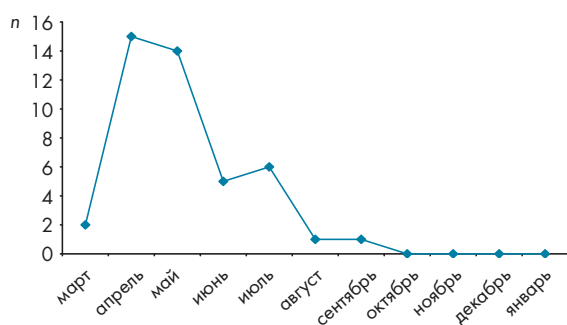


Рисунок 1. Внутригодовая динамика помесечной госпитализации больных с парвовирусной инфекцией В19

«внезапной экзантемы», парвовирусной инфекции В19. В группу наблюдения не включали детей, имеющих проявления бактериальных инфекций, протекающих с экзантемой. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали сыворотку крови пациентов на наличие IgM и IgG к парвовирусу В19, IgG к ВГЧ 6 типа. Методом м-РСК (модифицированная реакция связывания комплемента) определяли антигены энтеровирусов в крови. Молекулярно-биологическим методом (полимеразной цепной реакцией — ПЦР) выявляли ДНК парвовируса В19 и ВГЧ 6 типа в крови, энтеровирусы в крови, респираторные вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус, метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы, риновирусы) в слизистой глотки.

Диагноз парвовирусной инфекции В19 подтверждали на основании обнаружения специфических антител класса IgM в сыворотке крови и/или выявления ДНК вируса в крови при лабораторном исключении других инфекций, протекающих с экзантемой. Для выявления специфических к парвовирусу В19 IgM и IgG антител методом ИФА использовали диагностический набор DRG Diagnostics, Germany. Для детекции ДНК парвовируса В19 в крови использовали набор реагентов «АмплиСенс Parvovirus В19» ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора.

Математико-статистическую обработку данных медицинского исследования осуществляли с помощью пакета программ по статистической обработке StatSoft Statistica v. 6.0. Оценку достоверности различий средних проводили с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента для случа-

ев нормально распределенных величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При комплексном обследовании 69 больных в 63,8% (44 ребенка) случаев установлена парвовирусная инфекция В19, в 36,2% (25 человек) случаев у детей диагностировали иные вирусные инфекции. Проведенное комплексное клинико-anamnestическое и лабораторное обследование позволило установить в 100% случаев ошибки в диагностике парвовирусной В19 инфекции на догоспитальном этапе. Пациенты, у которых в последующем была установлена парвовирусная инфекция В19, поступали в стационар с разнообразными диагнозами. Наиболее часто дети госпитализировались с диагнозами: ОРВИ с геморрагическим синдромом — 52,3% ($n = 23$), ОРВИ с аллергической сыпью — 25,0% ($n = 11$), инфекционный мононуклеоз — 6,8% ($n = 3$), рецидивирующая крапивница — 9,1% ($n = 4$), иное — 6,8% ($n = 3$). При проведении эпидемиологического расследования контакт с больным парвовирусной инфекцией установлен только у 6 детей (13,6%).

При анализе внутригодовой динамики помесечной госпитализации больных с парвовирусной инфекцией В19 выявлены сезонные изменения с подъемом заболеваемости весной, преимущественно в апреле и мае (34,1 и 31,8% соответственно, $p < 0,05$) (рис. 1). Темпы распространения инфекции в последующие месяцы резко снижались и регистрировались в единичных спорадических случаях.

Анализируя возрастные особенности парвовирусной инфекции В19 установлено доминирование заболевания у детей школьного возраста (рис. 2). В возрасте первого года жизни заболевание зарегистрировано только у 2 детей, с 1 года до 3 лет — у 18,2% ($n = 8$), 4–7 лет — у 34,1% ($n = 15$), 8–14 лет — у 43,2% ($n = 19$) детей. Средний возраст заболевших составлял $6,3 \pm 2,1$ года.

Достоверно чаще парвовирусная инфекция В19 диагностирована у мальчиков — 61,4% ($n = 27$, $p < 0,05$) по сравнению с девочками, заболеваемость у которых составляла 38,6% ($n = 17$).

Парвовирусная инфекция В19 протекала в легкой форме у 84,1% ($n = 37$) детей и 15,9% ($n = 7$) пациентов переносили среднетяжелую форму заболевания ($p < 0,05$). Тяжелых форм болезни нами не отмечено.

Начало заболевания у большинства больных (88,6%, $n = 39$) было острым с повышением температуры и умеренно выраженной интоксикации. В клинической картине заболевания доминировали общеинфекционный синдром и синдром экзантемы (100%). У 93,2% ($n = 41$) детей выявляли фарингит, проявляющийся разлитой яркой гиперемией слизистой небных дужек, глотки, с гипертрофией фолликулов задней стенки глотки. Острый тонзиллит не был зарегистрирован ни в одном случае. 34,1% ($n = 15$) пациентов развили катаральный синдром, который проявлялся преимущественно ринитом и непродолжительным редким кашлем. Около половины больных имели увеличение периферической группы лимфоузлов: переднешейные лимфоузлы были увеличены в 45,5% ($n = 20$) случаев, заднешейные — в 36,4% ($n = 16$). Диаметр лимфоузлов не превышал 1,0 см, они были единичными, эластичными, безболезненными. Гепатоспленомегалия не характерна для парвовирусной инфекции

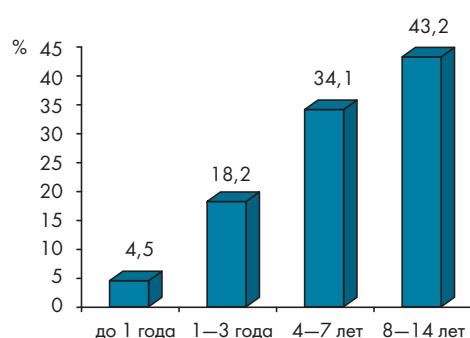


Рисунок 2. Возрастная структура парвовирусной инфекции В19

В19, что подтверждено нашими наблюдениями. В 9,1% ($n = 4$) случаев у больных выявлялась отечность стоп. Артриты не были выявлены ни у одного больного.

У 72,7% ($n = 32$) детей отмечалась фебрильная лихорадка более $38,0^{\circ}\text{C}$, из них в 9,1% ($n = 4$) температура повышалась выше $39,0^{\circ}\text{C}$. В 11,4% ($n = 5$) случаев температура сохранялась на всем протяжении заболевания на нормальных цифрах и у 15,9% ($n = 7$) детей повышалась до субфебрильных цифр ($p < 0,05$). Температура сохранялась преимущественно от 3 до 6 дней (95,4%), у 2 детей (4,6%) более 6 дней. Средняя продолжительность лихорадки $4,0 \pm 1,2$ дня.

Ранним симптомом у всех детей (100%) являлась сыпь. Высыпания на коже появлялись с первого по пятый день заболевания, достоверно чаще в первые двое суток (77,3%, $p < 0,05$). Экзантему преимущественно выявляли на второй день болезни — у 56,8% ($n = 25$) пациентов. В первый день заболевания сыпь регистрировали в 20,5% ($n = 9$) случаев, на 3 день болезни — в 4,5% ($n = 2$) и на 4–5 день — в 18,2% ($n = 8$). Характер сыпи был разнообразным: у 63,7% ($n = 28$) детей отмечали гиперемии щек («симптом пощечины»), пятнисто-папулезный характер высыпаний с локализацией на верхних, нижних конечностях, как на сгибательной, так и на разгибательной их поверхности, туловище, которая в динамике приобретала «кружевной» характер ($p < 0,05$) (рис. 3). У 22,7% ($n = 10$) больных сыпь носила геморрагический петехиальный характер, преимущественно сочетаясь с распространенной по всему телу пятнистой сыпью на фоне гиперемии щек (рис. 4). 13,6% ($n = 6$) детей имели распространенные мелкопятнистые бледно-розовые высыпания без локального сгущения. Средняя продолжительность синдрома экзантемы составляла $6,0 \pm 1,5$ дня. У 95,5% ($n = 42$) детей сыпь сохранялась от 3 до 10 дней ($p < 0,05$); 3–4 дня — в 27,3% ($n = 12$) случаев, 5–6 дней — 29,6% ($n = 13$), 7–10 дней — 38,6% ($n = 17$). Более 10 дней сохранение экзантемы отмечали лишь у 4,5% ($n = 2$) пациентов. У 4 детей сыпь носила рецидивирующий характер с интервалом между высыпаниями в 2–3 недели.

В гемограммах больных инфекционной эритемой в острый период заболевания преобладали лейкопения или нормоцитоз. В клиническом анализе крови у 43,2% ($n = 19$) больных выявляли лейкопению с минимальным показателем лейкоцитов до $2,6 \times 10^9/\text{л}$. Более половины пациентов имели нормоцитоз (52,3%, $n = 23$) со средним значением лейкоцитов $6,7 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$. Только у 2 пациентов отмечали лейкоцитоз: у одного ребенка лейкоциты достигали $12,4 \times 10^9/\text{л}$, у второго — $20,4 \times 10^9/\text{л}$. Лимфоцитоз выявляли у 1/3 больных (22,7%). Гипохромная анемия имела место у 4,6% ($n = 2$) детей, тромбоцитопения — у 13,6% ($n = 6$) пациентов, повышение СОЭ — в 22,7% ($n = 10$) случаев.

У всех детей заболевание заканчивалось выздоровлением в среднем на $7 \pm 1,5$ день болезни.

Заключение

Приобретенная парвовирусная инфекция В19 у детей протекает преимущественно доброкачественно в виде инфекционной эритемы, с вовлечением в эпидемический процесс преимущественно детей дошкольного и раннего



Рисунок 3. «Кружевной» характер сыпи при парвовирусной инфекции В19 у детей



Рисунок 4. Пятнисто-геморрагический характер сыпи при парвовирусной инфекции В19

школьного возраста, с развитием на фоне общеинфекционного синдрома полиморфной экзантемы.

Литература:

- Бехтерева М.К. Парвовирусная В19-инфекция / Инфекционные болезни у детей: Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб и доп. / Под ред. В.В. Ивановой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С. 485–488.
- Heegaard Erik D. Human Parvovirus B 19 / Erik D. Heegaard, Kevin E. Brown // Clinical Microbiol. Rev. — 2002. — V. 15. — P. 3485–3505.
- Fulminant parvovirus B 19-associated pancarditis with haemophagocytic lympho-histiocytosis in an immunocompetent adult / A. Bal [et al.] // APMIS. — 2009. — V. 117, № 10. — P. 773–777.
- Парвовирусная инфекция / В.А. Анохин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 73–76.
- Распространение парвовирусной инфекции в северо-западном федеральном округе России / А.Ю. Антипова [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 44–48.
- Clinical presentations of parvovirus B 19 infection / J.T. Servey [et al.] // American Family Physician. — 2007. — V. 75, № 3. — P. 373–376.
- Human parvovirus B 19 infection in children: uncommon clinical presentations / J. Barash [et al.] // IMAJ. — 2002. — V. 4. — P. 763–765.
- Occurrence of infection with a parvovirus-like agent in children with sickle cell anaemia during a two-year period / M.J. Anderson [et al.] // J. Clin Pathol. — 1982. — V. 35. — P. 744–749.
- Human parvovirus infection in pregnancy / J.F. Rodis [et al.] // Obstet Gynecol. — 1988. — V. 72, № 5. — P. 733–738.
- Парвовирусная (В 19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / А.Ю. Антипова [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 26–33.

Лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. Н. СИМОВАНЬЯН

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, Ростов-на-Дону

Обследован 91 ребенок, инфицированный ВИЧ вертикальным путем. У 26% пациентов наблюдалось быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием СПИДа в первые два года жизни. Использование многофакторной модели логистической регрессии показало, что независимыми предикторами быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей являлись уровень вирусной нагрузки крови ВИЧ 300 000 коп./мл и количество CD4⁺-лимфоцитов 20% в возрасте шести месяцев. Использование уровня вирусной нагрузки крови ВИЧ в качестве прогностического теста является предпочтительным в связи с более высокими чувствительностью (91,3%) и специфичностью (97,1%).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, предикторы быстрого прогрессирования

Laboratory Predictors of Rapid HIV Development in Children

V. B. Denisenko, E. N. Simovanyan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

91 children vertically infected with HIV were examined. 26% of the patients, developed HIV infection rapidly with its subsequent development into AIDS in the first two years of life. Multifactorial logistic regression model demonstrated that independent predictors of rapid HIV-infection progression in children were HIV blood viral load 300 000 cop./ml and CD4⁺-lymphocytes count 20% in the age of six months. The use of HIV blood viral load level as a prognostic test is preferred because of higher sensitivity (91,3%) and specificity (97,1%).

Key words: HIV infection, children, predictors of rapid progression

Контактная информация: Денисенко Валентин Борисович — к.м.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»; 8 (863) 232-73-58; dvalentinb@gmail.com

УДК 616.98:578.828

В последние годы в нашей стране наблюдается быстрый рост числа детей с ВИЧ-инфекцией, что связано с интенсификацией полового пути передачи вируса и увеличением количества ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста [1]. Известно, что ВИЧ-инфекция у детей характеризуется различной скоростью прогрессирования [2–4]. У 70–75% больных в течение длительного времени сохраняется баланс между скоростью размножения ВИЧ и его элиминацией иммунной системы. У этих детей достаточно медленно прогрессируют нарушения в иммунной системе, в связи с чем тяжелые оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли и полиорганная патология развиваются в поздние сроки после инфицирования ВИЧ. У 25–30% пациентов, напротив, ВИЧ-инфекция характеризуется быстрым прогрессированием. Это дети, инфицированные ВИЧ, как правило, в антенатальном периоде, у которых глубокая иммуносупрессия и клиника стадии вторичных заболеваний имеют место уже при рождении или возникают в грудном возрасте. Без лечения эти больные погибают в первые два года жизни.

В связи с этим важное значение имеет своевременное прогнозирование динамики инфекционного процесса. Установлено, что критериями неблагоприятного прогноза со стороны матери являются поздняя стадия ВИЧ-инфекции, высокий уровень вирусемии, низкое количество CD4⁺-лимфоцитов в крови, со стороны ребенка — недоношенность, задержка внутриутробного развития, наличие клинических симптомов ВИЧ-инфекции при рождении, появление на первом году жизни ВИЧ-ассоциированных симптомов (гепатомегалии, спленомегалии, задержки физического и психомоторного развития, ВИЧ-энцефалопатии, энтеропатии) и оппортунистических инфекций (цитомегаловирусной инфекции, пневмоцистной пневмонии, тяжелых бактериальной инфекции) [3, 4].

У взрослых с ВИЧ-инфекцией независимыми лабораторными критериями прогноза заболевания служат количе-

ство Т-хелперов (CD4⁺-лимфоцитов) в крови и уровень вирусемии ВИЧ [5, 6]. Вирусная нагрузка крови (ВНК) отражает соотношение репликации вируса и его элиминации иммунной системой. Ослабление и утрата контроля за репликацией ВИЧ со стороны иммунной системы характерно для поздних стадий заболевания и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Содержание CD4⁺-лимфоцитов, которые являются основными клетками-мишенями для ВИЧ, у взрослых больных четко коррелирует со степенью иммуносупрессии и позволяет прогнозировать динамику инфекционного процесса и спектр присоединяющихся оппортунистических инфекций.

Следует отметить, что у пациентов детского возраста до настоящего времени не определены значения лабораторных показателей, позволяющие диагностировать вариант течения ВИЧ-инфекции [2–4]. Доказано, что у инфицированных вертикальным путем детей на фоне незрелости иммунной системы и большого числа клеток-мишеней высокий уровень ВНК может сохраняться на протяжении нескольких лет. Кроме того, тяжелые оппортунистические инфекции, маркирующие СПИД, у детей развиваются при достаточно высоком уровне CD4⁺-лимфоцитов. В связи с этим вопрос об использовании лабораторных показателей для прогнозирования течения ВИЧ-инфекции у пациентов детского возраста требует уточнения.

Цель: охарактеризовать лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в течение первых двух лет жизни находился 91 ребенок, инфицированный ВИЧ вертикальным путем. Диагностику ВИЧ-инфекции осуществляли согласно рекомендациям Российского научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [7]. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови определяли ДНК провируса ВИЧ (тест-системы «Ампли-сенс», Россия) с регистрацией полученных ре-

зультатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия). Диагностику ВИЧ-инфекции осуществляли на основании двух положительных результатов ПЦР в возрасте старше 1—2 месяцев. Клиническое обследование детей проводили с интервалом один раз в три месяца, по показаниям чаще. В возрасте шести месяцев исследовали уровень ВНК методом ПЦР. В этом же возрасте исследовали количество Т-хелперов (CD3⁺, CD4⁺-лимфоцитов) в крови в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двухпараметрических моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Учет результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция).

Диагностику стадии ВИЧ-инфекции у детей проводили согласно классификации В. И. Покровского (2001) [7]. Критерием быстрого прогрессирования считали развитие стадии вторичных заболеваний 4В (СПИДа) в течение первых двух лет жизни [8, 9]. С учетом динамики инфекционного процесса все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 23 ребенка (26%) с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции, во вторую группу — 68 пациентов (74%) с медленным прогрессированием заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы «R» (версия 2.11.1). Оценка вариационных рядов лабораторных показателей по критерию Шапиро-Уилкса выявила их несоответствие нормальному распределению, в связи с чем вычисляли медиану (Ме) и интерквартильный интервал (ИКИ; 25 и 75 процентиля), а для характеристики различий показателей использовали тест Манна-Уитни.

Для оценки значимости уровня ВНК и количества CD4⁺-лимфоцитов для диагностики быстрого варианта течения ВИЧ-инфекции использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic — операционные характеристики приемника). Вычисляли чувствительность и специфичность различных значений исследованных показателей — точек отсечения (cut-off value). Для ВНК точками отсечения служили уровни вирусемии 1000 коп./мл, 50 000 коп./мл, 100 000 коп./мл, 150 000 коп./мл, 200 000 коп./мл, 250 000 коп./мл, 300 000 коп./мл, 350 000 коп./мл, 400 000 коп./мл, 450 000 коп./мл, 500 000 коп./мл и более, для CD4⁺-лимфоцитов — 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%,

45% и более. Для каждого показателя строили характеристическую кривую (ROC-curve). По оси ординат для каждой точки отсечения откладывали значение чувствительности, по оси абсцисс — долю ложно положительных результатов (100% минус специфичность). Вычисляли площадь под характеристической кривой (AUC — Area Under Curve). Оптимальную точку отсечения (optimal cut-off value) для показателя определяли по максимальному значению суммы чувствительности и специфичности.

Для оценки значимости оптимальных точек отсечения показателей ВНК и уровня CD4⁺-лимфоцитов для прогнозирования быстрого варианта течения ВИЧ-инфекции использовали метод логистической регрессии. На первом этапе показатели исследовали в однофакторной модели. Для каждого предиктора определяли отношение шансов (ОШ), его 95% доверительный интервал (95% ДИ) и достоверность модели. На втором этапе при наличии статистической значимости показатели тестировали в многофакторной модели. Независимыми считали предикторы, продемонстрировавшие статистическую значимость в многофакторной модели ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

При исследовании лабораторных показателей в возрасте шести месяцев установлено, что у детей с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции уровень ВНК колебался от 23 128 коп./мл до 10 000 000 коп./мл (Ме 513 812 коп./мл; ИКИ 252 083—1 826 286 коп./мл). У пациентов с медленным прогрессированием уровень вирусемии находился в пределах от 2190 коп./мл до 451 448 коп./мл и был более низким по сравнению с первой группой (Ме 31 427 коп./мл, ИКИ 9940—94 936 коп./мл; $p < 0,001$). Что касается количества CD4⁺-лимфоцитов, то у пациентов с неблагоприятным течением заболевания значения этого показателя колебались от 4 до 25% (Ме 14%; ИКИ 10—21%). У детей с медленным прогрессированием содержание Т-хелперов колебалось от 15 до 55% и было более высоким относительно детей первой группы (Ме 28%; ИКИ 21—34%; $p < 0,001$).

При изучении площади под характеристической кривой установлено, что для ВНК ВИЧ показатель AUC составил 0,983, для количества CD4⁺-лимфоцитов — 0,947. Согласно экспертной шкале, характеристические кривые для обо-

Таблица 1. Чувствительность и специфичность различных значений вирусной нагрузки крови для прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Точки отсечения ВНК (коп./мл)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Сумма чувствительности и специфичности (%)
1000	100	0	100
50 000	100	55,9	155,9
100 000	100	70,5	170,5
150 000	100	82,4	182,4
200 000	95,7	88,2	183,9
250 000	91,3	94,1	185,4
300 000	91,3	97,1	188,4
350 000	73,9	97,1	171
400 000	69,6	98,5	168,1
450 000	60,9	100	160,9
500 000 и более	52,2	100	152,2

Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных значений относительного содержания CD4⁺-лимфоцитов в крови для прогнозирования быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Точки отсечения количества CD4 ⁺ -лимфоцитов (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Сумма чувствительности и специфичности (%)
5	100	0	100
10	100	26	126
15	100	52,1	152,1
20	88,2	87	175,2
25	61,7	100	161,7
30	41,2	100	141,2
35	23,5	100	123,5
40	8,8	100	108,8
45 и более	2,9	100	102,9

Таблица 3. Независимые лабораторные предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей

Факторы риска	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
ОШ	95% ДИ	Р	ОШ	95% ДИ	Р	
ВНК 300 000 коп./мл	42,5	6,7—267,1	0,000	12,9	1,6—102,1	0,015
CD4 ⁺ -лимфоцитов 20%	30	5,3—170,1	0,000	9,7	1,3—70,9	0,024

их показателей соответствовали отличному качеству модели (AUC 0,9 — 1,0) [10].

Проведен анализ чувствительности и специфичности различных точек отсечения для показателя ВНК (табл. 1). Установлено, что оптимальной точкой отсечения являлся уровень вирусемии 300 000 коп./мл. Чувствительность этого значения ВНК составляла 91,3%, специфичность — 97,1%, сумма чувствительности и специфичности — 188,4%.

При изучении чувствительности и специфичности различных значений количества CD4⁺-лимфоцитов установлено, что оптимальной точкой отсечения данного показателя служил уровень 20% (табл. 2). Чувствительность (88,2%), специфичность (86,9%) и сумма чувствительности и специфичности (175,2%) этого показателя несколько уступали аналогичным значениям для ВНК 300 000 коп./мл.

Значимость выявленных значений оптимальных точек отсечения ВНК и количества Т-хелперов для прогнозирования варианта динамики инфекционного процесса исследовали с помощью метода логистической регрессии, который позволяет выявить влияние количественных и качественных показателей на ОШ возникновения того или иного события. На первом этапе оба предиктора тестировали в однофакторной модели (табл. 3). Оба показателя продемонстрировали статистическую значимость ($p < 0,001$), однако для уровня ВНК 300 000 коп./мл показатель ОШ (42,5; 95% ДИ 6,7—267,1) был более высоким, чем для количества CD4⁺-лимфоцитов 20% (30; 95% ДИ 5,3—170,1). Тестирование в многофакторной модели выявило статистическую значимость для обоих показателей ($p < 0,05$), что позволило считать их независимыми предикторами прогнозирования динамики ВИЧ-инфекции у детей. Показатель ОШ в многофакторной модели для уровня ВНК 300 000 коп./мл (12,9; 95% ДИ 1,6—102,1) был также более высоким, чем для количества CD4⁺-лимфоцитов 20% (9,7; 95% ДИ 1,3—70,9).

В связи с тем, что в клинической практике для прогнозирования динамики ВИЧ-инфекции широко применяют совместный анализ уровня ВНК и количества CD4⁺-лимфоци-

тов, представляло интерес изучение характеристик параллельного и последовательного использования этих лабораторных тестов. При параллельном тестировании положительным результатом считали ВНК ВИЧ 300 000 коп./мл и/или количество CD4⁺-лимфоцитов 20%. Чувствительность параллельного тестирования превышала аналогичные значения при использовании предикторов по отдельности и составила 95,7%. Однако при этом происходило снижение специфичности (61,8%) и суммы чувствительности и специфичности (157,5%), в связи с чем параллельное использование тестов не представлялось целесообразным.

При последовательном тестировании положительным результатом считали ВНК 300 000 коп./мл и количество CD4⁺-лимфоцитов 20%. Чувствительность последовательного использования лабораторных предикторов составила 82,6%, специфичность — 98,5%, сумма чувствительности и специфичности — 181,1%. По уровню чувствительности, а также суммы чувствительности и специфичности последовательное тестирование уступало аналогичным показателям при использовании только уровня ВНК 300 000 коп./мл (91,3%; 188,4%).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у инфицированных вертикальным путем детей с различной скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции уже в возрасте шести месяцев имели место различия лабораторных показателей. В группе пациентов с быстрым прогрессированием заболевания регистрировались более высокие показатели ВНК и снижение числа CD4⁺-лимфоцитов в крови. Проведенный ROC-анализ показал, что оптимальными точками отсечения для ВНК служил уровень вирусемии 300 000 коп./мл, для CD4⁺-лимфоцитов — 20%. При тестировании в многофакторной модели логистической регрессии установлено, что оба показателя являлись независимыми предикторами быстрого прогрессирования заболевания. Значение уровня ВНК и количества CD4⁺-лимфоцитов в формировании варианта течения заболевания можно объяснить тем, что они характеризуют основные патогенетические механизмы ВИЧ-ин-

фекции — скорость репликации вируса и степень угнетения иммунной системы [5–7]. Значение уровня ВНК имело ряд преимуществ по сравнению с количеством Т-хелперов и совместным применением обоих показателей — более высокие значения показателя ОШ как предиктора неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции и чувствительности в качестве критерия диагностики быстрого варианта течения заболевания. Это можно объяснить тем, что при прогрессировании ВИЧ-инфекции сначала ускоряется репликация вируса, а затем происходит гибель CD4⁺-лимфоцитов в результате прямого цитопатогенного действия ВИЧ, активации процессов апоптоза, вторичных иммунопатологических процессов [5, 6]. В связи с этим уровень вирусемии 300 000 коп./мл в возрасте шести месяцев является более значимым для прогнозирования неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции у ребенка.

Выводы

1. У 26% детей ВИЧ-инфекция характеризуется быстрым прогрессированием с развитием клиники СПИДа в первые два года жизни.
2. Уровень ВНК ВИЧ 300 000 коп./мл и количество CD4⁺-лимфоцитов 20% в возрасте шести месяцев являются независимыми предикторами неблагоприятного течения заболевания.
3. Использование уровня ВНК с качестве прогностического теста обладает наиболее высокими чувствительностью (91,3%) и специфичностью (97,1%).

Литература:

1. Садовникова В.Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рожденных ими детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 8–13.
2. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
3. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner et al. — Cambridge, 2005. — 784 p.
4. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных. Пер. с нем. / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
5. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
6. Вирус иммунодефицита человека: медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
7. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский и др. — М.: Геотар-Медицина, 2004. — 496 с.
8. Genotypic and phenotypic characterization of viral isolates from HIV-1 subtype C infected children with slow and rapid disease progression / I. Choge et al. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. — 2006. — V. 22, № 5. — P. 458–465.
9. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy / E.D. Charlebois et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2010. — V. 55, № 3. — P. 330–335.
10. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 240 с.

Клинико-лабораторные особенности лихорадки Западного Нила у детей

Л. В. КРАМАР¹, А. М. АЛЮШИН²

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ¹,
ГБУЗ Волгоградская областная детская клиническая инфекционная больница²

В статье приведены данные, полученные при наблюдении за 18 детьми, перенесшими лихорадку Западного Нила (ЛЗН). Показано, что для ЛЗН в Нижнем Поволжье характерна крайне низкая заболеваемость детей. В отличие от взрослых пациентов, основной клинической формой ЛЗН в детском возрасте является остролихорадочная без поражения центральной нервной системы. Выделены ведущие клинические и лабораторные синдромы: длительная лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, высокая частота вторичных гнойно-бактериальных осложнений.

Ключевые слова: дети, лихорадка Западного Нила, клиника, диагностика

Clinical Laboratory Peculiarities of West Nile Encephalitis in Children

L. V. Kramar¹, A. M. Alyushin²

Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Infectious Hospital for Children

The article presents data obtained during the observation of 18 children who had suffered from West Nile encephalitis. It is shown that WNE in the Lower Volga region is characterized by extremely low morbidity in children. Unlike adults, the main clinical form of WNE in childhood is acute fever without damage to the central nervous system. The authors highlighted the leading clinical and laboratory syndromes: prolonged fever, neutrophilic leukocytosis, high frequency of secondary purulent bacterial complications.

Key words: children, West Nile encephalitis, clinics, diagnostics

Контактная информация: Крамарь Любовь Васильевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ; 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; (8442) 23-69-00; lubov-kramar@yandex.ru

УДК 616.98:578.833.28

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) широко распространена в странах Африки, Азии, Средиземноморья и Америки [1]. В настоящее время доказано существование

ее природных очагов в Астраханской, Волгоградской, Ростовской и других областях, а также в среднеазиатских и закавказских странах СНГ [2].

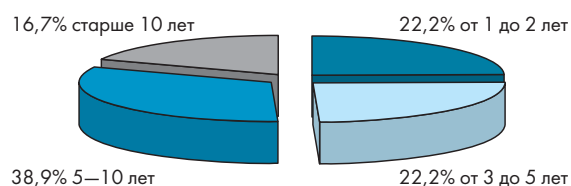


Рисунок 1. Возрастное распределение больных ЛЗН

Формирование возрастной структуры больных во время подъема заболеваемости остается не вполне понятным. Согласно литературным источникам, в высокоэндемичных регионах среди больных преобладают дети младшего возраста, тогда как в низкоэндемичных — преимущественно лица старших возрастных групп [3]. Во время вспышек, зарегистрированных в Северной Америке и на Европейском континенте, было отмечено, что детское население болело редко, при этом в большинстве наблюдений в виде субклинических и стертых форм, хотя были зарегистрированы единичные тяжелые случаи с поражением центральной нервной системы в виде менингитов и энцефалитов [4, 5]. По данным Д. К. Львова с соавт. (2004), во время подъема ЛЗН в г. Волгограде среди лиц с подтвержденным диагнозом дети составляли 16% [6].

Целью работы было изучение клинико-лабораторных особенностей лихорадки Западного Нила у детей.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи нами были проанализированы истории детей, находившихся на лечении в Волгоградской областной детской клинической инфекционной больнице в течение 2010—2012 годов с диагнозом «лихорадка Западного Нила». Все дети получали полное клинико-лабораторное обследование, включающее общие анализы крови, мочи, биохимические тесты, УЗИ, ЭКГ, рентгенографическое исследование, консультации узких специалистов. При подозрении на нервную форму выполнялась люмбальная пункция с анализом ликвора. Диагностика заболевания во всех случаях осуществлялась определением антител класса М и G в крови больных методом ИФА к вирусу ЛЗН (Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области).

Результаты и их обсуждение

Начиная с 2010 г. в Волгоградской области проводится активное выявление больных ЛЗН, обратившихся за

медицинской помощью с жалобами на высокую температуру, упорные головные боли и другие проявления вирусных инфекций [7]. В 2010 г на территории области было зарегистрировано 413, в 2011 — 61, в 2012 г. — 889 случаев ЛЗН. Несмотря на высокую настороженность и широко проводимое обследование, за последние 3 года доля детей не превышала 0,5—1% в общей структуре заболеваемости.

За период 2010—2012 гг. в Волгоградской областной клинической детской инфекционной больнице было пролечено 18 детей с ЛЗН. Возрастное распределение наблюдаемых больных представлено на рис. 1, где видно равномерное вовлечение в процесс всех возрастных групп. Необходимо подчеркнуть отсутствие детей первого года жизни (возраст самого младшего пациента составил 1 год 10 месяцев).

Трансмиссивное заражение вирусом ЛЗН обуславливает отчетливую сезонность. Все случаи были зарегистрированы в летние (август — 33,3%) и осенние месяцы (сентябрь и октябрь — 38,9 и 27,8% соответственно).

Оценивая клинические проявления ЛЗН, можно говорить о том, что, как и в группе взрослых, основным клиническим симптомом у детей была лихорадка. По этому поводу большинство из них лечились амбулаторно с диагнозом ОРВИ, что обуславливало позднюю госпитализацию. Так 44,4% детей были госпитализированы на 5—6 день температуры, тогда как 55,6% — на второй неделе заболевания. Выраженность температурной реакции была значительной у большинства заболевших, составляя в среднем $38,1 \pm 2,3^\circ\text{C}$. Длительность лихорадки варьировала от 8 до 45 дней (в среднем $19,8 \pm 7,5$ дня).

При оценке общего анализа крови было установлено, что при поступлении ни у одного ребенка не было выявлено лейкопении. Во всех наблюдениях количество лейкоцитов было увеличено, при этом у 22,2% детей — умеренно (до 10 тысяч), а у 77,8% значительно (до 24 тысяч в 1 мкл), при этом среднее содержание лейкоцитов составило $14,10 \pm 3,9 \times 10^9$ в 1 мкл. Достоверно значимых изменений в лейкоцитарной формуле выявлено не было. Через 5—7 дней от момента госпитализации у всех больных отмечали устойчивую тенденцию к нормализации параметров крови (табл. 1).

Классическими симптомами заболевания, описанными в литературе, считаются полилимфаденопатия и экзантема. В наших наблюдениях увеличение лимфатических узлов было отмечено у 1/3 больных (33,3%), при этом в боль-

Таблица 1. Динамика параметров периферической крови у детей с ЛЗН

Показатель	При поступлении	Через 7 дней	Достоверность различий
Общее количество лейкоцитов ($M \pm m$) $\times 10^9$ в мкл	$14,10 \pm 3,9$	$9,71 \pm 2,3$	$p < 0,05$
Палочкоядерные, %	$4,75 \pm 1,8$	$3,75 \pm 1,1$	$p < 0,05$
Сегментоядерные, %	$58,25 \pm 8,1$	$44,25 \pm 3,6$	$p < 0,05$
Лимфоциты, %	$27,25 \pm 11,3$	$41,50 \pm 4,5$	$p < 0,05$
Моноциты, %	$7,75 \pm 2,1$	$7,87 \pm 1,2$	$p > 0,05$
Эозинофилы, %	$1,50 \pm 2,5$	$1,87 \pm 0,4$	$p > 0,05$
Гемоглобин, г/л	$118,6 \pm 5,7$	$116,75 \pm 6,8$	$p > 0,05$
СОЭ, мм/час	$9,8 \pm 4,1$	$18,87 \pm 5,2$	$p < 0,05$

шинстве случаев это были подчелюстные и переднешейные и только у 1 больного — паховые лимфатические узлы. У всех (100%) детей при поступлении в ротоглотку отмечали гиперемии дужек, задней стенки глотки, явления конъюнктивита и умеренного склерита.

Согласно нашим данным, экзантема также нехарактерна для детей. Она была зарегистрирована в дебюте заболевания только у одного больного (5,5%) в виде уртикарных высыпаний, которые быстро (в течение суток) исчезли после проведения десенсибилизирующей терапии. Мы также не наблюдали клинических признаков миалгии и артралгии, на интенсивную головную боль предъявляли жалобы только пациенты с поражением ЦНС.

В отличие от взрослых, у которых основной клинической формой ЛЗН считается вариант с поражением центральной нервной системы, у детей таковой является острое лихорадочное заболевание без поражения ЦНС. Серозный менингит ЛЗН этиологии был зарегистрирован у 3 человек (16,7%), тогда как лихорадочная форма — у 83,3%. Таким образом, если соотношение этих форм у взрослых выглядит как 4 : 1, то у детей оно принимает обратную зависимость — 1 : 4.

Клиническая картина менингита у всех детей была однотипной и не отличалась по своим проявлениям от таковой при другой этиологии. Она складывалась из длительной лихорадки (до 30—45 дней), слабости, головной боли, утомляемости, сонливости, редкой (не более 1—2 раз в сутки) рвоты, умеренно выраженных и мозаичных менингеальных знаков (неполный менингеальный синдромокомплекс). У всех наблюдаемых симптомы поражения мозговых оболочек появлялись к концу первой недели заболевания. При анализе спинномозговой жидкости находили невысокий лимфоцитарный плеоцитоз (от 100 до 130 клеток), незначительное повышение белка ($0,86 \pm 0,31$ г/л), снижение глюкозы. Характерным признаком был умеренный лейкоцитоз ($12,8 \pm 0,97 \times 10^9$) с выраженным сдвигом (до 12—16% палочкоядерных форм), нормальные показатели СОЭ. В процессе лечения количество лейкоцитов в крови снижалось медленно (в течение 2 недель), формула крови приходила к норме в течение 5—7 дней.

К особенностям ЛЗН у детей можно отнести быстрое присоединение вторичных вирусно-бактериальных инфекций. Их структура представлена на рис. 2. Наиболее часто регистрировали инфекции ротоглотки и придаточных пазух — гнойные тонзиллиты, евстахеиты, отиты, синуситы (38,9% случаев), у 1/4 больных (27,8%) были диагностированы бронхит и очаговая пневмония. В 22,3% наблюдений выявляли признаки миокардиопатии, проявляющиеся тахикардией, глухостью сердечных тонов, снижением артериального давления и изменениями на ЭКГ в виде нарушений реполяризации и проводимости. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $16,2 \pm 7,8$ дней.

Заключение

Таким образом, оценка полученных данных помогла установить некоторые клинико-лабораторные особенности течения лихорадки Западного Нила у детей.

Так, для ЛЗН в Нижнем Поволжье характерна крайне низкая заболеваемость детского населения.

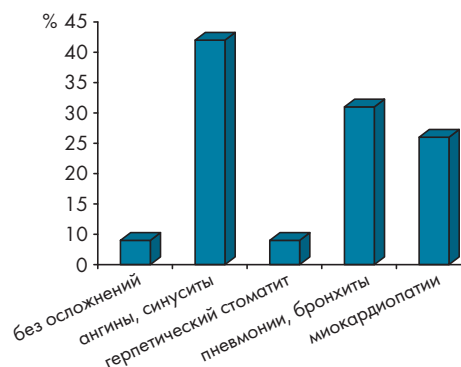


Рисунок 2. Структура и частота встречаемости осложнений при ЛЗН у детей

Заболевание у детей не имеет отличительных опорно-диагностических и лабораторных признаков. Диагностика осуществляется только на основе серологических и/или вирусологических тестов. Ведущим клиническим симптомом ЛЗН у детей является острая лихорадка, продолжительность которой может составлять до 3 недель (в среднем $19,8 \pm 7,5$ дня).

Для детей с ЛЗН нехарактерными симптомами являются лимфаденопатия, экзантема, миалгии и артралгии. У детей редко (16,7%) регистрируются формы с поражением ЦНС. Ни в одном наблюдении не было установлено энцефалита. При развитии острого вирусного менингита ЛЗН этиологии отмечается неполный менингеальный синдром с низкими цифрами лимфоцитарного плеоцитоза (от 100 клеток). Несмотря на длительность (средняя продолжительность $31,3 \pm 5,2$ дня), заболевание носит доброкачественный характер.

Проведенное исследование показало, что наличие у ребенка в летне-осенний период года лихорадочной реакции продолжительностью свыше 5 дней требует включения в диагностический поиск обследование на антитела к вирусу лихорадки Западного Нила.

Литература:

1. Murgue B. The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia / B. Murgue, H. Zeller, V. Deubel // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2002. — V. 267. — P. 195—221.
2. Viral zoonoses in Europe / H. Kallio-Kokko, N. Uzcategui, O. Vapalahti, A.H. Vaheri // FEMS Microbiol. Rev. — 2005. — V. 29. — P. 1051—1077.
3. Rossi S.L. West Nile virus / S.L. Rossi, T.M. Ross, J.D. Evans // Clin. Lab. Med. — 2010. — V. 30 (1). — P. 47—65.
4. Hayes E. B. West Nile virus infection: a pediatric perspective / E.B. Hayes, D.R. O'Leary // Pediatrics. — 2004. — V. 113 (5) — P. 1375—1381.
5. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease / E.B. Hayes et al. // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 1174—1179.
6. Лихорадка Западного Нила: по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999—2002 гг. / Д.К. Львов и др. — Волгоград: Издатель, 2004. — 104 с.
7. Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации. — МУ 3.1.3.2600—10. — М., 2010.

Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6—7 лет вакцинами Национального календаря профилактических прививок

И. В. Коновалов, О. В. Шамшева, Г. А. Ельшина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва

Оценивали безопасность сочетанного введения вакцины для профилактики гриппа Гриппол® плюс с комбинированными препаратами для профилактики дифтерии и столбняка (АДС-М) и кори, краснухи, эпидемического паротита у детей в возрасте 6—7 лет. Показана хорошая переносимость и низкая реактогенность сочетанной иммунизации указанными вакцинами. Вакцина Гриппол® плюс является низкореактогенной, высокоиммуногенной, и не вызывает перекрестной супрессии антител при одновременном введении с другими вакцинами календаря профилактических прививок. В свою очередь, сочетанная вакцинация Гриппол® плюс с другими вакцинами не подавляет развития специфического иммунного ответа против гриппа.

Ключевые слова: сочетанная вакцинация, вакцинопрофилактика гриппа, вакцина Гриппол® плюс

Safety and Immunologic Efficacy of Combined Immunization in Children Aged 6—7 Years with Vaccines from the National Calendar of Prophylactics Vaccines

I. V. Konovalov, O. V. Shamsheva, G. A. Elshina

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

We estimated the safety of the vaccination for prevention of influenza with Grippol® plus vaccine alongside with vaccination with combined preparations for the prevention of diphtheria and tetanus (Td) and measles, rubella, mumps in children aged 6—7 years. We determined that combined immunization with the indicated vaccines proves good tolerability and low reactogenicity. Vaccine Grippol® Plus shows low reactogenicity, high immunogenicity and does not cause cross-suppression of antibodies in co-administration with other vaccines on vaccination calendar. Also concomitant vaccination with Grippol® plus and other vaccines does not inhibit the development of a specific immune response against influenza.

Key words: combined vaccination, vaccine for prevention of influenza, Grippol® plus vaccine

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней у детей №2 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, МДГКБ; (499) 236-01-55

УДК 616-36.22:615.371

История массовой вакцинопрофилактики убедительно доказывает эффективность и важность данного мероприятия в борьбе с контролируемыми инфекциями. Еще сто лет назад вакцинация детей ограничивалась одной прививкой (от оспы). Сорок лет назад количество прививок, которое ребенок получал к двум годам, возросло до пяти (дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, оспа). В настоящее время национальные календари, как правило, включают около 11 вакцин от 20 различных инфекций. Последовательная многолетняя реализация национальных программ вакцинации привела к полной элиминации ряда опасных инфекций. Успехи вакцинопрофилактики и данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о целесообразности включения в календарь прививок новых нозологий: специалисты обсуждают необходимость добавления в календари вакцин от таких инфекций, как пневмококковая, папиллома вирус, Hib.

Парадоксально, но элиминация ряда опасных инфекций в сочетании с необходимостью включения новых прививок в Национальный календарь в настоящее время вызывают развитие негативных тенденций в обществе. Исследования последних лет выявляют, что все большее количество родителей озабочены возрастающим количеством вакцин Национального календаря прививок, которые должны по-

лучать дети. Наряду с убеждением родителей «нет инфекции — не нужна прививка», основным камнем преткновения является обеспокоенность, что иммунная система детей еще недостаточно развита, чтобы адекватно отвечать на вакцинацию, особенно в случае с комбинированными вакцинными препаратами (такими как АКДС, АДС-М). Как следствие, существует опасение, что вакцинация детей в рамках напряженного графика Национального календаря может быть неэффективна и, более того, способна приводить к перенапряжению иммунитета и повышению риска других инфекций.

Следует подчеркнуть, что существующие опасения небоснованы. В конце прошлого столетия было проведено немало исследований, посвященных изучению и анализу функциональных особенностей иммунной системы новорожденных и детей первых лет жизни. Так, Американская Ассоциация педиатров тщательно изучала данный вопрос в течение более, чем 20 лет, акцентируя внимание в двух направлениях: особенности ответа на вакцинацию у детей первых лет жизни и поиск путей повышения безопасности вакцин календаря прививок. Показано, что иммунная система даже новорожденных детей способна генерировать как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ [1, 2]. Иммунитет новорожденных способен отвечать на вакцина-

цию, начиная с 6-го часа после рождения [2—4]. Также доказано, что детский организм вполне способен формировать эффективный гуморальный и клеточный иммунный ответ на иммунизацию комбинированными вакцинами, причем значительно более эффективно, чем при естественном праймировании [5, 6]. В исследованиях, посвященных оценке вариабельности антигенных рецепторов, показано, что генетически иммунная система способна эффективно отвечать на огромное количество антигенов — 10^9 — 10^{11} , и эти возможности ограничиваются лишь числом циркулирующих В-клеток и индивидуальными особенностями организма [7]. Таким образом, приемлемым является не только применение комбинированных вакцин, но и сочетанная вакцинация несколькими вакцинами (включая комбинированные препараты) в разные участки тела. Дополнительно, важно отметить, что современные вакцины сами по себе несут значительно меньшую антигенную нагрузку, по сравнению с первыми вакцинными препаратами. Так, в начале 20-го столетия одна вакцина против натуральной оспы включала около 200 антигенов (белков и полисахаридов), в начале 21-го столетия одиннадцать вакцин календаря в общей сложности содержат около 125 антигенов. Одна комбинированная вакцина АКДС включает примерно 15 антигенов [8].

Что касается возможного кратковременного ослабления иммунитета после вакцинации, доказано, что незначительная транзиторная иммуносуппрессия после иммунизации некоторыми вакцинами не приводит к повышению риска инфицирования другими патогенами [9, 10]. Напротив, как было показано в исследовании, проведенном немецкими специалистами, частота случаев развития различных инфекций была выше у невакцинированных детей первых трех месяцев жизни по сравнению с вакцинированными [11].

В России имеется ограниченное количество работ, посвященных оценке эффективности и безопасности сочетанной иммунизации детей вакцинами календаря прививок. По данным Костинова М. П., комбинированная вакцинация против гриппа и менингококковой инфекции (А и С) у детей 1,5—16 лет является безопасным и эффективным путем защиты детей от инфекций, вакцинальный процесс протекает гладко в 97% случаев [12].

Целью нашей работы явилось изучение показателей специфического иммунного ответа и побочных реакций при одновременном введении комбинированных вакцин календаря прививок у детей 6—7 лет.

Материалы и методы исследования

С 1 ноября 2012 года по настоящее время на базе кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова проводится исследование по изучению безопасности и эффективности сочетанного введения вакцины против гриппа Гриппол® Плюс с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок (против дифтерии и столбняка (АДС-М); кори, краснухи и паротита (Приорикс)).

Характеристика препаратов. АДС-М (производитель — ФГУП «НПО Микроген», Россия) — очищенный адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным (по сравнению с АКДС) содержанием антигенов, содержит в 1 мл 10 флокулирующих единиц дифтерийного анатоксина, 10 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксина, сорбированных на алюминия гидроксиде, 100 мкг мертиолята (консервант). Препарат применяется для профилактики дифтерии и столбняка у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых. Постоянные противопоказания к применению АДС-М у взрослых и детей отсутствуют.

Приорикс® (производитель — GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия) представляет собой комбинированный препарат аттенуированных живых вакцинных штаммов вируса кори (Schwarz, не менее 10^3 TCID₅₀) эпидемического паротита (RIT 43/85, не менее $10^{3.7}$ TCID₅₀) и краснухи (Wistar RA 27/3, не менее 10^3 TCID₅₀), культивируемых отдельно в культуре клеток куриного эмбриона (вирусы кори и паротита) и диплоидных клеток человека (вирус краснухи). Другие компоненты: неомицина В сульфат (не более 25 мкг), лактоза, сорбит, манит, аминокислоты. Вакцина применяется для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи с 12-месячного возраста. Противопоказаниями к проведению прививки являются гиперчувствительность, в т.ч. к белку куриного яйца, неомицину; аллергические реакции на предшествовавшее введение препарата; первичный и вторичный иммунодефицит; острые респираторные и обострение хронических заболеваний, сопровождающиеся лихорадкой; беременность.

Гриппол® плюс (производитель — НПО Петровакс Фарм, Россия) — вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная. В отличие от других вакцин для профилактики гриппа препарат характеризуется сниженным в 3 раза содержанием антигенов вируса и наличием в составе иммуноадаьюанта Полиоксидоний®. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2) и типа В, производства Эббот Биолоджикалз Б. В., Нидерланды, 500 мкг иммуноадаьюанта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере; не содержит консерванта. Препарат применяется у детей, начиная с 6-месячного возраста, подростков и взрослых без ограничения возраста. Детям старше 36 месяцев и взрослым вакцину вводят по 0,5 мл однократно, детям от 6 до 35 месяцев — двукратно по 0,25 мл. Противопоказаниями к проведению вакцинации являются аллергические реакции на куриный белок и компоненты вакцины; острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания (вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии); аллергические реакции на предшествовавшее введение гриппозных вакцин. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях вакцинацию проводят после нормализации температуры [13].

Под наблюдением находилось 49 практически здоровых детей в возрасте 6—7 лет. Дизайн исследования: открытое сравнительное. Критерии включения в исследова-

ния — возраст детей 6—7 лет, отсутствие противопоказаний к введению вакцинных препаратов (аллергические реакции на куриный белок и компоненты вакцины, острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания, имевшаяся ранее аллергическая реакция на введение гриппозных вакцин), наличие заполненного опекунской или родителем информированного согласия на включение в исследование, отсутствие вакцинации любыми вакцинами в течение 1 месяца до исследования. Критерии исключения — выраженные аллергические реакции.

Перед прививкой все дети были осмотрены врачом, проведено измерение температуры тела, артериального давления. Основную группу составили 39 детей, получившие одновременно с вакциной Гриппол® плюс две комбинированные вакцины: 19 детей, вакцинированных Гриппол® плюс в сочетании с АДС-М, и 20 детей — Гриппол® плюс в сочетании с Приорикс. Группу сравнения составили 12 детей, из них 4 получали одну из комбинированных вакцин (2 ребенка были вакцинированы АДС-М и 2 — Приорикс) и 8 детей были вакцинированы только Гриппол® плюс.

Вакцинация против гриппа проводилась перед началом эпидемического подъема заболеваемости гриппом (ноябрь–декабрь). Все дети получили инъекцию вакцины Гриппол® плюс однократно в дозе 0,5 мл внутримышечно в дельтовидную мышцу. Комбинированные вакцины АДС-М и Приорикс также были введены в дельтовидную мышцу в дозе 0,5 мл однократно в декретированные сроки, АДС-М — внутримышечно, Приорикс — подкожно. В группах сочетанной вакцинации препараты вводились в разные участки тела: Гриппол® плюс — внутримышечно в дельтовидную мышцу правой руки, Приорикс и АДС-М — в левую руку.

Согласно программе исследования, проводилась оценка местных и общих вакцинальных реакций в течение 5-ти дней после вакцинации. Течение поствакцинального периода оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным течением поствакцинального периода понимали присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации. Гладким считали отсутствие таковых. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 4—5 дней после прививки разделяли по общепринятым критериям как: слабые — появление субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы — подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита); сильные — лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации. При отсутствии температуры, симптомов интоксикации вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции определяли в первые 4—5 суток и расценивали как: нормальные слабые, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре, средние при диаметре 25—50 мм и сильные при диаметре более 50 мм. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям слабой, средней степени и выраженную.

У всех детей осуществлялся забор крови за 1—2 дня до и через 28—30 дней после вакцинации. Уровни специфических антител оценивались в реакциях по стандартным методикам: противогриппозные — в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с антигенами вакцинных штаммов вируса гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, антитела к дифтерийному и столбнячному анатоксинам — в реакции прямой гемагглютинации.

Защитным титром противогриппозных антител считали значения 1 : 40 и выше. Иммуногенность вакцины Гриппол® плюс определяли по соответствию международным стандартам СРМР, при которых вакцина считается иммуногенной, если соответствует по крайней мере одному из критериев: сероконверсии (доля лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) — не менее 40%; уровень серологической защищенности после вакцинации — процент лиц с защитным титром антител > 1 : 40 не менее 70%; кратность нарастания титров по сравнению с фоновой сывороткой — не менее 2,5.

Условные значения титров противодифтерийных и противостолбнячных антител были распределены следующим образом: низкие (1 : 40—1 : 160), средние (1 : 320—1 : 640) и высокие (1 : 1280 и выше). Защитным титром антител к дифтерийному и столбнячному анатоксину считали значения 1 : 40 и выше.

Антитела к вирусу паротита определяли качественно. Положительными считали сыворотки с ОП (оптической плотностью) > ОП критического. ОП критическое рассчитывали из результатов отрицательного контроля. В данном исследовании ОП критическая в опыте составила 0,336 о. е. Если ОП сыворотки < 0,8 х ОП критического, то такие пробы считали не содержащими защитные антитела. Результаты анализа трактовали соответственно как положительные или отрицательные.

Антитела к вирусу кори определяли количественным способом. Оптическая плотность образцов после проведения опыта сопоставлялась с калибровочной кривой, результат выражался в МЕ/мл. Результат образца считали положительным, то есть содержащим защитные титры, если концентрация антител к вирусу кори более или равна 0,18 МЕ/мл.

Антитела к вирусу краснухи определяли количественно. Результат анализа считали положительным, если оптическая плотность сыворотки образца больше или равна ОП 10. ОП 10 является концентрацией калибровочного образца с известной концентрацией, равной 10 МЕ/мл. Результат считали отрицательным, если ОП образца менее ОП.

Результаты и их обсуждение

Наблюдения за клиническими проявлениями вакцинальных реакций показали, что ни у одного ребенка не выявлено поствакцинальных осложнений средней или тяжелой степени тяжести на комбинированное введение вакцин календаря профилактических прививок. В группе детей, получивших только вакцину Гриппол® плюс, не зарегистрировано ни местных, ни общих вакцинальных реакций. Также не было отмечено поствакцинальных реакций на введение вакцины АДС-М и Приорикс.

При одновременном введении двух вакцин Гриппол® плюс и АДС-М в разные части тела поствакцинальный период также протекал гладко. Мы не наблюдали каких-либо общих и местных реакций. При совместном введении вакцин Гриппол® плюс и Приорикс у 2 детей (4%) в месте введения вакцины Приорикс наблюдали гиперемию, не превышающую 10 мм в диаметре, что свидетельствует о слабой поствакцинальной реакции. В динамике гиперемия купировалась самостоятельно в течение 2-х суток.

Вакцинальные реакции общего характера наблюдались при одновременном введении двух вакцинных препаратов Гриппол® плюс и Приорикс у 2-х детей (4%) в виде субфебрилитета (до 37,4°C) и ухудшения самочувствия (раздражительность, плаксивость) в течение 2-х суток после вакцинации.

Общие реакции купировались самостоятельно, без применения медикаментозных средств и были расценены нами как реакции слабой степени выраженности. Описанные реакции на введение данных препаратов соответствовали заявленным производителем вакцинных препаратов.

Таким образом, вакцинальный процесс протекал гладко у всех детей в возрасте 6—7 лет, получивших только одну вакцину. При одновременном введении двух вакцин (Гриппол® плюс с АДС-М или Гриппол® плюс с вакциной Приорикс) у подавляющего большинства детей не наблюдалось поствакцинальных реакций.

Для оценки совместимости вакцин при одновременном введении нами были также проанализированы результаты исследования сывороток привитых 35 детей в возрасте 6—7 лет, взятых в динамике до и после вакцинации.

Иммуногенность вакцины Гриппол® плюс ко всем трем вакцинным штаммам при раздельном и сочетанном применении соответствовала международным стандартам (руководство по гармонизации требований к противогриппозным вакцинам Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам — CIMP/BWP/214/96), предъявляемым к вакцинным препаратам.

Не выявлено значимых различий в эффективности вакцинации от гриппа между группами как при сочетанном применении вакцин, так и при раздельном.

До вакцинации АДС-М (2-я ревакцинация) с Гриппол® плюс в сыворотках у 15 детей определялся исходно высокий титр антител к дифтерийному анатоксину. В том числе, у 10 детей он был равен или выше 1/1280, у 4 детей он составил 1/640, у 1 ребенка — 1/40. После вакцинации АДС-М с Гриппол® плюс у всех 19 детей титр антител к дифтерийному анатоксину составил более 1/1280.

Из 18 детей, привитых Гриппол® плюс одновременно с ревакцинацией Приорикс, исходный защитный уровень антител от кори, краснухи и паротита отмечался у 15 детей. У одного ребенка исходно был серонегативный уровень антител против кори, у одного — против краснухи и у одного — против паротита. В контрольных сыворотках после вакцинации уровень сероконверсии с достижением защитного титра антитела против кори, краснухи и паротита отмечался у всех 18 детей.

Одну из комбинированных вакцин (Приорикс или АДС-М) получили по 2 ребенка. После вакцинации у них отмечался высокий уровень сероконверсии с формированием защитного уровня антител.

Заключение

Проведенное клиническое наблюдение сочетанного введения вакцины для профилактики гриппа Гриппол® плюс с комбинированными препаратами для профилактики дифтерии и столбняка (АДС-М) и кори, краснухи, эпидемического паротита (Приорикс) показало безопасность данного метода. При моновакцинации реакций на введение препаратов не зарегистрировано. При сочетанной вакцинации наблюдались в единичных случаях общие и местные реакции слабой силы, не потребовавшие назначения медикаментозной терапии. Во всех случаях после сочетанной вакцинации от гриппа, кори, краснухи, паротита, дифтерии отмечалось формирование высоких защитных титров антител. Таким образом, вакцина Гриппол® плюс является низкореактогенной, высокоиммуногенной, и не вызывает перекрестной супрессии антител при одновременном введении с другими вакцинами календаря профилактических прививок. В свою очередь, сочетанная вакцинация Гриппол® плюс с другими вакцинами не подавляет развития специфического иммунного ответа против гриппа.

Литература:

1. Fadel S., Sarazotti M. Cellular immune response in neonates // *Int. Rev. Immunol.* — 2000; 19 : 173—193.
2. Siergrist C.A. Neonatal and early life vaccinology // *Vaccine.* — 2001; 19 : 3331—3346.
3. Clark A., Rudd P. Neonatal BCG immunization // *Arch. Dis. Child.* — 1992; 67 : 473—474.
4. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of published literature / G.A. Colditz et al. // *JAMA.* — 1994; 271 : 698—702.
5. Plotkin S.A., Orenstein W.A. *Vaccines.* — 3rd edition Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1999.
6. A high degree of natural immunogenic priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis / Anderson P., Ingram D.L., Pichichero M., Peter G. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000; 19 : 589—591.
7. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. *Cellular and molecular immunology.* — 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1994.
8. Apparent decreased risk of invasive disease after heterologous childhood immunization / S.B. Black et al. // *Am. J. Dis. Child.* — 1991; 145 : 746—749.
9. Addressing Parents' Concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infants' immune system? / A. Paul et al. // *Pediatrics.* — 2012; 109(1) : 124—129.
10. DTP immunization and susceptibility to infection diseases. Is there a relationship? / M. Davidson et al. // *Am. J. Dis. Child.* — 1991; 145 : 750—754.
11. General non-specific morbidity is reduced after vaccination within the third month of life — the Greifswal study / S. Otto et al. // *J. Infect.* — 2000; 41 : 172—175.
12. Опыт сочетанного применения вакцин против менингококковой инфекции и гриппа в эпидситуации / М.П. Костинов и др. // *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики.* — 2004, № 1 (31). — С. 7—9.
13. Инструкция по применению «Гриппол® Плюс» вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной утверждена 15.07.2008 г.

Современные методы оценки фиброза печени

Е. В. ГУЩИНА, Т. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

В настоящем обзоре приведены различные современные методы оценки фиброза печени при хронических вирусных гепатитах и показана их роль в клинической практике.

Ключевые слова: фиброз печени, вирусные гепатиты

Modern Methods for Estimation of Liver Fibrosis

E. V. Guschina, T. V. Cherednichenko

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

In the article we describe different modern methods of estimation of liver fibrosis at chronic viral hepatitis and their role in clinical practice.

Key words: liver fibrosis, viral hepatitis

Контактная информация: Чередниченко Татьяна Васильевна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней у детей №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 616.36

В настоящее время с группой вирусов гепатита В, С, D, вызывающих острую и хроническую инфекцию с поражением печени, связана существенная часть забот общественного здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, около 2,7% всех случаев смертей вызваны острыми гепатитами В и С, а также раком и циррозом печени (ЦП), обусловленными данными вирусами [1].

В зоне особого риска по развитию хронического процесса в печени находятся дети. Прогнозируется, что около 96% детей раннего возраста, инфицированных вирусом гепатита В в перинатальный период, 30% детей, инфицированных в раннем возрасте, и 6% детей, заразившихся вирусом гепатита В по прошествии первых пяти лет жизни, будут болеть хроническим гепатитом В [1].

Лица с хронической HBV-HD и HCV-вирусной инфекцией подвержены значительному риску развития цирроза печени. В связи с этим является актуальной проблема диагностики стадии процесса на основании выраженности признаков фиброза при указанных хронических вирусных гепатитах, что имеет значение для прогноза хронического процесса и возможности проведения терапевтической тактики для снижения интенсивности фиброгенеза.

Оценить выраженность фиброзных изменений в ткани печени можно несколькими методами, которые делятся на инвазивные — пункционная биопсия печени (ПБП) и неинвазивные (инструментальные и лабораторные), без пункции печени.

Со времени первой пункционной биопсии, выполненной Р. Ehrlich (Германия) в 1883 году, и по настоящее время, гистологическое исследование биоптатов печени, полученных путем чрескожной ПБП, остается стандартом диагностики хронического гепатита.

Однако до настоящего времени ПБП сопряжена с рядом серьезных проблем, особенно в детском возрасте.

Широкодоступным и распространенным является ультразвуковое исследование печени (УЗИ). Отсутствие противопоказаний к применению, безболезненность, относительно высокая информативность, доступность, сравнительно низкая стоимость исследования позволяют считать УЗИ основным методом визуализации, особенно при об-

следовании детей с патологией печени [2]. По данным кафедры детских инфекций РНИМУ, результаты УЗ-сканирования печени детей с хроническими гепатитами совпадают с данными пункционной биопсии печени в 62% случаев [3]. На основании этого В. Ф. Учайкиным и др. [4] были разработаны ультразвуковые критерии стадий фиброза печени при хроническом гепатите у детей.

Накопление фиброзной ткани в печени приводит к изменению ее физических свойств. С учетом этого разработаны неинвазивные методы оценки плотности или эластичности ткани печени: магнитно-резонансная эластография, ультразвуковая эластография, определение скорости кровотока в портальной системе [5, 6].

Одним из новых методов диагностики фиброза печени является непрямая ультразвуковая эластография, положенная в основу принципа работы аппарата Fibroscan (Echosens, Франция) [7–12]. Метод основан на законе Гука, определяющем реакцию материала на сжатие.

По результатам исследований Ч. С. Павлова и др. [11], выполненных на базе клиники ММА им. Сеченова, у взрослых больных с хроническими вирусными гепатитами, максимальную диагностическую точность метод эластографии имеет на стадиях F3–F4, что соответствует данным и зарубежных авторов. На стадиях фиброза F0–F1 авторы отмечают низкую чувствительность (66%) и высокую специфичность (83%).

Горячева Л. Г. и др. отмечают, что эластография имеет ограничения при массе тела до 6 кг, что привносит сложности при ее выполнении у детей с неонатальным гепатитом [13].

В последние 10 лет проводится все больше исследований, направленных на поиск новых высокочувствительных и специфичных методов лабораторной неинвазивной диагностики фиброза печени.

Большинство авторов биомаркеры фиброза условно разделяют на прямые и непрямые (табл. 1).

1. Непрямые. Это традиционные сывороточные маркеры, характеризующие изменение функции печени и не обязательно отражающие изменения в клеточном матриксе или в профиброзных клетках. Непрямые маркеры фиброза —

фиброза — это фрагменты клеточного матрикса печени, образованные звездчатыми клетками, и молекулы, участвующие в регуляции прогрессии и регрессии фиброза. Это: гиалуроновая кислота, коллагены IV и VI, аминотерминальный фрагмент проколлагена III (P3NP), ламинин, теназин, матриксные металлопротеиназы и TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1.

В последние годы в литературе среди биомаркеров фиброза уделяется особое внимание гиалуроновой кислоте (hyaluronic acid, HA) и коллагена IV типа (CL-IV) в диагностике фиброгенеза в печени.

Использование коллагена 4 типа и гиалуроновой кислоты в качестве одиночных тестов фиброгенеза существенно ограничено, поскольку они не обладают достаточной специфичностью именно для печеночной ткани и могут отражать процессы, происходящие в других органах при их поражении.

Разработаны различные шкалы, учитывающие несколько клеточных и биохимических параметров, косвенно свидетельствующих об интенсивности процессов фиброобразования в печени [14–16]. В 1997 году была разработана дискриминантная счетная шкала Bonacini, которая учитывает количество тромбоцитов, протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения (МНО) и соотношение активности АЛТ/АСТ [14]. S. Sheriff и др., кроме использованных в шкале Bonacini параметров, учитывали также возраст, активность гамма-глутамилтранспептидазы и концентрацию альбумина в сыворотке крови [15]. А. А. Останин и др. [16] разработали прогностическую модель неинвазивной диагностики фиброза печени, основанную на использовании 5 параметров (ПТИ, глюкоза, альбумин, АСТ и ЛДГ), с помощью которых вычисляется так называемый интегральный индекс фиброза (ИИФ).

Во многих странах активно апробируются комбинированные неинвазивные тесты, которые основаны на сочетании определении прямых и непрямых маркеров фиброза печени (табл. 1).

Проведено немало сравнительных исследований с целью выявления наиболее чувствительных и специфичных фиброзных панелей [34–38]. Однако по результатам исследований стало очевидно, что многие из фиброзных панелей позволяют с достаточно высокой надежностью или диагностировать тяжелые стадии фиброза, или исключать его наличие. Но при промежуточных стадиях фиброза надежность таких панелей существенно снижается.

На фоне весьма большого количества статей, посвященных поиску и разработке методов неинвазивной диагностики фиброза печени у взрослых пациентов, исследования в данном направлении у детей с хроническими вирусными гепатитами, представлены в единичных работах.

Одним из таковых является исследование на основании асептической воспалительной реакции (ABP). На базе кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ был разработан метод «кожного окна», базирующийся на классической клинической модели — тесте «кожного окна» по Rebusk J. W., Crawley J. A., (1955), с помощью которого возможна оценка характера кожной ABP, свидетельствующей о течении фиброза в печени (Харламова Ф. С. и др.) [39].

Появились публикации, посвященные определению сывороточных маркеров фиброза при хроническом вирусном гепатите у детей. Целью исследования В. Marek и др. [40]

было определение диагностической значимости сывороточной концентрации TGF- β -1 и АПК III у пациентов с хроническим гепатитом В и С. В исследование были включены 40 детей с ХГВ и 50 с ХГС. В результате у пациентов с ХГВ было обнаружено значительное повышение TGF- β -1, по сравнению с группой контроля. Кроме того, для TGF- β -1 была выявлена корреляция со стадией фиброза печени в отличие от АПК III.

Польские ученые D. M. Lebensztejn и др. провели обследование 63 детей в возрасте от 7 до 14 лет с хроническим гепатитом В, у которых определяли сывороточные уровни аполипопротеина, гаптоглобина и А-2 макроглобулина. По результатам исследования выявлено, что концентрации аполипопротеина, гаптоглобина и А-2 макроглобулина в сыворотке существенно не различались у пациентов с хроническим гепатитом В, по сравнению с контролем. Однако при уровне аполипопротеина, равного 1,19 нг/мл, отмечалась чувствительность на уровне 85,7% и специфичность — 60,7% для прогнозирования фиброза [41].

J. L. Hartley и др. (Великобритания) обследовали 93 ребенка (средний возраст 7,5 лет) с хроническими вирусными гепатитами. При этом у 23 детей с выраженным фиброзом показатели HA были значительно выше, чем у детей с умеренным и слабовыраженным фиброзом печени (72 нг/мл и 30 нг/мл соответственно; $p < 0,005$). По результатам исследования, пороговый уровень ГК в 50 нг/мл имел положительную прогностическую ценность, равную 40%, и отрицательную прогностическую ценность — 86% для диагностики выраженного фиброза печени [42].

Z. Li и др. определяли уровни HA, CL-IV, ламинина и PIINP у 41 новорожденного с внутриутробным гепатитом. Стадии фиброза определялись морфологическим методом по результатам биопсии. Корреляция со стадией фиброза была выявлена только для HA [43].

Работ, посвященных исследованию воздействия противовирусных препаратов на фиброз у больных с ХГВ и ХГС немного, в большинстве своем они проводились у взрослых [44–46], и лишь единичные — у детей.

По данным Л. Г. Горячевой, препаратами выбора в качестве этиотропной терапии для детей 1-го года жизни, больных ХГВ и ХГС, являются виферон и циклоферон, для детей старше 2-х лет — интераль, циклоферон, ламивудин [13].

D. M. Lebensztejn и др. был обследован 41 ребенок с ХГВ. При этом 29 из них в течение 2-х лет получали противовирусный препарат ламивудин. У всех детей определялись концентрации ММР-9, TIMP-1 и TIMP-2 до начала лечения и через 24 месяца после его завершения. Уровни TIMP-1 и TIMP-2 в крови были значительно выше у детей с хроническим гепатитом В, получавших ламивудин, чем в контрольной группе, а ММР-9 — ниже. Для показателя ММР-2 отмечалась положительная корреляция с гистологической стадией фиброза, а для ММР-9 — отрицательная. В связи с чем авторы рассматривают определение ММР-9 с целью разграничения минимальной и выраженной стадии фиброза печени [47].

С. Б. Чуелов и др. обследовали 43 ребенка с ХГС и ХГВ в динамике на содержание сывороточных маркеров ФП (HA и CL IV). Среди них 30 пациентов (22 с ХГС, 8 с ХГВ) получали терапию вифероном в суточной дозе 3 млн МЕ/м² и 5 млн МЕ/м² соответственно в течение не менее 6 месяцев. Еще 13 детей (7 с ХГС и 6 с ХГВ), не получавших противо-

вирусной терапии, составили группу контроля. Концентрации сывороточных маркеров ФП у детей с ХГ, получавших лечение вифероном, имели тенденцию к снижению, тогда как у больных, не подвергавшихся терапии, отмечалась тенденция к нарастанию уровня НА в сыворотке и практически отсутствовала динамика содержания СЛ IV, что в конечном счете указывало на антифибротический эффект виферона [48].

Таким образом, в последние годы все большее внимание уделяется роли серологических маркеров в диагностике фиброза печени. Однако отмечается противоречивость полученных различными авторами данных. Методы неинвазивной диагностики фиброза, в частности серологические маркеры фиброза печени пока что не являются альтернативой биопсии, но со временем в результате углубленной разработки могут снизить необходимость ее применения и даже заменить таковую, особенно в детском возрасте.

Следует отметить, что лишь в единичных работах освещается проблема фиброза печени у детей при хронических вирусных гепатитах.

В связи с вышесказанным, проведение исследований по изучению клинической значимости серологических маркеров фиброза печени при хронических вирусных гепатитах и их динамики под влиянием этиотропной терапии у детей является актуальным и необходимым.

Литература:

1. WHO. Viral hepatitis. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-ru.pdf
2. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей / Под ред. И.В. Дворяковского, Б.С. Каганова. — М.: Династия, 2008. — 96 с.
3. Писарев А.Г. Ультразвуковая эхография / Болезни органов пищеварения у детей // Под ред. А.В. Мазурина. — М., 1984. — С.130—132.
4. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТВ у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко. — М.: Новая волна, 2003. — 431 с.
5. Ягмур В.Б. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени / Новости медицины и фармации. — 2009/ <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-8419/article-8430/>
6. Коновалова О.Н. Неинвазивная инструментальная диагностика фиброза печени при хронических гепатитах В и С: Автореф. дисс. ... к. м. н. — М., 2009. — 24 с.
7. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis / J.W. Luo et al. // Zhonghua Gan Bing Za Zhi. — 2006. — V. 14, № 5. — P. 395—397.
8. Nguyen-Khac E. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan) / Nguyen-Khac E., Capron D. // Gastroenterol Hepatol. — 2006. — V. 18. — P. 1321—1325.
9. Verveer C. Non-invasive measurement of liver fibrosis: application of the FibroScan in hepatology / Verveer C., de Knecht R.J. Scand J. // Gastroenterol Suppl. — 2006. — P. 85—88.
10. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study / J. Foucher et al. // Gut. — 2006. — V. 55 — P. 403—408.
11. Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, В.Т. Ивашкин // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43—52.
12. Эластография печени в детской практике / Л.Г. Горячева, М.Я. Котив, Н.А. Ефремова, М.А. Пономарева, Л.М. Тепа // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 2/3. — С. 64—68.
13. Особенности течения и исходы неонатальных гепатитов различной этиологии / Н.А. Ефремова и др. // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 73—77.
14. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection/ M. Bonacini et al. // Am J Gastroenterol. — 1997. V. 92(8). — P. 1302—1304.
15. Sheriff S. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Sheriff et al. // Hepatology. — 2001. — V. 33(1). — P. 196—200.
16. Прогностическая модель неинвазивной диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами / А.А. Останин и др. // Медицинская Иммунология. — 2008. — Т. 10, № 4—5. — С. 405—414.
17. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия. — М.: Lomonosoff Print, 2009. — 40 с.
18. Snyder C.N. The APRI may be enhanced by the use of the FIBROSpect II in the estimation of fibrosis in chronic hepatitis / Snyder C.N., Nguyen A., Gajula L. // Clinica Chimica Acta. — 2007. — V. 381(2). — P. 119—123.
19. Williams A.L. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis / Williams A.L., Hoofnagle J.H. // Gastroenterology. — 1988. — V. 95. — P. 734—739.
20. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort / Lok A.S. et al // Hepatology. — 2005. — V. 42. — P. 282—292.
21. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection, comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard et al. // Hepatology. — 2007. — V. 46(1). — P. 32—36.
22. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C / M. Koda et al. // Hepatology. — 2007. — V. 45(2). — P. 297—306.
23. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns et al. // Hepatology. — 2002. — V. 36(4 Pt 1). — P. 986—992.
24. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut et al. // Lancet. — 2001. — V. 357. — P. 1069—1075.
25. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid / V. Leroy et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — V. 99(2). — P. 271—279.
26. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme et al. // J. Viral. Hepat. — 2006. — V. 13(10). — P. 643—651.
27. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients / M. Larrousse et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2007. — V. 46(3). — P. 304—311.
28. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / W.M. Rosenberg et al. // Gastroenterology. — 2004. — V. 127. — P. 1704—1713.
29. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index / T.B. Kelleher et al. // J. Hepatol. — 2005. — V. 43(1). — P. 78—84.
30. Assessment of FIBROSpect II to detect hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients / A. Zaman et al. // Am. J. Med. — 2007. — V. 120(3). — P. 9—14.
31. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model / M.D. Zeng et al. // Hepatology. — 2005. — V. 42(6). — P. 1437—1445.
32. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients / M. Bourliere et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — V. 28(4). — P. 458—467.
33. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD / P. Cales et al. // J. Hepatol. — 2009. — V. 50(1) — P. 165—173.
34. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C / V. Leroy et al. // J. Hepatol. — 2007 — V. 46(5). — P. 775—782.
35. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data / V. Leroy et al. // Clin. Biochem. — 2008. — V. 41(16—17). — P. 1368—1376.
36. Evaluation and improvement of a reliable diagnosis of cirrhosis by blood tests/ P. Cales et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2008. — V. 32(12). — P. 1050—1060.
37. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau et al. // Hepatology. — 2009. — V. 49(1). — P. 97—105.
38. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV coinfected patients: the fibroic study-ANRS HC02 / P. Cacoub et al. // Hepatology. — 2008. — V. 48(5). — P. 765—773.

39. Способ диагностики фиброза печени при хроническом гепатите у детей / Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, Т.В. Черданиченко, А.Г. Писарев, Е.А. Меркулова. — http://ntpo.com/patents_medicine/medicine_14/medicine_164.shtml
40. Serum aminoterminal peptide of type III procollagen (PIIINP) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) levels in patients with chronic hepatitis B and C / B. Marek et al. // *Pol Arch Med Wewn.* — 2003. — V. 109. — № 6. — P. 603–608.
41. Serum level of YKL-40 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B / D.M. Lebensztejn et al // *Advances in Medical Sciences.* — 2007. — V. 52. — P. 120–124.
42. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease / J.L. Hartley et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — № 2(43). — P. 217–221.
43. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome / Z.X. Li et al. // *World J Gastroenterol.* — 2006. — V. 28. — № 12(44) — P. 7155–7160.
44. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PII-INP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme et al. // *J. Viral. Hepat.* — 2006. — V. 13(10). — P. 643–651.
45. Long-term histological prognosis and serum fibrosis markers in chronic hepatitis C patients treated with interferon / H. Kojima et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — V. 1, N 9. — P. 1015–1021.
46. Serum amino, terminal propeptide of type III procollagen and 7S domain of type IV col, lagen correlate with hepatic iron concentration in patients with chronic hepatitis C following alpha,interferon therapy / I. Shimizu et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — V. 16, N 2. — P. 196–201.
47. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis B treated with lamivudine / D.M. Lebensztejn et al. // *Adv Med Sci.* — 2007. — V. 52 — P. 114–119.
48. Сывороточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение / С.Б. Чуелов и др. // *Педиатрия.* — 2008. — Т. 87. — № 6. — С. 67–73.

Обоснование вакцинопрофилактики гриппа у детей раннего возраста

А. П. ЧЕРДАНЦЕВ

ГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет

Грипп является одной из наиболее опасных инфекций для детей раннего возраста. Важнейшим способом ограничить распространение инфекции и локализовать эпидемическую вспышку среди детей является вакцинопрофилактика гриппа. Современные вакцины имеют высокий профиль безопасности и эффективности, что позволяет использовать их уже на первом году жизни младенца. В обзоре освещена позиция ВОЗ и ECDC в отношении необходимости формирования коллективного и индивидуального иммунитета среди детей разных возрастных групп. Показана позитивная роль материнской иммунизации против гриппа для создания устойчивости к инфекции младенцев первых месяцев жизни.

Ключевые слова: грипп, вакцины против гриппа, безопасность вакцин у детей

Substantiation of Vaccine-Prophylaxis against Influenza in Children of Early Age

A. P. Cherdantsev

Ulianovsk State University, Ulianovsk

Influenza is one of the most dangerous infection for children of early age. Vaccine-prophylactics against influenza is the most important way to confine the spreading of the infection and to localize epidemic outbreak among children. Modern vaccines have a high level of safety and efficacy. It allows to apply them during the first year of life. The WHO and ECDC point out the necessity of group and individual immunity development among children of different age groups. The authors demonstrated important role of immunization against influenza for the mother to enhance resistance to the infection in the child in the first months of its life.

Key words: influenza, vaccines against flue, safety of vaccines in children

Контактная информация: Черданцев Александр Петрович — к.м.н., доц. каф. педиатрии Ульяновского гос. университета; 432000, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; sas@mv.ru

УДК 615.37:616

Респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп, являются наиболее массовыми заболеваниями и занимают ведущее место в структуре инфекционных болезней человека, их доля составляет не менее 80–90% [1, 2].

Каждый третий житель планеты ежегодно переносит острую респираторную инфекцию или грипп, что составляет около 500 млн человек, при этом в 2 млн случаев заболевание заканчивается летальным исходом [3, 4]. В России каждый год регистрируется от 27,3 до 41,2 млн случаев респираторных инфекций. Грипп инициирует у 4–11% больных развитие осложнений и для 20–40 тыс. людей заканчивается фатально [2, 5, 6].

Дети представляют особую группу риска, поскольку частота респираторных вирусных инфекций и гриппа у них в 10 раз превышает заболеваемость взрослых, а среди детей-дошкольников этот показатель увеличивается в

16 раз [7]. Наиболее уязвимы дети первых 5 лет жизни, у которых число связанных с гриппом госпитализаций достигает аналогичных показателей среди людей пожилого возраста [3, 8, 9].

Заболеваемость и летальность от гриппа у детей раннего возраста.

Анализ последствий пандемии гриппа, вызванной вирусом штамма A/H1N1/v, показал, что в Европейских странах у детей в возрасте до 4-х лет регистрировалась самая высокая частота заболеваемости с наивысшим показателем госпитализации [10–12]. Пик детской смертности приходился на младенцев первого года жизни. Так, летальность среди детей от 1 до 17 лет составила 4–8, в то время как у детей первого года жизни она достигала 14 на 1 000 000 детского населения [13]. Pebody et al. сообщают, что за весь пандемический период в Англии

было зарегистрировано 4 погибших ребенка в возрасте первых 6 месяцев жизни из 336 фатальных исходов гриппа, что составило 1% случаев [14]. В других источниках приводятся данные по летальности при тяжелом гриппе с частотой 1 : 300 000—500 000 у детей 0—4 года жизни [15—18]. При этом большинство погибших детей (64%) имели тяжелые сопутствующие заболевания [19].

В эпидемическом сезоне 2003—2004 г.г. в США среди детей было зарегистрировано в общей сложности 153 смертельных исхода от гриппа. Средний возраст погибших составил три года, 96 из них (63%) были моложе 5 лет. Анализ данных показал, что из 149 детей, у которых был известен исходный уровень состояния здоровья, около половины (47%) не имели какой-либо сопутствующей патологии, в 33% случаев выявлялись рискованные заболевания и в 20% случаев — хронические заболевания, не вошедшие в группы высокого риска [20].

Осложнения после гриппа чаще регистрируются у детей первых 5 лет жизни. Исследования, проведенные в Эдинбургском университете, показали, что заболеваемость гриппом, осложнившимся инфекциями нижних дыхательных путей, составила 1,4 и 1,6 на 1000 детей первых 5 лет жизни в развивающихся и промышленно развитых странах соответственно. Причем до 40% всех связанных с гриппом осложнений у детей регистрировались на первом году жизни [21]. J. M. Simmerman описывая грипп в Таиланде, показал, что дети моложе 1 года, имели в 6 раз выше риск госпитализации от острой пневмонии на фоне осложненного гриппа по сравнению с общим населением [22].

Описаны существенные особенности в клинике гриппа у детей первых 6 месяцев жизни, и особенно — у новорожденных. Отмечено, что лихорадка, которая является ведущим клиническим критерием остроты и тяжести заболевания, у новорожденного ребенка может быть не выраженной или даже отсутствовать, что значительно затрудняет диагностику гриппа. Показано, что в 43% случаев грипп у новорожденных протекает без лихорадки [23, 24].

Эффективность вакцинации детей против гриппа.

В исследованиях S. Esposito et al. и L. Salleras et al. показано, что эффективность противогриппозной вакцинации в предотвращении развития вирусных гриппоподобных заболеваний у детей 2—5 и 3—14 лет составляет 22—33%, в то время как против лабораторно подтвержденного гриппа — 83,5—88,4% [25, 26].

A. Hoberman et al. в плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании установили, что иммунологическая активность вакцины против гриппа составляет 66% у детей в возрасте 6—24 месяцев. В эпидемический период (1999/2000) гриппом заболело 5,5% детей в группе привитых и 15,9% в группе непривитых детей. Продолжая вакцинацию детей в следующем эпидемическом сезоне (2000/2001), было показано, что лабораторно подтвержденный грипп перенесли уже 3,6 и 3,3% детей соответственно. Таким образом, подчеркивается необходимость ежегодной вакцинации детей против гриппа препаратами, содержащими штаммы вирусных антигенов, актуальные для текущего эпидемического сезона [27].

В рекомендациях ECDC (Европейского Центра Контроля и Профилактики болезней) подчеркивается, что вакцинация против гриппа является основной стратегией профилактики тяжелого и осложненного течения этой инфекции

даже в том случае, если прививка окажется менее эффективной, чем ожидалось. Известно, что вакцинация против гриппа значительно сокращает число госпитализаций среди детей [3]. В работе В. В. Мирошниковой и соавт. показано, что среди вакцинированных против гриппа детей тяжелое течение отмечается в 21% случаев, в то время как среди не вакцинированных — в 68% случаев. При этом осложнения регистрируются в 12 и 82% случаев соответственно, т. е. в 6,8 раза выше в группе невакцинированных по сравнению с вакцинированными детьми [28].

В настоящее время только безадыювантные трехвалентные инактивированные вакцины (TIV) лицензированы для использования у маленьких детей, хотя считается, что адыювантные аналоги являются более иммуногенными [29, 30]. В работе по изучению безопасности и эффективности адыювантной TIV (MF59), в сравнении с ее безадыювантным аналогом и плацебо у детей в возрасте 6—72 месяцев жизни показано, что абсолютные значения эффективности такой вакцины против всех штаммов гриппа составляют 86%, в то время как для безадыювантной TIV — 43%. Выраженность системных и местных реакций на вакцины против гриппа у детей в младшей возрастной группе не зависели от наличия в них адыювантного вещества. Однако в группе детей старшего возраста общие реакции чаще встречались после назначения адыювантной TIV (63%), чем после назначения безадыювантной вакцины (44%) или вакцины контроля (50%) [31]. В исследованиях В. В. Романенко и соавт. отмечена хорошая переносимость детьми в возрасте от 6 мес. до 3 лет отечественной иммуноадыювантной вакцины, содержащей в своем составе полиоксидоний. При этом отмечались редкие незначительные местные постпрививочные реакции, не требовавшие специальной лекарственной коррекции. Показана более высокая иммуногенность вакцины (до 90%) при ее двукратном введении (с интервалом 3—4 недели) серонегативным детям раннего возраста [32]. В иммунизации детей старше 2—3-х лет во многих странах мира разрешены к использованию живые ослабленные вакцины против гриппа, хотя и считается, что этим препаратам присущи более частые случаи нежелательных поствакцинальных реакций [3, 33, 34].

Стратегия защиты против гриппа детей первых 6 месяцев жизни.

Известно, что только антитела класса G передаются плоду через плаценту. Плацентарный транспорт IgG — активный, внутриклеточный процесс, опосредуемый через FcRn-рецептор, требующий интактной, здоровой плаценты [35, 36]. Помимо этого, на механизм переноса антител оказывает влияние гестационный возраст плода, активная иммунизация или спонтанная инфекция беременной, факторы, определяющие фетоплацентарный кровоток, исходная концентрация IgG и его подклассов в материнской крови [37].

После перенесенного гриппа до или во время беременности в пуповинной крови новорожденных выявляются гемагглютинин-ингибирующие антитела той же концентрации, что и в сыворотке крови матери. Эти материнские антитела, как показывают авторы, значительно уменьшают риск возникновения и серьезность последствий гриппа у новорожденных [38, 39].

Существующие в настоящее время трехвалентные инактивированные вакцины против гриппа лицензированы для

использования с 6 месячного возраста. Они не эффективны у детей первого полугодия жизни, что связано с возможной инактивацией вакцинальных антигенов присутствующими в организме ребенка материнскими противогриппозными антителами [40, 41]. Также известна невысокая иммуногенность TIV при применении их у детей 6–24 месячного возраста, что создает необходимость двукратной вакцинации [42, 43].

Использование антивирусной терапии не лицензировано для детей первого полугодия жизни. То же самое касается и имеющихся вакцин против гриппа, которые в силу разных обстоятельств в этом возрасте применяться не могут. Таким образом, в настоящее время отсутствуют методы непосредственной эффективной профилактики и лечения гриппа у детей первых шести месяцев жизни, притом, что дети данной возрастной категории составляют группу крайне высокого риска приобретения этой тяжелой инфекции [3].

Защита матери и ее будущего ребенка от тяжелых последствий гриппа возможна путем вакцинации женщин во время беременности. В рандомизированных контролируемых наблюдениях было показано, что дети первых месяцев жизни и их вакцинированные во время беременности матери, имели достоверно меньшее число лабораторно подтвержденного гриппа, чем младенцы, рожденные от невакцинированных матерей (6 и 16 случаев соответственно). Эффективность формирования пассивного (трансплацентарного) протективного иммунитета против гриппа у новорожденных при вакцинации беременных составила 63%. Острые инфекционные заболевания органов дыхания не гриппозной этиологии у младенцев в группе вакцинированных матерей регистрировались в 1,4 раза реже, чем в сравниваемой группе [44]. А. А. Eick et al., наблюдая за беременными, вакцинированными против гриппа (более 1150 женщин) и рожденными ими детьми, отметили сокращение риска развития лабораторно подтвержденного гриппа на 41%, и снижение числа госпитализаций младенцев от гриппоподобных инфекционных заболеваний на 39%, по сравнению с детьми, родившихся от непривитых матерей [45]. Опыт вакцинации беременных в США, где только за 2000–2003 годы было привито против гриппа более 2 млн женщин, показывает крайне редкие неблагоприятные реакции (всего 20 сообщений) в поствакцинальном периоде, среди которых 9 эпизодов приходились на местные и 8 — на общие реакции [4]. В данных о трех самопроизвольных абортах у вакцинированных против гриппа беременных, прямой причинно-следственной связи с проведенной прививкой экспертам выявить не удалось [40].

Дети, рожденные от вакцинированных во время беременности женщин, не отличаются от сверстников в раннем постнатальном периоде жизни в физическом и нервно-психическом развитии [3, 44, 46].

Экспертами ECDC указывается, что универсальная иммунизация против гриппа всех детей в возрасте старше 6 месяцев жизни и до 18 лет не имеет абсолютных противопоказаний. При этом они выводят ряд положений [3]:

■ Иммунизация против гриппа особенно важна среди детей, которые подвергаются высокой вероятности заразиться гриппом, или если эти дети не получили прививку во время проводившейся накануне массовой вакцинации.

■ Вакцинация всех детей против гриппа приводит к формированию коллективного иммунитета, что значительно уменьшает распространение инфекции.

■ Вакцинация детей старшего возраста менее значима, по сравнению с детьми первых 4-х лет жизни, так как в старшем возрасте регистрируется меньше случаев госпитализаций и смертельных исходов от этой инфекции.

■ Частота госпитализаций при гриппе детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет соизмерима с количеством госпитализаций людей пожилого возраста, которым вакцинация против гриппа давно регламентируется в странах Европы и России.

■ Все вакцины против гриппа, существующие в мире, эффективны у детей. Вакцинация против гриппа детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет приводит к сокращению числа осложнений гриппа, в том числе пневмоний и средних отитов.

■ Иммунизация против гриппа детей из группы риска в возрасте от 6 месяцев до 18 лет должна быть обязательной.

■ Беременность не является противопоказанием к вакцинации против гриппа. Вакцинация во время беременности приводит к сокращению числа связанных с гриппом госпитализаций и смертельных случаев среди беременных. Прививка беременных может потенциально уменьшить риск инфицирования вирусом гриппа и тяжесть течения заболевания у их детей до шести месяцев жизни, у которых вакцинация против гриппа и специфическое противовирусное лечение не проводится.

Заключение

Иммунопрофилактика гриппа у детей раннего возраста является доказательным способом значительного сокращения заболеваемости и уменьшения госпитализаций, связанных с этой инфекцией. Имеющиеся данные по переносимости современных вакцин против гриппа, применяемых в Европейских странах и России, показывают низкий процент нежелательных реакций, высокий профиль безопасности и иммунологической эффективности, в том числе у детей раннего возраста. Однако для формирования у детей раннего возраста протективного иммунитета необходимо двукратное введение противогриппозной вакцины с интервалом 1 месяц.

Специфическая иммунопрофилактика гриппа у детей первого полугодия жизни не результативна. В то же время вакцинация женщин во II и III триместрах беременности обеспечивает эффективную защиту против гриппа детей первых месяцев жизни. На сегодняшний день это единственный способ защитить детей первых 6 месяцев жизни от гриппозной инфекции и связанных с ней осложнений, что делает вакцинацию будущих матерей приоритетной задачей здравоохранения многих стран мира.

Литература:

1. Зайцев А.А. Грипп: диагностика и лечение / А.А. Зайцев, А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 22. — С. 1494–1496.
2. Малый В.П. Грипп: Пособие для врачей / В.П. Малый, М.Г. Романов, Т.В. Сологуб. — СПб—Харьков, 2007. — С. 112.
3. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report/ Stockholm: ECDC. — 2012. — P. 68.

4. The US HHS and FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. Available from: <http://vaers.hhs.gov/index>.
5. Бектимиров Т.А. Вакцинопрофилактика гриппа // Лечащий врач. — 2005. — № 9. — 44–46.
6. Киселев О.И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / О.И. Киселев, И.Г. Маринич, А.А. Соминина. — СПб, 2003. — С. 245.
7. Маринич И.Г. Социальные аспекты эпидемического процесса при гриппе и других острых респираторных заболеваниях в России: Отчет об исследовании / И.Г. Маринич, Л.С. Карпова, Е.А. Смолянинова. — ГУ НИИ РАМН. — 2009. — 112 с.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity—United States, September 28, 2008 — April 4, 2009, and composition of the 2009–10 influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2009. — 58(14). — P. 369–374.
9. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States 2003 to 2008 / A. Bramley et al. // J. Pediatr. — 2010. — 157(5). — P. 808–814.
10. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July — 15 November 2009 / C. Fuhrman et al. // Euro Surveill. — 2010. — 15(2).
11. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009) / J.S. Nguyen-Van-Tam et al. // Thorax. — 2010. — 65(7). — P. 645–651.
12. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June — 31 December 2009 / T.M. van't Klooster et al. // Euro Surveill. — 2010. — 15(2).
13. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study / L.J. Donaldson et al. // BMJ. — 2009. — 339. — P. 5213.
14. Pebody R.G. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010 / R.G. Pebody, E. McLean, H. Zhao // Euro Surveill. — 2010. — 15(20).
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity—United States, August 30, 2009 — January 9, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010. — 59(2). — P. 38–43.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection — United States, April–August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009. — 58(34). — P. 941–947.
17. Kamigaki T. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan / T. Kamigaki, H. Oshitani // PLoS Curr. — 2009. — RRN. — P. 1139.
18. Fatal cases of influenza a in childhood / B.F. Johnson et al. // PLoS One. — 2009. — 4(10). — P. 7671.
19. Sachedina N. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study / N. Sachedina, L.J. Donaldson // Lancet. — 2010. — 376(9755). — P. 1846–1852.
20. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004 / N. Bhat et al. // N Engl J Med. — 2005. — 353(24). — P. 2559–2567.
21. Nair H. Global incidence of severe acute lower respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis / Abstracts of the 2010 Options for the Control of Influenza VII Conference. — 2011.
22. The cost of influenza in Thailand / J.M. Simmerman et al. // Vaccine. — 2006. — № 24. — P. 4417–26.
23. Incidence of influenza virus infection in early infancy: a prospective study in South Asia / E. Henkle et al. // Pediatr Infect Dis J. — 2011. — № 30. — P. 170–173.
24. Influenza virus infections in infants / W.P. Glezen et al. // Pediatr Infect Dis J. — 1997. — № 16. — P. 1065–1068.
25. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2–5 years / S. Esposito et al. // Vaccine. — 2006. — 24(5). — P. 629–635.
26. Salleras L. Effectiveness of virosomal subunit influenza vaccine in preventing influenza-related illnesses and its social and economic consequences in children aged 3–14 years: a prospective cohort study / L. Salleras, A. Dominguez, T. Pumarola et al. // Vaccine. — 2006. — 24(44–46). — P. 6638–6642.
27. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomised controlled trial / A. Hoberman et al. // JAMA. — 2003. — 290(12). — P. 1608–1616.
28. Мирошниченко В.В. Особенности гриппа у привитых и непривитых детей, госпитализированных в детский инфекционный стационар / В.В. Мирошниченко, О.К. Александрова, Л.В. Гусакова // Педиатрия и инфекции: Материалы XI конгресса детских инфекционистов. — М.: Ассоциация педиатров-инфекционистов. — 2012. — С. 54.
29. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus nonadjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months–12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study / C.S. Waddington et al. // BMJ. — 2010. — № 340. — P. 2649.
30. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant / T. Vesikari et al. // Pediatr Infect Dis J. — 2009. — № 28. — P. 563–571.
31. Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children / T. Vesikari et al. // N Engl J Med. — 2011. — № 365. — P. 1406–1416.
32. Отечественная инактивированная субъединичная вакцина «Гриппол плюс»: безопасность и эффективность у детей от 6 месяцев до 3 лет / В.В. Романенко и др. // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 44–47.
33. Product catalogue [Internet]. Pune, India: Serum Institute of India Limited; 2010. NASOVAC™ Influenza vaccine (human, live attenuated) pandemic (H1N1) (freeze-dried) [cited 2011 May 9]. Available from: http://www.seruminstitute.com/content/products/product_nasovac.htm. 6
34. Press Release [Internet]. AstraZeneca Global; 2010. European regulator backs nasal spray vaccine FLUENZ for the prevention of seasonal influenza in children [cited 2011 May 9]. Available from: <http://www.astrazeneca.com/Media/Pressreleases/Article/Europeanregulator-backs-nasal-spray-vaccine-FLUENZ-for-the-prev>.
35. Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G // Vaccine. — 2003. — № 21. — P. 3365–3369.
36. Стефани Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев // Руководство для врачей. — М.: Медицина. — 1996. — 384 с.
37. Englund J.A. Maternal immunization with Haemophilus influenzae type b vaccines in different populations / J.A. Englund, W.P. Glezen // Vaccine. — 2003. — № 21. — P. 3455–3459.
38. Comparison of neutralising antibody assays for detection of antibody to influenza A/H3N2 viruses: an international collaborative study / I. Stephenson, R.G. Das, J.M. Wood, J.M. Katz // Vaccine. — 2007. — № 25. — P. 4056–4063.
39. Reuman P.D. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs / P.D. Reuman, E.M. Ayoub, P.A. Small // Pediatr Infect Dis J. — 1987. — № 6. — P. 398–403.
40. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 / A.E. Fiore et al. // MMWR Recomm Rep. — 2010. — № 59. — P. 1–62.
41. Trivalent inactivated influenza virus vaccine given to two-month-old children: an off season pilot study / E.B. Walter et al. // Pediatr Infect Dis J. — 2009. — № 28. — P. 1099–1104.
42. Trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) immunogenicity in children 6 through 23 months of age: do children of all ages respond equally? / E.B. Walter et al. // Vaccine. — 2010. — № 28. — P. 4376–4383.
43. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study / J.A. Englund et al. // Pediatr Infect Dis J. — 2010. — № 29. — P. 105–110.
44. Effectiveness of maternal influenza immunisation in mothers and infants / K. Zaman et al. // N Engl J Med. — 2008. — 359(15). — P. 1555–1564.
45. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants / A.A. Eick et al. // Arch Pediatr Adolesc Med. — 2011. — 165(2). — P. 104–111.
46. Развитие в постнатальном периоде детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных / А.П. Черданцев и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2012. — № 3. — С. 80–85.

Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей

С. И. ТЮРКИНА, В. С. МИНАСЯН, М. С. САВЕНКОВА, А. П. КИТАЙГОРОДСКИЙ, Н. В. ОВЕЧКИНА, Т. Г. КАЦ, Т. А. ЛАПШИНА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Проведен анализ исследований, посвященных лечению детей с хроническим аденоидитом и гипертрофией аденоидных вегетаций. Показано, что применение топического иммуномодулятора ИРС 19 в комплексе с этиотропным лечением позволяет более эффективно провести санацию лимфоидной ткани носоглотки и сохранить ее целостность как важного органа, обеспечивающего неспецифическую и специфическую защиту детского организма.

Ключевые слова: аденоидиты, гипертрофия аденоидных вегетаций, топические иммуномодуляторы, дети

Treatment and Prevention of Adenoiditis with Bacterial Lysates in Sickly Children

S. I. Tyurkina, V. S. Minasyan, M. S. Savenkova, A. P. Kitaigorodsky, N. V. Ovechkina, T. G. Katz, T. A. Lapshina

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

We carried out the analysis of researches devoted to the treatment of children with chronic adenoiditis and hypertrophy of adenoid vegetations. We proved that the usage of topic immunomodulator IRS 19 in combination with etiotropic treatment allows to sanate lymphoid tissues in nasopharynx effectively and to preserve its continuity as an important organ supplying unspecific and specific protection of the child's organism.

Key word: adenoiditis, hypertrophy of adenoid vegetations, topic immunomodulators, children

Контактная информация: Савенкова Марина Сергеевна — д.м.н., проф. каф. клинической функциональной диагностики РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1; (499) 236-13-20

УДК 616.2:579.862

На долю заболеваний ЛОР-органов у часто болеющих детей (ЧБД) приходится в среднем от 50 до 70%. Хроническая патология лимфоидного кольца в группе ЧБД встречается в 2 раза чаще, по сравнению со здоровыми [1, 2]. В настоящее время установлено, что формирование хронических заболеваний лимфоэпителиального кольца, в частности лимфоидной ткани носоглотки, происходит в случае частых острых заболеваний респираторной системы у детей [3]. Патология глоточной миндалины и учащение респираторных заболеваний образуют своеобразный «порочный круг»: с одной стороны, гипертрофия аденоидных вегетаций и аденоидит способствуют учащению заболеваемости ОРВИ; с другой стороны, частые респираторные заболевания провоцируют увеличение лимфоидной ткани, способствуют формированию хронического аденоидита [4–8]. Лимфоидное кольцо является «входными воротами» для большинства антигенов (АГ), поступающих в организм ребенка, и состоятельность его защитной функции напрямую влияет на формирование здоровья растущего организма в целом [9].

Глоточная миндалина, как и небные, подвержена воспалительным и другим заболеваниям, сопровождающимся увеличением размера аденоидных вегетаций (гипертрофия) и/или их воспалением (аденоидит) [10, 11]. Термины «аденоиды» и «аденоидит» могут дополнять друг друга.

Отоларингологи выделяют «истинную» и «ложную» гипертрофию аденоидных вегетаций. Под термином «истинная» гипертрофия понимают гиперплазию лимфоидной ткани, которая наблюдается как симптом конституционального лимфатизма, характеризующегося гиперплазией лимфоидных органов. Истинная гиперплазия формируется на фоне недостаточности гипоталамо-гипофизарной области, сниженной продукции глюкокортикостероидов, дисфункции вилочковой железы, реактивной лимфоидной гиперплазии [12, 13]. «Ложная» гипертрофия глоточной миндалины, характеризующаяся отеком, угнетением мукоци-

лиарной системы респираторного тракта, обуславливает активацию патогенной флоры. При «ложной гипертрофии», как правило, наблюдаются признаки аденоидита [14].

Аденоидит — это воспаление глоточной миндалины лимфоидного кольца Пирогова—Вальдейера. Различают острый и хронический аденоидит [15]. Острый аденоидит (ОА) (ретроназальная ангина, острый эпифарингит) — это острое воспаление глоточной миндалины, преимущественно инфекционной этиологии, ассоциированное с острым воспалением ротоглотки или слизистой полости носа, длительность течения которого обычно не превышает 2 месяцев. Обычно ОА имеет тенденцию к повторению не чаще трех раз в год. Как правило, ОА является физиологической реакцией иммунной ткани глоточной миндалины на острый инфекционный процесс верхних дыхательных путей.

Хронический аденоидит (ХА) — это хроническое полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит нарушение физиологических иммунных процессов глоточной миндалины [16].

На основании эндоскопической оценки степени закрытия хоан лимфоидной тканью гипертрофия аденоидных вегетаций классифицируется следующим образом:

1. Первая степень — лимфоидная ткань перекрывает сошник на 1/3.

2. Вторая степень — лимфоидная ткань перекрывает 2/3 сошника.

3. Третья степень — лимфоидная ткань перекрывает сошник более 2/3, или перекрывает сошник полностью, доходя до уровня заднего конца нижней носовой раковины [15].

Общепринятой классификации хронического аденоидита не существует. По типу воспалительной реакции хронический аденоидит подразделяется на отечно-катаральную и гнойную формы [8]; по этиологическому фактору выделяют вирусный, бактериальный, аллергический [7].

Гипертрофия и/или хроническое воспаление аденоидных вегетаций имеет полиэтиологическую природу. В этиологической природе аденоидных разрастаний большое значение придается бактериям [17]. Среди ученых единого мнения о том, какой микроорганизм является ведущим в развитии хронического воспаления в носоглотке, нет. У детей с хроническим аденоидитом в мазках из носоглотки выделяются стрептококки, стафилококки, анаэробная микрофлора и др. Важную роль в развитии патологии лимфоглоточного кольца играет инфицирование, возможно еще внутриутробное, лимфотропными вирусами — ЭВВ, простого герпеса, ЦМВ, аденовирусами [19].

Результатом действия возбудителей на организм является угнетение механизма апоптоза лимфоцитов, что приводит к выраженной гипертрофии миндалин и лимфатических узлов [7]. Была выявлена важная роль в патологии лимфоглоточного кольца таких внутриклеточных возбудителей, как *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, колонизирующих носоглотку взрослых и детей [20]. Известно, что длительно протекающие воспалительные заболевания лимфоидной ткани носоглотки влекут за собой не только местные изменения, но и выраженные расстройства со стороны других органов и систем в виде симптомокомплексов и болезней, которые при отсутствии своевременного лечения могут оставить след во взрослом возрасте и способствовать формированию различной хронической патологии.

В последнее время среди современных клиницистов возрастает число сторонников консервативных методов лечения заболеваний лимфоглоточного кольца в детском возрасте. Активное развитие учения о физиологической роли глоточной и небных миндалин в создании и регуляции мукозального иммунитета слизистых оболочек объясняет внедрение в оториноларингологию доктрины бережного отношения к структурам лимфоглоточного кольца, что позволяет в ряде случаев сохранить целостность лимфоглоточного кольца. Анализ оперативных вмешательств у детей с заболеваниями лимфоглоточного кольца (ЗЛГК) в настоящее время хоть и показывает тенденцию к снижению, тем не менее, адено- и тонзиллэктомия занимают лидирующие позиции среди всех проводимых оперативных вмешательств в оториноларингологии. Данный факт подтверждает актуальность проблемы консервативного лечения ЗЛГК.

Однако вопрос о целесообразности, показаниях и противопоказаниях к назначению иммуномодулирующих препаратов уже долгое время остается дискуссионным и вызывает оживленные споры [21]. Наиболее изученной, с позиций доказательной медицины, на сегодняшний день является группа иммуномодуляторов бактериального происхождения. Механизм их действия заключается в стимуляции и активации иммунных клеток макроорганизма (Т-лимфоцитов), используя рецепторы, расположенные на поверхности иммунных клеток, которые опознают в организме бактерии. Данная группа лекарственных средств включает 3 подгруппы: а) бактериальные лизаты местного действия (ИРС 19, имудон) и системного (бронхомунал), б) мембранные фракции (к этой группе относится лизопид), в) рибосомальные препараты с мембранными компонентами (единственный представитель этой группы — рибомунил) [21, 22].

В арсенале педиатра и оториноларинголога хорошо себя зарекомендовал топический иммуномодулятор ИРС 19

(Abbott), применяемый в виде интраназального спрея. В его состав входят бактериальные лизаты 18 наиболее распространенных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Состав препарата периодически обновляется, адаптируется под изменяющийся бактериальный пейзаж с учетом основных возбудителей респираторных инфекций. Многочисленные исследования доказывают эффективность применения препарата ИРС 19 для лечения и профилактики ОРИ, синуситов, хронического аденоидита, гипертрофии аденоидных вегетаций, послеоперационных осложнений при ринохирургических вмешательствах [23—25]. Использование ИРС 19 у детей после аденотомии уменьшает реактивные изменения в ране, снижает бактериальную обсемененность раневой поверхности и ускоряет процесс регенерации [26].

Полученные данные позволяют рекомендовать использование препарата ИРС 19 у детей с заболеваниями лимфоглоточного кольца, относящихся к группе ЧБД как в составе комплексного лечения, так и в виде монотерапии.

Бактериальные лизаты, согласно инструкции, назначаются детям с 3-х месячного возраста, в профилактических целях по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 2-х недель. Профилактику рекомендуется проводить за 2—3 недели до начала подъема сезонной заболеваемости ОРИ. Для лечения острых и хронических заболеваний дыхательных путей и бронхов детям в возрасте от 3 месяцев до 3 лет назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки после предварительного очищения полости носа от слизи. Промывание специальными растворами не требуется. Лечение следует продолжать до исчезновения клинических симптомов заболевания. Детям старше 3-х лет и взрослым препарат назначают по 1 дозе в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в сутки также до исчезновения клинической симптоматики. В среднем продолжительность курса составляет 2 недели. В случае подготовки к плановому оперативному вмешательству профилактику назначают за 1 неделю до операции по 1 дозе в каждый носовой ход и продолжают еще в течение 1 недели после операции.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности бактериального лизата ИРС 19 в комплексной терапии детей с аденоидитами.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2008 по 2011 гг. на базе оториноларингологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы. Обследовались дети, направленные оториноларингологами и педиатрами городских поликлиник г. Москвы в МДГКБ для эндоскопического обследования носоглотки, консультации и решении вопроса о дальнейшей тактике обследования и лечения. Среди пациентов из данной группы наблюдались дети, проходившие обследование и консервативное лечение по месту жительства, а также дети, ранее необследованные и нелеченные. Под наблюдением находилось 60 детей (22 девочки и 38 мальчиков) в возрасте от 1 года до 15 лет с заболеваниями лимфоглоточного кольца (гипертрофия аденоидных вегетаций и/или хронический аденоидит), 27 (45%) из которых можно отнести к группе ЧБД. Возраст детей был следующий: 49 детей (82%) — до 10 лет, из них 26 (53%) в возрасте 3—6 лет. У 26 детей была диагностирована гипертрофия аденоидных вегетаций

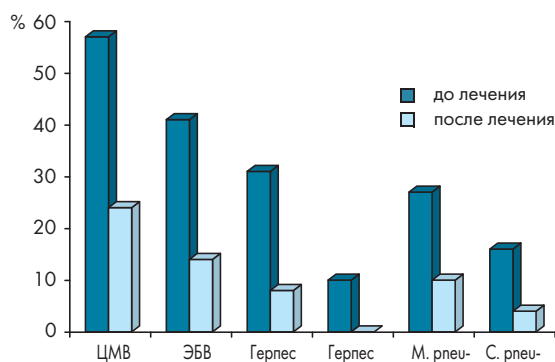


Рисунок 1. Результаты серологического исследования детей с гипертрофией аденоидных вегетаций и/или хроническим аденоидитом до и после комплексного лечения

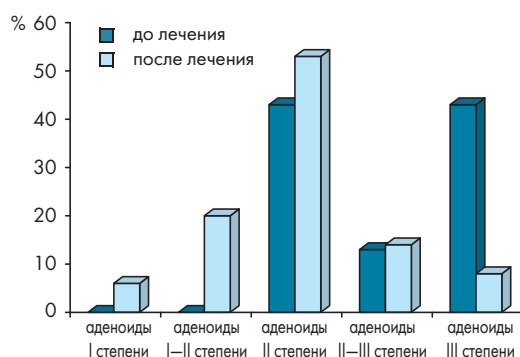


Рисунок 2. Динамика степени гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки на фоне комплексного лечения с использованием ИРС 19

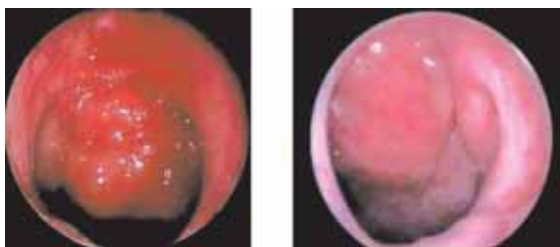


Рисунок 3. Динамика эндоскопической картины лимфоидной ткани носоглотки у ребенка до и после комплексного лечения

II степени, у 8 гипертрофия аденоидных вегетаций II—III, у 26 — III степени.

Обследование больных включало: сбор анамнеза, клинический осмотр, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, микробиологическое исследование посевов из носоглотки до начала лечения и через 3 месяца. Было проведено серологическое исследование крови (ИФА) с определением IgG и IgM к хламидиям, микоплазме, вирусам герпеса (типы I, II, IV, V). При необходимости проводилось тестирование с помощью ПЦР (реагенты МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, НПФ «Литех», Россия). По результатам комплексного обследования назначалась этиотропная терапия, допол-

ненная назначением смеси лизатов бактерий — ИРС 19. В качестве этиотропных препаратов назначались антибиотики группы макролидов. Наличие герпетической инфекции требовало назначения противовирусного лечения (ацикловир, инозин пранобекс).

ИРС 19 назначали по схеме, описанной выше. Контрольное обследование проводилось через 3 месяца после окончания лечения.

Об эффективности лечения судили по изменению состояния глоточной миндалины на основании эндоскопического исследования, динамике изменения степени обсемененности носоглотки патологической микрофлорой и серологических показателей. В практической деятельности ЛОР-врачи обычно ограничиваются взятием микробиологических анализов из зева и носа. Настоящая работа отличается от ранее проведенных в этой области комплексным подходом с применением различных методов: эндоскопических, серологических и микробиологических для эффективного выбора этиотропной терапии.

Результаты и их обсуждение

На рисунке 1 представлены результаты серологического обследования детей с аденоидитами до и после лечения ИРС 19. У большинства детей, по данным серологического обследования до начала лечения, были выявлены маркеры герпетической инфекции: ЦМВ (57%), ЭБВ (41%), герпес 1 и 2 типа (41%). Внутриклеточные возбудители выявлялись в меньшем количестве случаев: *M. pneumoniae* у 13 (27%), *S. pneumoniae* у 8 (16%). Практически у половины детей (53%) отмечалось *mixt* инфицирование. Контрольное серологическое обследование у больных было проведено через 3 месяца.

В структуре *mixt* инфицирования ведущая роль принадлежала сочетанию ЦМВ и ЭБВ (40%), ВПГ I и II типа и ЦМВ (26%), также ВПГ I и II типа и ЭБВ (23%). Анализ вариантов течения инфекции показал, что у большинства определялось персистирующее течение ЦМВ — 27 (55%) и ЭБВ инфекции — 8 (16,3%). По сути эти две инфекции были «фоном», на котором далее развивалась острая микоплазменная, хламидийная и ВПГ 2 типа. Исходя из данных, полученных в результате серологического обследования, было выявлено, что течение ВПГ 2 типа у всех детей с патологией глоточной миндалины протекало как острое — персистенции не отмечалось. Обнаружение у большинства пациентов с гипертрофией глоточной миндалины вирусных групп герпеса подчеркивает их лимфотропность и значимую роль в развитии патологии лимфоглоточного кольца. Персистенция герпетической инфекции (ЦМВ и ЭБВ), наблюдаемая у большинства пациентов, вероятно, играет роль «фоновых» факторов и способствует снижению активности иммунитета ребенка и присоединению бактериальной микрофлоры. Важно подчеркнуть, что на фоне комплексного лечения количество детей с положительными титрами антител значительно сократилось: ЦМВ — в 2,4 раза, ЭБВ — в 2,9 раз, Г 1 типа — в 3,8 раз, микоплазмы — в 2,7 раз, хламидий — в 4 раза.

Исследование микробиологического пейзажа носоглотки также проводилось до и после назначения ИРС 19 через 3 месяца.

Анализ микробиологического пейзажа носоглотки выявил дисбиотические изменения. В таблице 1 представлены основные возбудители у ЧБД с аденоидитами: *M. catarrhalis*,

S. aureus, *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*. Возбудители высевались в диагностически значимом количестве (в колониеобразующих единицах — КОЕ, превышающих нормоцитоз ротоглотки в 4 и более раз). Остальные возбудители — бактериального и грибкового происхождения имели меньшее значение. Из исследования вышло к концу наблюдения 9 пациентов, по причинам, не связанным с лечением. При контрольном обследовании (через 3 месяца) имела место положительная динамика. При динамическом наблюдении было выявлено значительное уменьшение бактериальной гноеродной грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. Количество патогенных возбудителей, высеваемых из носоглотки, значительно сократилось при увеличении количества представителей индигенной микрофлоры. Однако полной элиминации добиться не удалось. Анализ причин длительного носительства патогенной микрофлоры у 3 детей мы связывали с внутрисемейным носительством возбудителей, перенесенной ОРИ в раннем поствакцинальном периоде и в 2 случаях — с обострением хронического аденоидита.

Динамика степени гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки на фоне комплексного лечения представлена на рисунке 2.

Объем лимфоидной ткани на фоне проводимой терапии уменьшился (рис. 2, 3), лишь у 4 из 26 пациентов степень гипертрофии аденоидных вегетаций (III степень) осталась без изменений, отмечалась сохраняющаяся кондуктивная тугоухость II степени. Неэффективность консервативного комплексного лечения послужила показанием для проведения данным пациентам аденотомии. Проведенный курс лечения у этих детей явился хорошей предоперационной подготовкой, позволившей максимально приблизить аденотомию к разряду чистых операций.

Полученные в результате проведенных исследований данные свидетельствуют о необходимости проведения у ЧБД комплексного обследования (серологического, микробиологического, эндоскопического) для назначения эффективного лечения при хроническом аденоидите и гипертрофии аденоидных вегетаций. Длительная персистенция вирусов группы герпеса и возбудителей внутриклеточных инфекций способствует колонизации носоглотки патогенной флорой. Использование топического иммуномодулятора ИРС 19 в комплексе с этиотропным лечением позволяет более эффективно провести санацию лимфоидной ткани носоглотки и сохранить ее целостность как важного органа, обеспечивающего неспецифическую и специфическую защиту детского организма.

Литература:

1. Изучение взаимосвязи между иммуногистохимическими показателями аденоидных вегетаций и клиническим состоянием часто болеющих детей / П.Ю. Амирова, Ю.А. Джамалудинов, М.З. Саидов, Г.Б. Элькун // Вестн. оторинолар. — 2007. — № 1. — С. 22–25.
2. Вавилова В.П. Значение аденоиднозильярной патологии в развитии кашля у детей в практике врача первичного звена здравоохранения / В.П. Вавилова, Н.И. Тарасов, О.А. Вайман // Consilium medicum. Педиатрия. — 2010. — № 4. — С. 36–40.
3. Архангельская И.И. Особенности течения хронического аденоидита в различных возрастных группах: Мат. XVII съезда оториноларингологов России. — СПб., 2006. — С. 418–419.
4. Александров А.Н. Роль верхнего отдела дыхательного тракта в развитии бронхолегочной патологии // Новости оторинолар. и логопатол. — 2000. — № 3. — С. 89–93.

Таблица 1. Основные возбудители у ЧБД с аденоидитами

Возбудители:	До лечения n = 60 (100%)	После лечения n = 51 (100%)
Смешанная микрофлора	17 (28,3%)	2 (3,9%)
<i>S. aureus</i>	14 (23,3%)	3 (5,8%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (1,6%)	—
<i>S. pneumoniae</i>	10 (16,6%)	1 (1,9%)
<i>S. pyogenes</i>	2 (3,3%)	—
<i>Str.β-гемолитический, гр. А</i>	9 (17,6%)	3 (5,0%)
<i>S. viridans</i>	6 (10,0%)	—
<i>M. catarrhalis</i>	19 (31,6%)	3 (5,8%)
<i>Neisseria spp.</i>	3 (5,0%)	2 (3,9%)
<i>H. influenzae</i>	10 (15,2%)	—
<i>Candida</i>	2 (3,3%)	—
Роста нет	6 (10,0%)	33 (64,0%)

5. Гаджимирзаев Г.А. О некоторых противоречивых положениях и нерешенных вопросах при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей // Вестн. оторинолар. — 2000. — № 6. — С. 47–50.
6. Фейгина В.М., Зайцева О.В. Лор-патология и хроническая пневмония у детей // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 58–60.
7. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Хронический аденоидит: Пособие для врачей. — Москва, 2009. — 53 с.
8. Острый и обострение хронического аденоидита у детей / Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов, М.П. Божатова, Е.Е. Вагина // Consilium medicum. Педиатрия. — 2008. — № 2. — С. 10–15.
9. Пономарева Л.И. Особенности формирования здоровья детей с патологией глоточной миндалины / Л.И. Пономарева, Ю.А. Алексеева, А.Ф. Виноградов // Верхневолжский медицинский журнал. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. 21–24.
10. Новый взгляд на гипертрофию глоточной миндалины: аденоиды или аденоидная болезнь? / В.Ф. Антонив и др. // Вестн. оторинолар. — 2004. — № 4. — С. 23–24.
11. Гаращенко Т.И. Топические бактериальные лизаты профилактики лечения хронических аденоидитов у детей // Вопр. совр. педиатрии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 92–96.
12. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 384 с.
13. Арефьева Н.А. Обоснование лечебной тактики при патологии носоглоточной миндалины (аденоидах) // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 24–26.
14. Лечебно-диагностические критерии выбора метода лечения аденоидных вегетаций как очага хронической инфекции в детском возрасте / А.И. Крюков и др. // Вестн. оторинолар. — 2008. — № 3. — С. 29–31.
15. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 567 с.
16. Карпова Е.П. Иммунопрофилактика обострений хронического аденоидита у детей // Совр. педиатрия. — 2009. — № 5 (27). — С. 35–36.
17. Brook I., Shah K., Jackson W. Microbiology of healthy and diseased adenoids // Laryngoscope. — 2000. — V. 110. — № 6. — P. 994–999.
18. Гаращенко Т.И. Затрудненное носовое дыхание: диагностика и принципы лечения // Педиатрия. — 2008. — № 5, Т. 87. — С. 68–75.
19. Савенко И.В. Эпштейна—Барр вирусная инфекция как этиологический и патогенетический фактор формирования экссудативного среднего отита в детском возрасте / И.В. Савенко, М.Д. Субботи-

- на, Е.А. Комарова // Вестн. оторинолар. — 2008. — № 4. — С. 49—53.
20. Полякова Т.С. Роль хламидийной и микоплазменной инфекции в этиологии заболеваний ЛОР-органов / Т.С. Полякова, С.В. Нечаева, А.М. Поливода // Вестн. оторинолар. — 2004. — № 1. — С. 24—27.
21. Караулов А.В. Комментарий к статье А.С. Колбина, А.В. Харчева «Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины» // Педиатрическая фармакология. — 2007. — № 3, Т. 4. — С. 6—7.
22. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. — 2007. — № 3, Т. 4. — С. 26—34.
23. Гаращенко Т.И. Иммуномодуляторы топического применения в профилактике хронического аденоидита у детей / Т.И. Гаращенко, И.В. Зеленкова, М.В. Алферова // Вест. оторинолар. — 2011. — № 2. — С. 62—65.
24. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами / М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева, В.С. Минасян, С.И. Тюркина // Вопр. совр. педиатрии. — 2009. — № 6. — С. 92—96.
25. Шамшева О.В., Зверева Н.Н. Эффективность топического бактериального лизата в лечении и профилактике острых респираторных инфекций // Детские инфекции. — 2010. — № 4. — С. 51—54.
26. Зинкин А.Н., Сергеев М.М. Клиническая эффективность бактериальных лизатов при аденоидит-синдроме у детей и подростков // Вестн. оторинолар. — 2011. — № 4. — С. 68—70.

Оптимизация терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей Западного Казахстана

А. Н. СЕЙПЕНОВА, К. Б. АБДРАХМАНОВ

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова МЗ Республики Казахстан, г. Актобе

В работе представлены результаты динамики показателей заболеваемости ОРВИ детей г. Актобе и Актыубинской области за период 2006—2010 гг., а также этиологическая структура и возрастной состав детей, клиническая эффективность комбинированного применения препарата Виферон® с дифференцированным выбором доз и длительности курса лечения у детей с ОРВИ и рекуррентными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, ОРВИ, Виферон®, лечение

Optimization of the Therapy of Acute Respiratory Viral Infections in Children in West-Kazakhstan

A. N. Seipenova, K. B. Abdrahmanov

West-Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe

The work presents the results of observation of the dynamics of the ARVI indicators in children of Aktobe city and the Aktyubisk region for the period of 2006—2010, also ethnological structure and age composition of children. The authors also speak about clinical efficacy of combined application of Viferon preparation with differential choice of doses and the duration of course of treatment for children with ARVI and recurrent disease.

Key words: children, ARVI, Viferon, treatment

Контактная информация: Сейпенова Ания Нурмуханбетовна — асс. каф. врачей общей практики Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. Марата Оспанова; Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Набережная 79А, кв. 43; aniya_seipenova@mail.ru; 8 (7132) 99-32-76

УДК 616.921.578.832.1

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп являются одной из актуальных проблем педиатрии, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости в детской популяции, значительной частотой развития тяжелых и осложненных форм болезни, особенно среди детей раннего возраста. До 95% всех ОРВИ имеют вирусную природу, основной причиной которых являются респираторные вирусы и их разнообразные ассоциации, определяющие особенности их течения и исходов. Вклад отдельных вирусов в развитие заболеваний вариабелен и во многом зависит от возраста пациента, времени года и имеет региональные особенности [1, 2].

Высокая частота ОРВИ у детей обусловлена, прежде всего, характеристикой иммунной системы ребенка (незрелость, «поздний старт», отсутствие предшествующего иммунологического опыта), кратковременностью противовирусного иммунитета, а также высокой контагиозностью вирусов гриппа и других респираторных вирусов.

По данным Федерального центра Госсанэпиднадзора России, ежегодная заболеваемость ОРВИ в разные годы колеблется от 50 000 до 72 000 случаев на 100 тыс. детского населения до 14 лет. При этом в структуре детской инфекционной патологии ОРВИ по-прежнему сохраняют свои лидирующие позиции [3].

Аналогичная ситуация по ОРВИ и в Республике Казахстан, где на долю ОРВИ приходится около 85,5% всей регистрируемой инфекционной патологии [4]. По данным Алматинского областного Центра Проблем формирования здорового образа жизни, в Казахстане ежегодно регистрируется от 800 тыс. до 1,5 млн. случаев ОРВИ, из которых до 75% приходится на детей до 14 лет. К числу таких регионов относится и Актыубинская область, где заболеваемость ОРВИ детей на протяжении ряда лет остается стабильно высокой с тенденцией ежегодного роста за последние 5 лет.

Столь высокая заболеваемость обуславливает актуальность проблемы ОРВИ в педиатрии. Тем более, что неук-

лонно растет число часто и длительно болеющих детей, у которых отмечается резистентность к традиционным методам терапии [5–7].

Все это определяет значимость изучения региональных особенностей ОРВИ и оптимизации медицинской помощи детям в амбулаторно-поликлиническом звене.

Одним из перспективных направлений оптимизации лечения ОРВИ является использование препаратов интерферона — корректоров иммунологических дисфункций, с широким спектром противовирусной активности, не имеющих существенных побочных явлений и возрастных ограничений [8–10].

Цель: определить региональные особенности ОРВИ с оценкой клинической эффективности препарата Виферон® с дифференцированным выбором доз и длительности курса в составе комплексной базисной терапии у детей г. Актобе.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ годовой динамики заболеваемости ОРВИ за 2006 — 2010 гг. по данным статистики департамента Здравоохранения и Комитета государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ Республики Казахстан, анализ данных ретроспективного (587 историй развития детей) и проспективного (у 89 детей) вирусологического исследования.

Диагноз ОРВИ был подтвержден обнаружением вируса в назальных смывах методом иммунофлюоресценции в вирусологической лаборатории Актюбинской санэпидстанции.

Эффективность препарата Виферон® — Viferon — производитель ООО «Ферон» (интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b и мембраностабилизирующие компоненты — токоферола ацетат, аскорбиновая кислота) оценивалась у 82 детей в возрасте 0–14 лет (основная группа). Из них 40 детей (0–5 лет) были с ОРВИ и 42 (1–14 лет) — с рекуррентными заболеваниями. Препарат Виферон® (прошел регистрацию в Республике Казахстан (МЗ РК № 305 от 14.10.2009 г.) детям с ОРВИ назначался в стандартной дозе по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5–10 дней, Виферон® мазь 3–4 раза в день эндоназально. Детям с рекуррентными заболеваниями Виферон® также назначался эндоназально и ректально в дозах 300 000–1 млн. МЕ в течение 2–2,5 месяцев с постепенным снижением дозы каждые 2 недели.

Клиническими критериями эффективности Виферона® служили скорость регресса симптомов интоксикации и поражения респираторного тракта, а у детей с рекуррентными заболеваниями — частота повторных ОРВИ в течение года после проведенной иммунореабилитации.

В группу сравнения вошли 56 детей такого же возраста, с ОРВИ (20 детей) и рекуррентными заболеваниями (36), получавшие традиционную терапию.

Обработка полученных данных проводилась на основании общепринятых методов вариационной статистике с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2000, Statistica 6.0, Biostat (Гланц 2002).

Результаты и их обсуждение

По данным официальной статистики, за период 2006–2010 гг. регистрируется подъем заболеваемости ОРВИ по г. Актобе и Актюбинской области. Общий уровень заболеваемости определяли дети до 14 лет, показатели которых за указанный период были стабильно высокими, по г. Актобе выше, чем по области. Их удельный вес

возрос с $63,4 \pm 0,2\%$ в 2006 г. по г. Актобе и с $67,4\% \pm 0,3$ по области ($p < 0,001$) до $69,2 \pm 0,2\%$ и $77,1 \pm 0,4\%$ в 2010 г. соответственно (рис. 1).

Показатели заболеваемости детей ОРВИ за указанный период возросли в 1,2 раза: с 23 793,7 на 100 тыс. детского населения до 29 310,3 по г. Актобе и с 15 497,5 до 16 799,8 по области.

Анализ 866 историй развития ребенка (ф. № 112) показал, что 419 из них заболели ОРВИ. Из них детей раннего возраста было 90, дошкольного — 80, младшего школьного — 80, школьников — 249. Наиболее часто болели дети первого (72,3%) и второго (74,5%) года жизни, несколько меньше (49,2 — 62,2%) дети дошкольного, младшего (30,8%) и старшего школьного возраста (37,7 — 39,1%). Аналогичные данные и по частоте случаев ОРВИ в год, которая у детей раннего и дошкольного возраста составила 4–6, у школьников — 2–4 раза в год.

В группе с рекуррентными заболеваниями количество случаев ОРВИ в год на одного ребенка (как среднее, так и максимальное) было значительно выше в возрастной группе 0–6 лет. При этом важно отметить высокую частоту повторных ОРВИ у детей 1 года жизни, у которых среднее число случаев составило 4,83, максимальное — 9, второго года — 5,9 и 7 случаев в год, в возрастной группе 3–5 лет — соответственно 7,0 и 9, старше 5 лет — среднее число было 5,2, максимальное — 6.

Ретроспективный анализ вирусологического обследования 587 детей с ОРВИ показал, что в подавляющем большинстве случаев ($76,0 \pm 2,0\%$) заболевание имело вирусную природу, с доминирующим поражением детей раннего возраста, вирусная этиология у которых была подтверждена в $79,3 \pm 2,2\%$.

Видовой состав респираторных вирусов, выделенных у детей с ОРВИ, был разнообразным, в спектре которых (рис. 2) аденовирусы занимали лидирующее положение в $60,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$), причем в 31,9% случаев в ассоциации с другими вирусами: гриппа А (15,2%), респираторно-синцитиальным (12,6%) и гриппа В (4,1%).

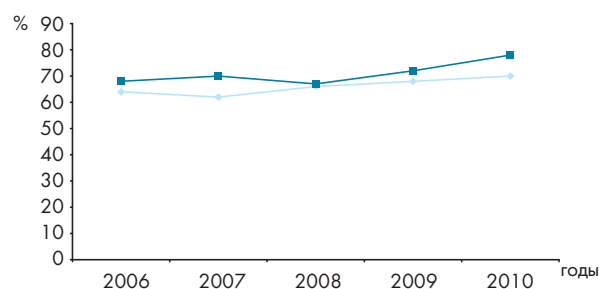


Рисунок 1. Годовая динамика заболеваемости ОРВИ детского населения г. Актобе и Актюбинской области за 2006 — 2010 гг.

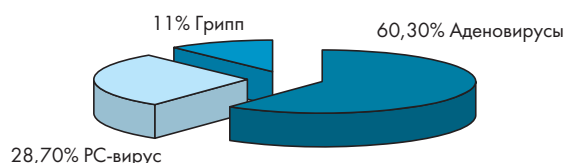


Рисунок 2. Этиологическая структура ОРВИ у детей г. Актобе

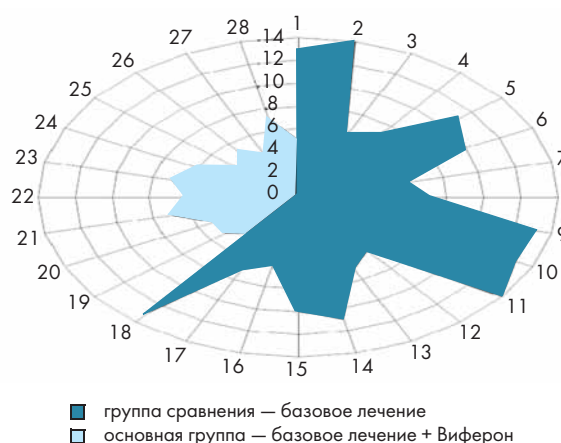


Рисунок 3. Сравнительная динамика клинических проявлений ОРВИ у детей, получавших и не получавших Виферон

Следующей по частоте встречаемости была респираторно-синцициальная инфекция (РС-вирус) — 28,7%, несколько реже — вирус гриппа — 11,0% случаев.

Случаи смешанной вирусной инфекции преимущественно регистрировались у детей раннего возраста — $72,1 \pm \pm 4,8\%$. В то же время у детей дошкольного возраста они наблюдались в 2,5 раза реже — $27,9 \pm 4,48\%$ ($p < 0,001$). Не менее важно отметить, что спектр вирусных ассоциаций в данных возрастных группах также достоверно ($p < 0,001$) различался. Наиболее частыми ассоциантами у детей первого года жизни были РС + аденовирусы (34,9%), от года до 3-х лет — аденовирусы + грипп А и В — 15,1%, старше 6-ти лет — аденовирусы + грипп А — 23,3%. Выявлена обратная корреляционная связь между частотой микстинфекций респираторного тракта и возрастом детей ($r = 0,44$, $p < 0,001$).

Дополнительное обследование 89 детей раннего возраста с ОРВИ также подтвердило, что у подавляющего большинства из них (89,9%) была выявлена вирусная этиология инфекции. Наиболее частой причиной заболевания также были аденовирусы (57,3%), причем у части детей — аденовирусы в сочетании с вирусами гриппа (21,6%) и РС-вирусом (19,6%). В спектре выделенных возбудителей ОРВИ были также РС-вирус — 26,9%, вирусы гриппа — 5,6%.

Таблица 1. Схемы применения препарата Виферон®

Препарат	Способ введения	Суточная доза	Курс	Повторы
При рекуррентных заболеваниях — 2–2,5 мес.				
Виферон® — суппозитории	per rectum	300 000—1 млн. МЕ	— первые 10 дней по 2 свечи в сутки — далее 2 недели — 3 раза в неделю по 2 свечи в сутки — далее 2 недели — 2 раза в неделю по 2 свечи в сутки — далее 2 недели — 3 раза в неделю по 1 свече на ночь — далее 2 недели — 1 раз в неделю по 1 свече	2 и более раз
Виферон® — мазь/гель	per nasus	2500 МЕ	3–4 раза	
При ОРВИ			5–10 дней	
Виферон® — суппозитории	per rectum	300 000 МЕ	По 1 свече 2 раза в день	
Виферон® — мазь/гель	per nasus	2500 МЕ	3–4 раза в день	

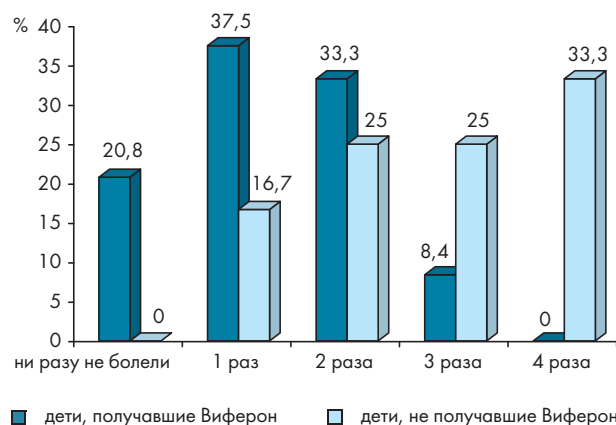


Рисунок 4. Эффективность реабилитации детей с рекуррентными заболеваниями

Следует отметить, что все наблюдаемые дети (с легкими — 62% и средне-тяжелыми — 38% формами ОРВИ) получали лечение в амбулаторно-поликлиническом звене (табл. 1).

На фоне комбинированного применения Виферона® (эндонозально и ректально) в базисной терапии ОРВИ (40 детей) повышение температуры сохранялось в течение $1,83 \pm \pm 0,3$ дня, при этом уже через 24 часа от начала лечения более, чем у половины (53,6%) из них отмечалось снижение температуры тела до нормальных величин на фоне регресса интоксикационного и катарального синдромов, который почти у половины из них отмечался уже через 1–2 дня лечения ($p < 0,05$). Средняя продолжительность катарального синдрома составила $4,4 \pm 0,15$ дня, а всего заболевания соответственно $5,1 \pm 1,1$ (рис. 3).

В группе сравнения эти показатели были значительно выше. Так, продолжительность температурной реакции составила $2,77 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), катарального синдрома $6,3 \pm \pm 0,35$ ($p < 0,05$), а средняя продолжительность всего заболевания $9,9 \pm 2,1$ дня ($p < 0,05$).

Проспективное наблюдение за детьми с рекуррентными заболеваниями показало, что дети, получавшие Виферон® в комплексной терапии, ни разу не болели — $20,8 \pm 8,2\%$, 1 раз — $37,5 \pm 9,8\%$, 2 раза — $33,3 \pm 9,6\%$, 3 раза — $8,4 \pm \pm 6,2\%$ (рис. 4). В то время как в группе сравнения повторные ОРВИ были выше: у половины детей ($50,0 \pm 11,9\%$) — 2–3

раза, у одной трети ($33,3 \pm 11,1\%$) — 4 и более раз, и только у некоторых из них ($16,7 \pm 2,1\%$) — однократно.

При оценке переносимости различных схем Виферона® установлено, что применение препарата не сопровождалось развитием побочных эффектов и нежелательных явлений.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что заболеваемость ОРВИ у детей г. Актобе за период 2006—2010 гг. остается высокой, с наибольшей заболеваемостью детей раннего и дошкольного возраста.

Основными возбудителями ОРВИ были аденовирусы и их ассоциации с вирусами гриппа и РСВ. Выявлена обратная корреляционная связь между частотой вирусных микстинфекций респираторного тракта и возрастом детей.

Наибольшая частота рекуррентных заболеваний респираторного тракта регистрировалась у детей раннего и дошкольного возраста с максимальной частотой их повторов у детей первого года жизни из группы высокого риска по развитию ОРИ.

Комбинированное применение препарата Виферон® с дифференцированным подходом к выбору доз и длительности курса при лечении детей с ОРВИ достоверно сокращает сроки регресса основных клинических проявлений инфекции.

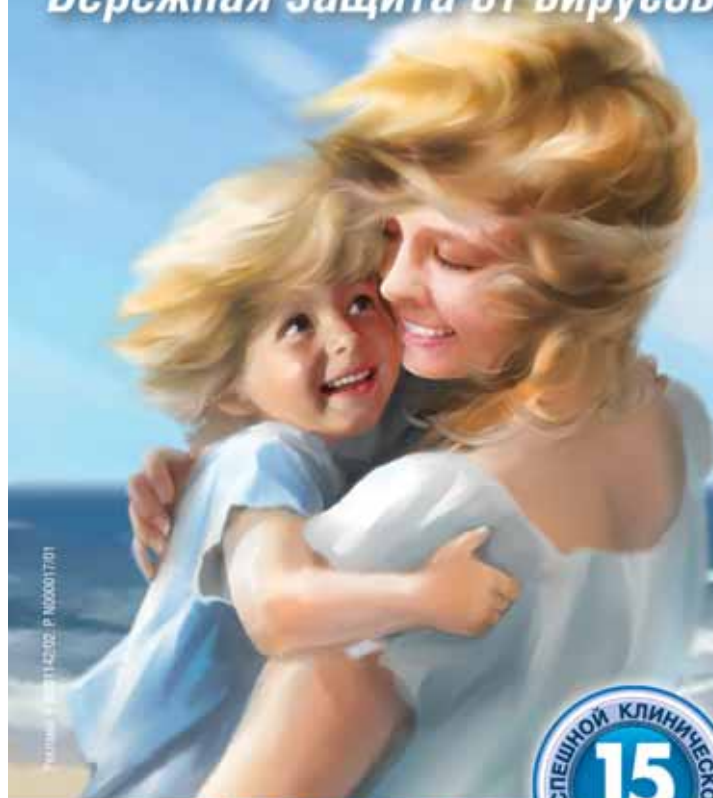
У детей с рекуррентными заболеваниями комбинированная интерферонотерапия способствует снижению количества повторов ОРВИ до 2—3 раз в год. Позитивные результаты дифференцированной интерферонотерапии обосновывают необходимость и целесообразность включения Виферона® в протоколы базисной терапии острых респираторных вирусных инфекций и рекуррентных заболеваний у детей.

Литература:

1. Учайкин В.Ф. Проблема ОРВИ в педиатрии // Детские инфекции. — Т. 11. — 2012. — С. 3.
2. Regamey N. Roika Viral etiology of acute respiratory infection with cough in infancy / N. Regamey, L. Kaiser, L. Hanna // The Pediatric Infection Disease Journal. — 2008. — № 2. — P. 100—104.
3. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона: методические рекомендации / В.Ф. Учайкин и др. // Правительство Москвы, Департамент здравоохранения. — М.: Спецкнига, 2012. — 48 с.
4. Эпидемиологическая характеристика инфекционной заболеваемости в Республике Казахстан / Тыныбеков А.С., Талкимбаев А.К., Баракова Д.О., Оспанова Г.Б. // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. — 2005. — № 3. — С. 35—38.
5. Оптимизация профилактики и лечения вирусных инфекций у детей / Н.А. Коровина и др. // Поликлиника. — 2007. — № 2. — С. 8—11.
6. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей: Учебно-методическое пособие. — Изд-во Caripicorp Publishing. — 2012. — 28 с.
7. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // Российский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10. — № 3. — С. 125—129.
8. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность / И.Н. Захарова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 3. — С. 49—54.
9. Малиновская В.В., Деленя Н.В., Арименко Ю.Ю. Виферон комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. — М.: Изд. «ИНКО ТНК», 2010. — 87 с.
10. Клинико-иммунологическая эффективность местной интерферонотерапии при ОРВИ у детей / Т.А. Чеботарева и др. // Вопр. совр. педиатрии. — 2007. — Т. 6. — № 4. — С. 29—32.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



КОМПЛЕКСНЫЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ



- Лечение широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций
- Профилактика гриппа и острых респираторных инфекций
- Профилактика осложненного течения заболеваний
- Разрешен к применению с 14 недели беременности
- Применяется у новорожденных, в том числе недоношенных детей



виферон

(499) 193-39-60, (499) 193-55-58
info@viferon.ru, viferon.ru

Совершенствование генотипирования штаммов *B. pertussis*

Г. А. ИВАШИННИКОВА, О. Ю. БОРИСОВА, А. В. АЛЕШКИН, А. С. ПИМЕНОВА, В. А. АЛЕШКИН

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Разработан новый ускоренный молекулярно-генетический способ типирования штаммов *B. pertussis* по структуре *ptxP* промотора коклюшного токсина. Метод основан на ПЦР-ПДРФ анализе, который позволяет получить характерный рестрикционный профиль и дает возможность дифференцировать штаммы с особенностями структуры промотора *ptxP*. Разработанный метод типирования штаммов *B. pertussis* может являться инструментом при мониторинге штаммов возбудителя коклюша в системе эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией, позволяющим проводить наблюдение за циркулирующей популяцией *B. pertussis*, выявлять высоковирулентные штаммы возбудителя коклюша и следить за их распространением.

Ключевые слова: *B. pertussis*, рестрикционный анализ, промотор коклюшного токсина

Modernization of geneotyping of strains *B. pertussis*

G. A. Ivashinnikova, O. U. Borisova, A. V. Aleshkin, A. S. Pimenova, V. A. Aleshkin

Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow

The new rapid molecular genotyping method was developed for studying the structure of *ptxP* promoter of pertussis toxin. Method is based on PCR-RFLP analysis, which allows studying the specific restriction profiles of the *B. pertussis* strains and allows differentiation of the strains with the *ptxP* structural particularities. The developed method for genotyping of strains of *B. pertussis* can be helpful when monitoring strains of the causative agent of whooping cough in system of an epidemiological surveillance over pertussis infections, allowing observation over circulating population of *B. pertussis*, revealing strains of the causative agent of whooping cough with high production of pertussis toxin and to watch their distribution.

Key words: *B. pertussis*, restriction analysis, pertussis toxin promoter

Контактная информация: Ивашинникова Галина Антоновна — мл. науч. сотр. лаборатории диагностики дифтерийной инфекции ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; (495) 459-21-46; ivashinnikova@gmail.com.

УДК 616.921.8-07

Коклюш, несмотря на 50-летнюю успешную практику массовой иммунизации, остается актуальной проблемой для здравоохранения в различных странах мира. С 1990-х годов прошлого века во многих странах Европы и Америки, где регистрируется высокий уровень охвата профилактическими прививками, отмечается рост заболеваемости коклюшем [1–5]. В России, несмотря на очевидные успехи проводимой массовой иммунизации, до настоящего времени сохраняются подъемы и спады заболеваемости, как за счет привитых, так и непривитых, регистрируются тяжелые формы болезни, высокая заболеваемость детей раннего возраста, единичные летальные исходы и увеличилась заболеваемость детей школьного возраста [6–8]. Все это привело к усилению внимания к проблеме коклюша и разработке новых методов диагностики и мониторинга возбудителя.

Молекулярно-генетический мониторинг штаммов *B. pertussis*, проводимый во многих странах мира и в России, показал, что штаммы *B. pertussis* подвержены изменчивости, затрагивающей детерминанты, кодирующие не только основные факторы патогенности возбудителя, но и их регуляторные структуры, отвечающие за уровень их продукции [1–6, 9–14]. Было установлено, что штаммы с новыми «невакцинными» аллелями этих генов постепенно вытесняют штаммы со старыми «вакцинными» аллелями, т. е. происходит селекция штаммов с измененной структурой антигенных детерминант, которые отличаются по антигенной специфичности от структуры вакцинных штаммов, используемых для производства профилактических препаратов.

Одной из регуляторных структур, изменения в которой оказывают влияние на уровень экспрессии оперона *ptx* и продукцию самого коклюшного токсина, является про-

моторная *ptxP* область коклюшного токсина [2–5, 9, 10]. В настоящее время единственным методом для определения особенностей структуры промотора *ptxP* является прямое секвенирование с последующим анализом нуклеотидной последовательности и выявлением точечных мутаций в двух положениях. Однако, данный метод является длительным, трудоемким, дорогостоящим и не может быть использован для ускоренного слежения за циркулирующими штаммами. Поэтому, большое значение на современном этапе развития эпидемического процесса коклюшной инфекции приобретает наблюдение за генетической структурой детерминант как основных факторов патогенности, так и за структурой регуляторных детерминант *B. pertussis*, и разработка новых ускоренных молекулярно-генетических методов мониторинга, позволяющих выявлять измененные клоны возбудителя, которые могут оказывать влияние на течение эпидемического и инфекционного процессов.

Цель исследования — разработка ускоренного молекулярно-генетического метода типирования штаммов *B. pertussis* по структуре промотора *ptxP* коклюшного токсина на основании ПЦР-ПДРФ анализа.

Материалы и методы исследования

В работе изучено 258 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в Российской Федерации в 2000–2012 г.г., а также 84 штамма *B. pertussis*, выделенные в 1948 – 1999 г.г. (из коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора). Микробиологическое исследование штаммов *B. pertussis* проводили согласно Инструкции [15] путем изучения их морфологических, культуральных, тинкториальных и серологических свойств. Постановку ПЦР осуществляли согласно опубликованному

протоколу [4]. Секвенирование нуклеотидных последовательностей фрагментов ДНК штаммов *B. pertussis* определяли с помощью ABI PRISM Big Terminator cycling sequencing ready reaction kit на ABI DNA секвенаторе. Анализ нуклеотидных последовательностей проводили с использованием программ BLAST и базы данных EMBL/GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Результаты и их обсуждение

Для ускоренного слежения за циркулирующими штаммами *B. pertussis* и выявления эпидемически значимых штаммов возбудителя коклюша с повышенной продукцией коклюшного токсина нами разработан ускоренный молекулярно-генетический метод типирования штаммов *B. pertussis* по структуре промотора *ptxP* на основании ПЦР-ПДРФ анализа, который позволяет получить характерный рестрикционный профиль, являющийся генетическим «маркером», тесно связанным с генотипом микроорганизма. Ускоренный метод типирования штаммов *B. pertussis* включает в себя выделение ДНК штаммов *B. pertussis*, постановку ПЦР со специфическими праймерами PF и PR, дальнейшую последовательную обработку полученных ампликонов специфическими эндонуклеазами *KpnI* и *MluI* с последующим проведением электрофореза для разделения рестрицированных фрагментов и визуализацию результатов в ультрафиолетовом спектре.

В процессе изучения генетической структуры промотора *ptxP* коклюшного токсина у штаммов *B. pertussis* методом секвенирования выявлены 3 варианта последовательности нуклеотидов, которые полностью совпадали с данными EMBL/GeneBank и соответствовали 3 аллелям промотора *ptxP*. Так, для *ptxP1* и *ptxP3* аллелей в положении (–167) характерным является нуклеотид С, в то время как для *ptxP2* аллеля — нуклеотид Т. Во втором положении (–65) для аллелей *ptxP1* и *ptxP2* характерным является нуклеотид G, а для третьего варианта — нуклеотид А. Первый аллель промотора — *ptxP1*, согласно базе данных, является «вакцинным», *ptxP2* и *ptxP3* — новыми «невакцинными» аллелями. Показано, что новый «невакцинный» *ptxP3* аллель промотора имеет значимые мутационные изменения, затрагивающие функциональную область, отвечающую за связывание с BvgA димером, что приводит к усилению прочности связи, оказывающей влияние на экспрессию оперона *ptx* и, как следствие, увеличению продукции коклюшного токсина. При изучении штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в настоящее время, нами было установлено, что большинство штаммов имеют значимые мутационные изменения в структуре промотора *ptxP* и в опытах *in vivo* на мышах являются высоковирулентными [9, 10].

Поэтому, учитывая выявленные особенности структуры промотора *ptxP*, из большого спектра существующих эндонуклеаз выбраны две эндонуклеазы — *MluI* и *KpnI*, использование которых позволяет получить специфические рестрикционные профили для штаммов с тремя аллелями промотора *ptxP*. Последовательность нуклеотидов в положениях 313–318 *ptxP1* и *ptxP2* аллелей промотора коклюшного токсина создают сайт рестрикции для эндонуклеазы *KpnI* (5'-GGTACC-3'). Нуклеотидная последовательность *ptxP2* аллеля промотора в положениях 206–211 создает сайт рестрикции для эндонуклеазы *MluI* (5'-ACGCGT-3'). Диф-

ференциация штаммов, несущих *ptxP3* аллель промотора от штаммов несущих *ptxP2* и *ptxP1* аллели основана на отсутствии сайтов рестрикции для эндонуклеаз *MluI* и *KpnI* в нуклеотидной структуре *ptxP3* аллеля. В свою очередь, отсутствие сайтов рестрикции для эндонуклеазы *MluI* в нуклеотидной структуре *ptxP1* аллеля — создает возможность дифференциации штаммов, несущих *ptxP1* аллель промотора от штаммов несущих *ptxP2* аллель. Нуклеотидная структура *ptxP2* аллеля промотора в положениях 313–318 и 206–211 создает сайты рестрикции для эндонуклеаз *KpnI* и *MluI* соответственно. Дифференциацию штаммов проводят путем сравнения размеров полученных рестрикционных фрагментов с контрольными образцами ДНК, имеющими *ptxP1*, *ptxP2* и *ptxP3* аллели промотора коклюшного токсина.

После обработки ампликонов промотора *ptxP* эндонуклеазой рестрикции *KpnI* и постановки горизонтального электрофореза в агарозном геле, в ультрафиолетовом спектре выявляли 2 варианта рестрикционного профиля. Для одной группы штаммов был характерен рестрикционный профиль с наличием двух специфических светящихся фрагментов размером 315 и 217 п. н. (тип *KpnI*-1), что соответствовало размеру специфических светящихся фрагментов ДНК контрольных штаммов *B. pertussis*, несущих *ptxP1* и *ptxP2* аллели промотора КТ, для второй группы штаммов — наличие одного специфического светящегося фрагмента размером 532 п. н. (тип *KpnI*-2), что соответствовало размеру фрагмента ДНК контрольного штамма *B. pertussis*, несущего *ptxP3* аллель. Следовательно, после рестрикции с эндонуклеазой *KpnI* можно дифференцировать штаммы, несущие *ptxP1* и *ptxP2* аллели, от штаммов, несущих *ptxP3* аллель промотора КТ.

Для точной дифференциации штаммов, несущих *ptxP1* и *ptxP2* аллели промотора КТ, проводили обработку ампликонов эндонуклеазой рестрикции *MluI*. После проведения электрофореза в агарозном геле и визуализации результатов рестрикции в ультрафиолетовом спектре, выявили 2 группы штаммов, имеющие разный набор специфических светящихся фрагментов. Для первой группы характерным было наличие 2 специфических светящихся фрагментов размером 321 и 211 пар нуклеотидов (тип *MluI*-1), данный рестрикционный профиль совпадал с профилем контрольного образца ДНК штамма *B. pertussis*, несущего *ptxP2* аллель промотора КТ. Для второй группы штаммов характерным было наличие одного специфического светящегося фрагмента размером 532 пар нуклеотидов (тип *MluI*-2), что соответствовало профилю контрольных образцов ДНК штаммов возбудителя коклюша, несущих *ptxP1* и *ptxP3* аллели промотора. Следовательно, после рестрикции с эндонуклеазой *MluI* можно дифференцировать между собой штаммы, несущие *ptxP1* и *ptxP2* аллели промотора КТ.

Таким образом, для штаммов *B. pertussis*, несущих *ptxP1* аллель промотора КТ, характерно наличие рестрикционных профилей типов *KpnI*-1 и *MluI*-2, для штаммов, несущих *ptxP2* аллель, — *KpnI*-1 и *MluI*-1, для штаммов, несущих *ptxP3* аллель — профилей *KpnI*-2 и *MluI*-2. Разница комбинаций рестрикционных профилей различных аллелей промотора КТ является способом быстрой дифференциации штаммов.

С использованием разработанного метода молекулярно-генетического типирования изучена генетическая структура промотора *ptxP* коклюшного токсина 342 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в 1948–2012 гг. (из них 84 штамм выделен от больных коклюшем в 1948–1999 гг. и 258 штамм выделен от больных коклюшем в 2000–2012 гг.). Все штаммы были предварительно идентифицированы в бактериологическом методе и секвенированы фрагменты их промотора *ptxP*. В результате проведенного исследования выявлены особенности генетической структуры *ptxP* промотора и показано, что для 57 (24,6%) штаммов характерным был рестрикционный профиль типов *KpnI*-1 и *MluI*-2 и данные штаммы при секвенировании несли *ptxP1* аллель промотора; 24 (10,3%) штамма характеризовались рестрикционным профилем *KpnI*-1 и *MluI*-1 и имели *ptxP2* аллель и 151 (65,1%) штамм характеризовался рестрикционным профилем *KpnI*-2 и *MluI*-2 и несли *ptxP3* аллель промотора КТ. Следовательно, показана специфичность нового метода на основе ПЦР-ПДРФ, т. е. получено полное совпадение с результатами секвенирования промотора *ptxP*.

Выводы

1. Разработанный метод мониторинга штаммов *B. pertussis* по структуре *ptxP* промотора, на основе изучения полиморфизма длин рестрикционных фрагментов амплифицированных продуктов (ПЦР-ПДРФ), дает возможность дифференцировать штаммы с особенностями структуры промотора *ptxP* и, как следствие, с увеличенной продукцией коклюшного токсина.

2. Разработанный метод типирования штаммов *B. pertussis* может являться инструментом при мониторинге штаммов возбудителя коклюша в системе эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией, позволяющим проводить наблюдение за циркулирующей популяцией *B. pertussis*, выявлять высоковирулентные штаммы возбудителя коклюша и следить за их распространением. На новый молекулярно-генетический метод типирования штаммов *B. pertussis*, имеющих различную структуру промотора *ptxP*, подан патент на изобретение.

Литература:

1. Analysis of Swedish *Bordetella pertussis* isolates with three typing methods: characterization of an epidemic lineage / Advani A.,

- H.G.J. Van der Heide, H.O. Hallander, F.R. Mooi // J. of Microbiological Methods. — 2009. — V. 78. — P. 297 — 301.
2. Appearance of *fim3* and *ptxP3* —*Bordetella pertussis* strains in two regions of Sweden with different vaccination program / A. Advani et al // Vaccine. — 2011. — V. 29. — P. 3438 — 3442.
3. Selection and emergence of pertussis toxin promoter *ptxP3* allele in the evolution of *Bordetella pertussis* / C. Lam et al. // Infect. Genetic Evolution. — 2012. — V. 12. — P. 492–495.
4. *Bordetella pertussis* with increased pertussis toxin production associated with pertussis resurgence / F.R. Mooi F. R. et al // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1206–1213.
5. Polymorphism in the pertussis toxin promoter region affecting the DNA-based diagnosis of *Bordetella* infection / Nygren M., Reizenstein E., Ronaghi M., Lundberg J. // J. Clin. Microbiology — 2000. — V. 38. — P. 55 — 60.
6. Особенности коклюшной инфекции в различные периоды эпидемического процесса в г. Москве / О.Ю. Борисова и др. // Журнал эпидемиологии и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 4. — С. 33 — 39.
7. Лыткина И.Н. Заболеваемость коклюшем в Москве и организация мероприятий по ее снижению / Лыткина И.Н., Г.Г. Чистякова, Н.Н. Филатов // Новости вакцинопрофилактики: Вакцинация. — 2004. — № 35. — С. 8–9.
8. Особенности эпидемического процесса коклюшной инфекции в Москве на современном этапе / Г.Г. Чистякова и др. // ЖМЭИ. — 2005. — № 5. — С. 35–40.
9. Особенности генотипической изменчивости штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России / Алешкин В.А., Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Мазурова И.К. // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. — 2012. — № 5 (87). — Ч. 1. — С. 177 — 183.
10. Генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России / О.Ю. Борисова и др. // Медицинский альманах. — 2012. — № 2 (21). — С. 30 — 34.
11. Динамика изменчивости основных генов патогенности штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в Москве (1948–2005 г.г.) / Мазурова И.К., Борисова О.Ю., Комбарова С.Ю., Гадуа Н.Т., Алешкин В.А. // Молекулярная медицина. — 2008. — № 1. — С. 40 — 45.
12. Семенов Б.Ф., Захарова Н.С., Мазурова И.К. Подъем заболеваемости коклюшем на фоне массовой вакцинации. Гипотезы, объясняющие этот феномен // ЖМЭИ. — 2003. — № 6. — С. 70–73.
13. Современные штаммы *Bordetella pertussis*: молекулярная и иммунобиологическая характеристика / А.С. Шинкарев и др. // Журн. Микробиол. — 2007. — № 4. — С. 20 — 25.
14. Antigenic divergence between *B. pertussis* clinical isolates from Moscow, Russia, and vaccine strains / O. Borisova et al // J. Clin. And Vaccine Immunology. — 2007. — № 28. — P. 234–238.
15. Министерство здравоохранения СССР. Инструкция по бактериологическому и серологическому исследованиям при коклюше и паракклюше. — 1984. — 23 стр.

Шейная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики

С. Ю. ТЕРЕЩЕНКО

ГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический Научный Центр» Минздравсоцразвития РФ

Шейная лимфаденопатия является очень частой диагностической находкой в практике педиатра. Большинство случаев увеличения лимфоузлов у детей не сопряжены с серьезными, угрожающими жизни заболеваниями. Однако у некоторой части паци-

ентов лимфаденопатия является легко доступным для ранней диагностики признаком серьезного заболевания, своевременное выявление которого зачастую может сохранить ребенку здоровье и даже жизнь. В настоящей публикации детально рассмотрены основные инфекционные причины шейной лимфаденопатии у детей, представлен диагностический алгоритм.

Ключевые слова: лимфаденопатия, инфекции, дети, дифференциальный диагноз

Cervical Lymphadenopathy of Infectious Etiology in Children: Issues of Differential Diagnosis

S. Yu. Tereshchenko

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk branch of «Hematological Scientific Centre», Krasnoyarsk

Cervical lymphadenopathy is a very frequent diagnosis in pediatric practice. Most of the cases of lymph nodes enlargement in children are not associated with severe, life-threatening diseases. However, in some patients lymphadenopathy is an easily accessible indicator for early diagnosis of a serious illness. Early detection of such indicators can often save a child's health and even life. This article details the main infectious causes of cervical lymphadenopathy in children. The algorithm of the diagnostic is presented.

Key words: lymphadenopathy, infection, children, differential diagnosis

Контактная информация: Терещенко Сергей Юрьевич — д.м.н., проф., руководитель Отдела соматического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, ст.н. сотр. Красноярского филиала ФГБУ «Гематологический Научный Центр» Минздравсоцразвития РФ; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 Г, Институт медицинских проблем Севера; (391) 228-06-83; legise@mail.ru

УДК 616.42-07

Шейная лимфаденопатия (ШЛ) очень часто встречается в рутинной педиатрической практике. Большинство случаев увеличения лимфоузлов у детей не сопряжены с серьезными, угрожающими жизни заболеваниями. Однако у некоторой части пациентов ШЛ является легко доступным для ранней диагностики признаком серьезной болезни, своевременное выявление которой зачастую может сохранить ребенку здоровье и даже жизнь [1–3].

Периферическая лимфаденопатия (ПЛА) — это увеличение размеров одного или нескольких периферических лимфатических узлов в одной (локальная ПЛА) или нескольких анатомически несвязанных (генерализованная ПЛА) лимфатических группах. Если увеличение лимфоузла сопровождается внешними признаками воспаления (эритемой кожи, локальной гипертермией, плотной отечностью, болезненностью) используется термин «лимфаденит», которому может сопутствовать воспаление прилежащего лимфатического сосуда — «лимфангит».

У трети здоровых новорожденных удается пропальпировать шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы размером 3–12 мм [4]. В дальнейшем, по мере контакта ребенка с различными инфекционными стимулами, лимфоузлы увеличиваются в размерах и становятся доступными к пальпации у большинства детей. Считается, что максимальных размеров лимфоузлы достигают в возрасте 2–12 лет, после чего постепенно уменьшаются. Почти всегда у детей можно пропальпировать нижнечелюстные (как следствие респираторных инфекций) и паховые (вследствие микротравм нижних конечностей) лимфоузлы.

У детей 1–2 лет лимфоузлы могут пальпироваться в любых группах, за исключением надключичных, эпитрохлеарных и подколенных лимфоузлов, увеличение которых с высокой степенью вероятности является признаком патологии (пальпируются менее чем у 5% здоровых детей) [4]. У детей старше 2-х лет кроме вышеперечисленных областей патологичным считается также наличие пальпируемых затылочных и заушных (сосцевидных) лимфоузлов (некоторые авторы относят сюда и переднеушную группу) [4].

Во всех возрастных группах и для всех обычно пальпируемых лимфатических групп признаком лимфаденопатии является увеличение размеров лимфоузла более 1 см по его большему диаметру. Из этого правила есть два исключения: для эпитрохлеарных лимфоузлов особо критическим является размер 0,5 см, а для паховых — 1,5 см. Кроме того, особого внимания и выверенного диагностического алгоритма требуют лимфоузлы размером более 2 см.

ШЛ считается локальной (региональной), если увеличение лимфоузлов регистрируется только в группе цервикальных лимфоузлов. При этом в некоторых, особо оговариваемых случаях, одновременно может быть найдено умеренное увеличение и в других анатомически несвязанных группах, но локальная ПЛА всегда доминирует в клинической картине. Рациональный диагностический подход при ШЛ базируется на локализации и размере лимфоузлов, одно- или двустороннем характере поражения, наличия общих и локальных признаков инфекции, состояния дренируемых тканей, длительности увеличения лимфоузлов.

Отдельные этиологические факторы шейной лимфаденопатии

Бактериальные инфекции дренируемой зоны (чаще всего — ротоглотки), вызванные стрептококком (стрептококковый фарингит), стафилококком (инфекции кожи и подкожной клетчатки), реже — анаэробами (дентальные инфекции).

Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром инфекционной природы. Инфекционный мононуклеоз (ИМ) характеризуется триадой основных клинических симптомов — выраженная и нередко длительная лихорадка, тонзиллярный фарингит (нередко — с затруднением носового дыхания) и лимфаденопатия [5].

В большинстве (90 %) случаев этиологическим фактором ИМ является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), в этом случае речь идет о ВЭБ-позитивном варианте. ВЭБ-негативный ИМ (мононуклеозоподобный синдром)

встречается в 10% случаев и может быть вызван цитомегаловирусом (ЦМВ), возбудителем токсоплазмоза, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами герпеса (внезапная экзантема, которая вызывается вирусом HHV-6, возможно, и HHV-7) и вирусами гепатита В и А. Возможны и неинфекционные причины мононуклеозоподобного синдрома, например — использование некоторых лекарственных препаратов, системная красная волчанка, лейкоз и т. д. [5].

Для ВЭБ-положительного ИМ характерна цервикальная ПЛА (чаще всего увеличиваются заднешейные лимфоузлы), выявляется лимфаденопатия и в других группах — например, затылочных, подмышечных, эпитрохлеарных и паховых, что позволяет отграничить ИМ от стрептококкового фарингита. Могут увеличиваться медиастинальные лимфоузлы. В течение 2–4 недель у большинства больных увеличенные лимфоузлы значительно уменьшаются в размерах, хотя у некоторых пациентов ПЛА может персистировать.

Характерна выраженная слабость, которая может сохраняться длительное время после острого эпизода. В 50% обнаруживается спленомегалия, в 30–50% — гепатомегалия, в 5–10% — желтуха. Может быть макуло-папулезная или уртикарная экзантема (наиболее характерно появление сыпи после использования антибиотиков), часто можно увидеть характерную экантему на небе. Очень характерны абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз и наличие атипичных мононуклеаров. Часто выявляется повышение печеночных аминотрансфераз.

ВЭБ очень широко распространен в популяции и у детей младшего возраста первичное инфицирование часто проходит бессимптомно или под маской банальной ОРВИ. Пик характерных клинических проявлений ВЭБ-положительного ИМ приходится на подростковый возраст. Подтвердить диагноз необходимо выявлением специфических гетерофильных антител либо выявлением специфических IgM (персистируют около 3 месяцев после инфицирования) и IgG (персистируют пожизненно) против вирусного капсидного антигена (VCA), можно выявить вирусемию методом ПЦР. Антитела к вирусному нуклеарному антигену (EBNA) появляются на 6–12 неделе и персистируют пожизненно.

Хроническая активная ВЭБ-инфекция — редкое состояние, критерии диагностики — персистирующие лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повышение печеночных трансаминаз, цитопения, детекция вирусемии (ПЦР) в высоких титрах. Ошибочно принимать за хроническую ВЭБ-инфекцию простое наличие длительных слабости/астении/субфебрилитета (очень характерных после острого эпизода ВЭБ-положительного мононуклеоза для большинства пациентов, которые нередко описывают свое состояние, как многомесячная «хроническая простуда») с одновременной лимфаденопатией (или без таковой) и детекцией различных специфических антител, некоторые из которых, как указывалось выше, продуцируются пожизненно [6]. Такое расширенное понимание хронического инфекционного процесса может увести врача от правильного диагноза. Астения после перене-

сенной острой ВЭБ-инфекции проходит самостоятельно, без лечения через 3–9 месяцев [7]. Лечение истинной хронической активной ВЭБ-инфекции в настоящее время не разработано [6].

ЦМВ-инфекция чаще всего протекает асимптоматично либо под маской обычной ОРВИ, но иногда проявляется мононуклеозоподобным синдромом с клиническими и гематологическими признаками, идентичным таковым при ВЭБ-положительном ИМ (включая наличие сыпи и атипичных мононуклеаров) [8]. Однако при ЦМВ-инфекции в этом случае на первый план выходит пролонгированная лихорадка (постоянного, тифоидного типа), генерализованная лимфаденопатия и фарингит выражены значительно слабее. Значительная цервикальная ПЛА выявляется несколько реже, чем при ВЭБ-инфекции. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM или 4-х кратным ростом титра IgG в парных сыворотках, взятых с интервалом 2–4 недели. Специфическое лечение инфекции у иммунокомпетентных пациентов не требуется.

Токсоплазмоз — широко распространенное инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным протозойным паразитом *Toxoplasma gondii* [4]. Хотя чаще всего заболевание протекает малосимптомно, изредка возможно развитие мононуклеозоподобного синдрома, чаще — без характерных для ВЭБ и ЦМВ гематологических сдвигов, лихорадка выражена значительно слабее и может отсутствовать, хотя цервикальные и другие лимфоузлы часто увеличены значительно. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM и IgG (с определением авидности), могут обнаруживаться атипичные мононуклеары. Подавляющее большинство случаев острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов лечения не требует [9].

В некоторых случаях мононуклеозоподобный синдром может быть вызван системной герпес-вирусной инфекцией (**HHV-6, HHV-7**) и **вирусами гепатита В** (реже — гепатита А), что нужно всегда иметь в виду при обнаружении повышения печеночных трансаминаз и гепатомегалии. Хронический вирусный гепатит С может проявляться различными внепеченочными симптомами (слабость, лимфаденопатия, криоглобулинемия (пурпура, артралгия, слабость), лимфома, кожные проявления, включая кожный васкулит, сиалоаденит, тиреоидит, гломерулонефрит, увеит, диабет) [10]. Также как и при ВЭБ-инфекции, в случае вирусных гепатитов преимущественно увеличиваются заднешейные лимфоузлы. Подтверждается диагноз выявлением вирусных антигенов и специфических антител.

ВИЧ-инфекция в стадии первичных проявлений типично характеризуется наличием лихорадки, признаков фарингита и генерализованной лимфаденопатии, т.е. классической триады мононуклеозоподобного синдрома. Характерно также наличие головной боли, миалгии/артралгии, полиморфной сыпи, язвенного поражения слизистых, возможны гепатоспленомегалия, диарея. Указанные симптомы обычно появляются в период от 3 недель до 3 месяцев с момента первичного инфицирования. Чаще всего поражаются затылочные, шейные, подмышечные и паховые группы лимфоузлов, после стихания общих симптомов ПЛА может

персистировать многие месяцы. Гематологические изменения аналогичны таковым при ВЭБ-инфекции, хотя атипичные мононуклеары обнаруживаются реже. Дифференциальный диагноз ВИЧ- и ВЭБ-инфекций по клиническим данным затруднителен, необходимо обращать внимание на следующее:

- для ВИЧ-инфекции очень характерно формирование мелких, четко отграниченных, болезненных язвочек слизистых рта и/или половых органов, что совершенно не свойственно инфекциям, вызванным ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмой, вирусами гепатита;

- при ВИЧ-инфекции макуло-папулезная (реже — уртикарная, везикулярная, пустулезная) сыпь в области головы, шеи, верхней части туловища, конечностей появляется спонтанно через 48—72 часа после начала лихорадки, вне какой либо связи с использованием антибактериальных препаратов, в то время как при ВЭБ-инфекции появление сыпи обычно провоцируется использованием антибиотиков (чаще — ампициллинов);

- для ВЭБ-инфекции характерен более выраженный тонзиллярный фарингит, как правило, с экссудацией (наложениями), нехарактерна диарея и менее характерны типичные для ВИЧ-инфекции факторы риска заражения.

В некоторых случаях стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции может проходить бессимптомно или проявляться только изолированной генерализованной ПЛА в качестве моносиндрома. Поскольку антитела к ВИЧ в стадию первичных проявлений инфекции часто не обнаруживаются, в случае ВЭБ-негативного мононуклеоза или бессимптомной генерализованной ПЛА при первоначально отрицательном результате необходимы повторные тестирования через 3 и 6 месяцев после возникновения первых проявлений.

Туберкулез лимфатических узлов — нередкое внелегочное проявление инфекции *Mycobacterium tuberculosis* (30—40% от всех случаев внелегочного туберкулеза [11]). Из периферических групп наиболее часто вовлекаются шейные лимфоузлы, возможно поражение и других групп, например, надключичных, подмышечных и паховых. В большинстве случаев туберкулезный лимфаденит носит односторонний характер (70%), лимфоузлы при этом умеренно плотные, но не напряженные, фиксированные к окружающим тканям. Типично для туберкулезного лимфаденита локальное множественное поражение лимфоузлов по типу «солнечной системы» (один большой узел в центре и по периферии от него узлы меньшего диаметра) [1, 12]. Возможны уплотнение прилежащих тканей, флюктуация и формирование абсцессов и фистул. Нужно обращать внимание на классические клинико-анамнестические признаки туберкулеза (контакт с больными, общая слабость, повышение температуры, кашель более 3 недель, кровохарканье, ночные поты, потеря массы тела или отставание в физическом развитии, генерализованная лимфаденопатия). Подтверждается диагноз положительным туберкулиновым тестом, гамма-интерфероновым тестом (информативность у детей — в процессе изучения), выявлением бактерии в мокроте или желудочном аспирате (посев, ПЦР), наличием рентгеноло-

гических изменений. В сомнительных случаях помогает гистологическое (казеозные гранулемы) и бактериологическое исследование биоптата пораженного лимфоузла.

Нетуберкулезный микобактериоз лимфоузлов наиболее часто выявляется у детей до 5 лет и вызывается широким спектром нетуберкулезных микобактерий: *Mycobacterium avium complex*, *M. Bovis*, *M. Scrofulaceum*, *M. Malmoense*, *M. Haemophilum*. Источником заражения могут быть непастеризованное молоко, вода, почва, пыль [13]. Характер поражения лимфоузлов аналогичен описанному выше для туберкулезного лимфаденита. Наиболее частые области поражения — тонзиллярные и подчелюстные группы, характерно медленное (2—3 недели) одностороннее увеличение лимфоузлов до размера 3—5 см. Общие симптомы выражены очень слабо или могут отсутствовать. Нет указаний на контакт с туберкулезными больными, рентгенография грудной клетки не выявляет патологии, туберкулиновый тест < 15 мм (обычно — 5—10 мм). Подтвердить диагноз помогает выявление гранул при гистологическом исследовании биоптата или идентификация бактерии.

Дифтерия — инфекционное заболевание, которое вызывается грампозитивной *Corynebacterium diphtheriae*. Диагноз должен быть заподозрен при наличии таких клинических признаков, как фарингит с характерными плотными белыми наложениями, кровоточащими при попытке удаления, нередко распространяющимися за пределы тонзиллярных миндалин, цервикальная лимфаденопатия с отеком мягких тканей, слабо выраженной лихорадкой, особенно при сочетании указанных признаков с положительным эпидемиологическим анамнезом. Вероятность диагноза повышается при наличии таких признаков, как распространение наложений на небо, носовую полость, паралич мышц неба, охриплость, стридор, серозно-гемморрагические выделения из носа, выраженный токсикоз. Диагноз должен быть подтвержден культуральным выделением бактерии или детекцией дифтерийного токсина.

Болезнь «кошачьей царапины» (доброкачественный лимфоретикулез) — острое инфекционное заболевание, в большинстве случаев проявляющееся самоограничивающимся локальным лимфаденитом. Основной путь инфицирования — контакт с кошками (особенно котятами), собаками, основной возбудитель — *Bartonella henselae* [15]. Первичное поражение кожи появляется через 3—10 дней после инокуляции, проявляется в виде эритемы и папулы (реже — пустулы и узла) и длится 1—3 недели. Через 2—3 недели после заражения увеличиваются региональные к месту внедрения лимфоузлы (чаще — подмышечные, эпитрохлеарные, шейные), в среднем, лимфаденопатия длится 4 месяца. Общие симптомы, включая повышение температуры тела, выражены умеренно и могут длиться 4—6 недель. В редких случаях (10—15%) болезнь может сопровождаться диссеминацией возбудителя, что может проявляться лихорадкой (нередко расцениваемой как лихорадка неясного генеза), генерализованной лимфаденопатией, поражением печени, селезенки, глаз (ретинит, синдром Парино), неврологической симптоматикой (энцефалопатия, попе-

Таблица 1. Инфекционные причины лимфаденопатии и лимфаденита шейных лимфоузлов [15]

Клиническая презентация	Этиология		
	Частая	Нечастая	Нечастая
Острая двусторонняя	Риновирус Аденовирус Энтеровирус Herpes simplex Стрептококк группы А Вирус Эпштейна-Барр ^{#*} Цитомегаловирус ^{#*}	Краснуха Корь Паротит Внезапная экзантема (вирусы герпеса HHV6, HHV7) Парвовирус В19 [#] Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae	Дифтерия
Острая односторонняя	Стрептококк группы А Стафилококк Анаэробы	Стрептококк группы В (новорожденные) Туляремия* Грам-отрицательные бактерии	Yersinia enterocolitica (иерсиниоз)* Yersinia pestis (чума) [#] Сибирская язва [#]
Подострая/хроническая односторонняя	Болезнь «кошачьей царапины» Туберкулез* Нетуберкулезные микобактерии	Токсоплазмоз* Актиномикоз	Nocardia brasiliensis Aspergillosis Sporotrichosis
Подострая/хроническая двусторонняя	Вирус Эпштейна-Барр Цитомегаловирус*	Туберкулез* ВИЧ* Токсоплазмоз* Сифилис*	Бруцеллез* Гистоплазмоз*

[#] — возможно формирование подострой/хронической лимфаденопатии; * — возможна ассоциация с генерализованной лимфаденопатией

речный миелит). Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM и IgA, ПЦР. Гистологические изменения пораженного узла на ранних стадиях неспецифичны, а на поздних — включают выявление гранул, бактерию можно выявить окраской по Warthin-Starry. Хотя локальная ПЛА при болезни «кошачьей царапины» без системных проявлений проходит самостоятельно, без последствий, большинство экспертов рекомендуют антибиотикотерапию, препарат выбора — азитромицин, 5-дневный курс.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы наиболее часто манифестируют увеличением шейных (в 60 и 90% случаев соответственно) или надключичных лимфоузлов. Для лимфогранулематоза характерно медленное (недели и месяцы) увеличение, тогда как при лимфоме лимфоузлы увеличиваются более быстро (дни и недели). Лимфоузлы плотно-резиновой консистенции, безболезненные, часто размером > 2,5—3 см, в начале болезни не связаны с окружающими тканями, далее становятся фиксированными. Левосторонняя или билатеральная локализация поражения надключичных лимфоузлов характерна для поражения селезенки и параартериальных лимфоузлов, тогда как правосторонняя локализация характерна для поражения средостения. Пик заболеваемости лимфогранулематозом — подростковый возраст (часто > 10 лет, очень редко < 5 лет). В начале болезни общие симптомы могут отсутствовать, только у трети пациентов кроме ПЛА выявляются лихорадка, ночные поты, потеря веса, кожный зуд. Гепато- и спленомегалия появляется на поздних стадиях болезни. В периферической крови персистируют острофазовые

изменения, может увеличиваться уровень лактатдегидрогеназы. Всем пациентам с малейшим подозрением на лимфогранулематоз/лимфому показан максимально расширенный протокол обследования. Подтверждается диагноз гистологическим и иммуно-гистохимическим исследованием ткани лимфоузла, полученного с помощью открытой биопсии (резекции).

Лечебно-диагностический алгоритм при шейной лимфаденопатии

Как указывалось выше, шейные (цервикальные) лимфоузлы у детей увеличиваются вследствие большого спектра инфекционных и неинфекционных этиологических факторов [14, 15]. Большинство случаев ШЛ, особенно острой, двусторонней, затрагивающей верхние группы не вызваны серьезными, угрожающими жизни заболеваниями и проходят самостоятельно [16]. Тем не менее, есть ряд ситуаций, требующих особого внимания и расширенного протокола обследования. Важным принципом дифференциальной диагностики цервикальной ПЛА является разделение ее на острую (развивается в течение нескольких дней) и подострую/хроническую (развивается в течение нескольких недель или месяцев), а также на одно- и двустороннюю (табл. 1). Кроме того, алгоритм действий зависит от выраженности общих и местных симптомов и наличия «признаков тревоги» (рис. 1).

Острая двусторонняя ШЛ с минимальными общими симптомами и отсутствием «признаков тревоги» в большинстве случаев является следствием вирусной инфекции (табл. 1). В этом случае рекомендуется наблюдение с еженедельным измерением размеров лимфоузлов. При их

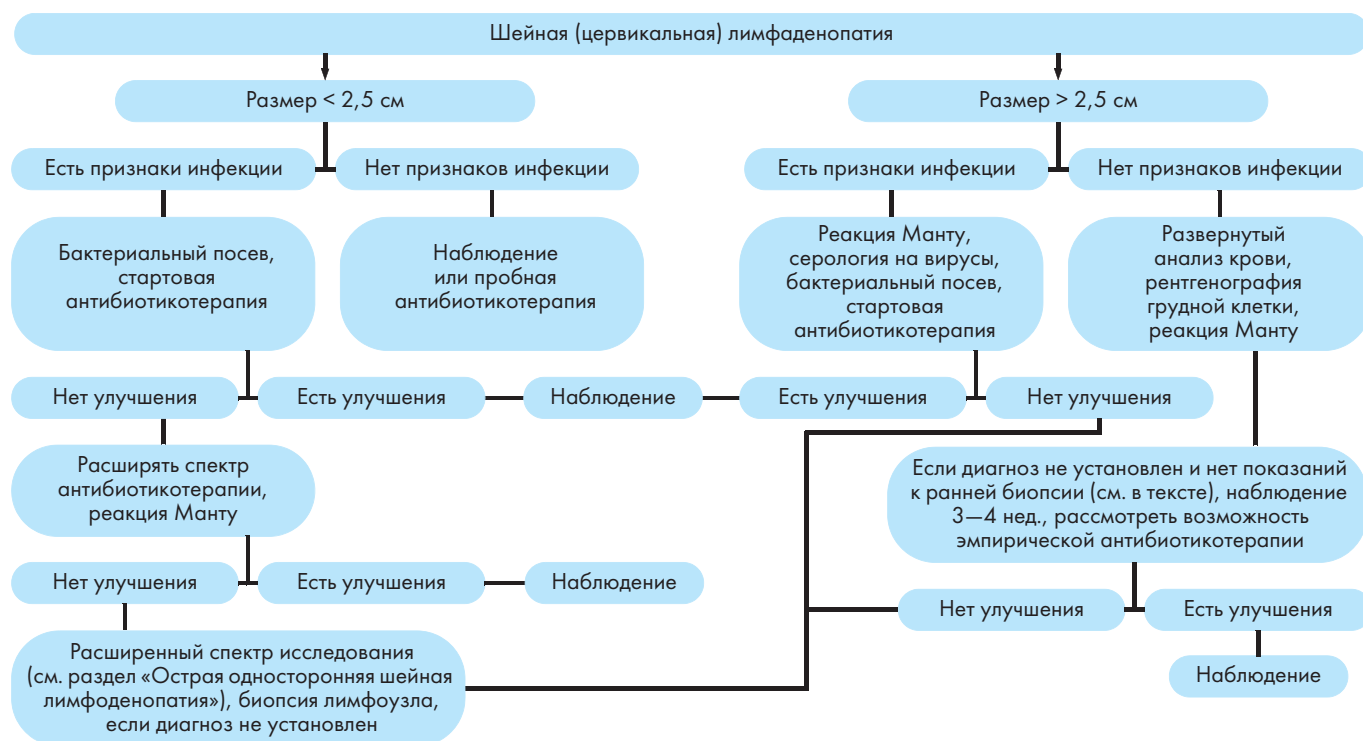


Рисунок 1. Диагностический алгоритм при шейной лимфаденопатии (по [15] с дополнениями). Примечание: признаки инфекции — острый односторонний характер поражения, плотные, напряженные лимфоузлы, фарингит, патология полости рта, общие и катаральные симптомы; стартовая эмпирическая антибиотикотерапия включает цефалоспорины I поколения или защищенный амоксициллин, расширение спектра проводится с учетом резистентного стафилококка, анаэробов (клиндамицин, ванкомицин), возбудителя болезни «кошачьей царапины» (азитромицин, рифампицин). Бактериологическое исследование включает выявление стрептококка, стафилококка, возбудителей дифтерии, туберкулеза

дальнейшем увеличении, нарастании симптоматики показано описанное ниже дополнительное обследование.

В случае наличия экссудативного фарингита (ангины) необходимо тестирование на наличие β -гемолитического стрептококка группы А. Положительный тест является показанием к 10-дневной терапии амоксициллином. Эмпирическая терапия стрептококкового фарингита может быть предпринята при сочетании таких признаков, как цервикальная лимфаденопатия, фарингит (яркая гиперемия, возможны, но не обязательны, наложения), лихорадка, отсутствие катаральных симптомов.

Острая двусторонняя ШЛ с выраженными общими симптомами, в отсутствие стрептококкового фарингита (либо прогрессирующая /персистирующая более 3–4 недель, либо с наличием «признаков тревоги») требует обязательного проведения расширенного спектра дополнительных исследований:

- рентгенографии грудной клетки, развернутого анализа крови, исследования С-реактивного протеина, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, посева крови, проведения кожного туберкулинового теста, серологических тестов на системные вирусные инфекции (ВИЧ, ЦМВ, вирус Эпштейна—Барр), токсоплазмоз, дополнительных исследований согласно данным анамнеза и осмотра (например, на сифилис, токсоплазмоз, бруцеллез), в неясных случаях — биопсии лимфоузла. Дальнейшее ведение пациента проводится в соответствии с полученными результатами.

Острая односторонняя ШЛ часто является следствием бактериальной инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А, стафилококком либо анаэробными возбудителями при первичном поражении зубов и/или периодонта. Очень веским доводом в пользу бактериальной этиологии и целенаправленного лечения является наличие признаков лимфаденита: плотный напряженный лимфоузел, с гиперемией и гипертермией кожи, возможной флюктуацией. Этот вид ПЛА требует эмпирической или направленной (после проведения пункции с бактериологическим посевом) антибактериальной терапии в течение 10–14 дней. При минимальных общих симптомах препаратами выбора являются пероральные цефалоспорины I генерации (цефалексин, цефадроксил), а в случае неудачи — клиндамицин. При подозрении на анаэробную флору (кариес, периодонтит) препарат выбора — защищенный амоксициллин. При выраженных общих симптомах показано внутривенное введение цефазолина, оксациллина или клиндамицина, в очень тяжелых случаях — с добавлением ванкомицина. Улучшения следует ждать через 48–72 часа, в некоторых случаях требуется хирургический дренаж или пересмотр терапии, учитывая резистентность возбудителя (например, MRSA), роль анаэробов, возбудителя болезни «кошачьей царапины».

Неудачная эмпирическая антибиотикотерапия (сохранение симптоматики, острофазовых изменений крови) тре-

бует ревизии диагноза с прицельным поиском неинфекционных причин, часто здесь показана биопсия. Нужно помнить, что острая односторонняя ПЛА может быть дебютом подострой/хронической, где фигурируют свои этиологические факторы. В сложных диагностических случаях препаратом выбора для эмпирической терапии может быть рифампицин, «прикрывающий» как кокковую флору, так и *Bartonella henselae* (возбудителя болезни «кошачьей царапины»).

Подострая/хроническая односторонняя ШЛ у детей чаще всего обусловлена туберкулезом, нетуберкулезным микобактериозом, болезнью «кошачьей царапины» и токсоплазмозом.

Более редкие случаи могут быть обусловлены:

Болезнью Кавасаки, для которой кроме ПЛА (встречается в 50–75% всех случаев, чаще односторонняя) характерны: лихорадка более 5 дней, двусторонний конъюнктивит без выпота, поражение слизистых полости рта (сухие эритематозные губы, «малиновый язык», энантема), эритема, плотный отек и шелушение кожи ладоней и стоп, полиморфная экзантема. Осложнением является поражение коронарных артерий.

Новообразованием (лимфогранулематозом, лимфомой, нейробластомой, рабдомиосаркомой, раком щитовидной железы).

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) — синдромом, включающим периодическую лихорадку, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит. Указанные симптомы повторяются каждые 2–9 недели со спонтанным разрешением за 4–5 дней. Чаще встречается у детей до 5 лет.

Дорфмана-Розаи (Rosai–Dorfman) синдромом, который начинается односторонним увеличением лимфоузлов с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом, анемией, увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией. Далее ПЛА становится генерализованной, заболевание разрешается спонтанно через 6–9 месяцев.

В ряде случаев односторонний характер поражения является промежуточной, временной стадией двусторонней хронической ШЛ, которая может быть обусловлена:

- Новообразованием, например лимфогранулематозом;
- Системными иммуновоспалительными заболеваниями (ювенильным ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, васкулитом, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и т. д.);
- Лекарственной лимфаденопатией (часто противосудорожные препараты: фенитоин, карбамазепин, полный список довольно обширен);
- Саркоидозом;
- Гистиоцитозом.

Таким образом, дифференциальный диагноз при цервикальной лимфаденопатии — ответственная и непростая задача, несмотря на широкую распространенность синдрома в практике педиатра. Все, что требуется врачу в этом случае, — это проявить элементарные навыки физического осмотра, внимательность и тщательность обследо-

вания. В то же время, уже обнаруженное увеличение лимфоузлов требует грамотного, часто мультидисциплинарного подхода, способности к «синдромальному мышлению», оперирования четкими алгоритмами дифференциальной диагностики. Используя эти знания и умения, крайне важно в потоке детей с лимфаденопатией своевременно выявить пациентов, которые требуют дополнительного внимания и диагностических усилий.

Литература:

1. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема // Лечащий врач. — 1998. — № 3. — С. 49–52.
2. Friedmann A.M. Evaluation and management of lymphadenopathy in children // Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics. — 2008. — V. 29. — № 2. — P. 53–60.
3. Самочатова Е.В. Лимфаденопатия и спленомегалия у детей. В кн.: Лекции по педиатрии. Том 8. Гематология / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, А.Г. Румянцева, С.А. Румянцев. — М.: ИД Медпрактика, 2008. — С. 312–318.
4. Long S.S., Larry K.P., Prober C.G. Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases, Revised Reprint, 3rd Edition / Elsevier Inc., Philadelphia, PA, 2009. — 1618 p.
5. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis // The New England journal of medicine. — 2010. — V. 362. — № 21. — P. 1993–2000.
6. Sullivan J. L. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. Доступно по URL <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection>.
7. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis / B.Z. Katz et al. // The Journal of pediatrics. — 2010. — V. 157. — № 3. — P. 468–472.
8. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis // Adolescent medicine: state of the art reviews. — 2010. — V. 21. — № 2. — P. 251–264.
9. McClain K.L., Fletcher R.H. Approach to the child with peripheral lymphadenopathy. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-peripheral-lymphadenopathy>.
10. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях: Справочник поликлинического врача. — 2005. — Т. 3. — № 2. — С. 3–9.
11. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006 / H.M. Peto et al. // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. — 2009. — V. 49. — № 9. — P. 1350–1357.
12. Миллер Дж. Туберкулез у детей и подростков. — М.: Медицина, 1984. — 296 с.
13. Mycobacterium avium lymphadenopathy among children, Sweden / J. Thegerstrom et al. // Emerging infectious diseases. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 661–663.
14. Kubba H. A child with cervical lymphadenopathy // Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. — 2006. — V. 31. — № 5. — P. 433–434.
15. Swanson D.S. Diagnostic approach to and initial treatment of cervical lymphadenitis in children. Доступно по URL: <http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PEDS/6061>.
16. Umapathy N., De R., Donaldson I. Cervical lymphadenopathy in children // Hospital medicine. — 2003. — V. 64. — № 2. — P. 104–107.

Некротизирующий фасциит у детей

Ф. С. ХАРЛАМОВА, С. Г. ВРУБЛЕВСКИЙ, М. С. ПЕТРОВ,
Н. Ю. ЕГОРОВА, Л. П. СЕМЕНОВА, А. Е. АНДЖЕЛЬ,
Ю. В. РОМАНОВА, Н. О. СЕМЕНЮК, А. А. ИВАНОВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,
Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Представлен обзор литературы по некротизирующему фасцииту у детей. Описан редкий случай развития некротизирующего фасциита у ребенка 3 лет. Показаны трудности диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: некротизирующий фасциит, дети

Necrotizing Fasciitis in Children

F. S. Kharlamova, S. G. Vrublevsky, M. S. Petrov, N. Yu. Egorova, L. P. Semenova,
A. E. Andzhel, Yu. V. Romanova, N. O. Semenyuk, A. A. Ivanova

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Morozov Children City Clinical Hospital, Moscow

The authors presented a review of literature of necrotizing fasciitis in children. A rare case of necrotizing fasciitis in 3-year-old child is described. The difficulties of differential diagnostics of the given disease are presented.

Key words: necrotizing fasciitis, children

Контактная информация: Харламова Флора Семеновна — д.м.н., профессор каф. инфекционных болезней у детей №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 616.5:579.852

В настоящее время все процессы, связанные с бактериальными инфекциями, протекающими в фасциальных выстилках, объединяют общим генерическим термином «некротизирующий фасциит». Некротизирующий фасциит (НФ) может вызываться полимикробной флорой, но отдельно выделяется стрептококковый некротизирующий фасциит, ввиду выраженных особенностей клинической картины. К концу XX века диагноз заболеваний стрептококковой этиологии значительно расширился. Если поверхностные заболевания, связанные в значительной мере с воздействием ферментов стрептококка в очаге поражения, хорошо известны, то появившиеся в последние годы некротизирующие фасцииты и миозиты и другие тяжелые болезни менее изучены. Открытием конца XX века стал синдром стрептококкового токсического шока, связанный с выбросом экзотоксинов и цитокинов, приводящим к тяжелому смертельному заболеванию. БГСА (бета-гемолитический стрептококк группы А) — вторая наиболее распространенная бактериальная причина мышечно-скелетных инфекций и лимфаденита после *S. aureus*. Некротизирующий фасциит обсуждается далее как осложнение БГСА. Механизм возникновения поздних осложнений во многом не изучен, но известно, что возникают реакции перекрестного иммунитета, при которых образовавшиеся антитела к антигенам стрептококка реагируют с тканями хозяина [1].

Сегодня применительно к некротическим инфекциям наиболее часто используется классификация D. H. Ahrenholz, согласно которой некротизирующий фасциит классифицируется по двум типам в зависимости от этиологии. Первый тип является полимикробной инфекцией, вызванной анаэробами (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*), наряду с аэробными грамположительными кокками и энтеробактериями. Аэробные неферментирующие бактерии, такие как *P. aeruginosa*, выделяются значительно реже.

Второй тип — это мономикробная инфекция, вызванная *S. pyogenes*, хотя в некоторых случаях заболевание ассоциируется с *S. aureus*. Каждый из этих возбудителей, за исключением БГСА, самостоятельно редко вызывает некротизирующий фасциит. Обычно это быстро прогрессирующая инфекция, сопровождающаяся симптомами тяжелой интоксикации. *Streptococcus pyogenes*, являющийся бета-гемолитическим стрептококком группы А, продуцирует гемолизин, стрептолизин О и S и лейкоцидины, экзотоксин. Особо тяжелая ситуация возникает в случае инфекции высоковирулентными штаммами β-гемолитических стрептококков группы А, экзотоксин которых вызывает синдром токсического шока, хотя и в остальных случаях стрептококковые некротизирующие фасцииты протекают крайне тяжело и характеризуются быстро прогрессирующим некрозом кожного покрова, что приводит нередко к развитию шокового состояния с полиорганной недостаточностью типа «toxic shock like syndrome». Диагностические критерии для этой крайне молниеносно протекающей формы некротизирующего фасциита были обозначены, как «Streptococcal toxic shock syndrome» [2–5].

Впервые заболевание было описано в 1871 г. американским военным врачом Joseph Jones как госпитальная гангрена [6]. Wilson B. доказал, что фасциальный некроз — главный патогномоничный признак этого заболевания [7]. Meleney в 1924 г. уточнил этиологию заболевания как гемолитическую стрептококковую инфекцию и показал, что острый стрептококковый некротизирующий фасциит характеризуется быстро прогрессирующим некрозом кожных покровов, тромбозом сосудов, питающих кожу и проходящих через поверхностную фасцию, что может вызывать нарушение местной чувствительности. F. L. Meleney первым предположил, что в генезе заболевания важную роль играет аллергический компонент, по типу реакции Санарелли-Шварцмана [8]. Кроме того, полагают, что стрептокок-

ковые токсины в виде суперантигенов на поверхности поражаемых клеток «отравляют» фасциальные ткани: в результате запускается аутоиммунная реакция, с которой действительно трудно справиться даже с помощью самых мощных антибиотиков.

С целью дифференциации стрептококкового фасциита от других некротизирующих заболеваний в 1979 г. J. Fisher были определены диагностические критерии:

- 1) экстенсивный некроз поверхностной фасции с распространением на смежную кожу;
- 2) средняя до тяжелой системная интоксикация с нарушением сознания;
- 3) отсутствие первичного вовлечения в процесс мышц;
- 4) отсутствие клостридий в мазке из раны;
- 5) отсутствие сосудистой окклюзии как причины некроза;
- 6) гистологически: лейкоцитарная инфильтрация, очаговый некроз фасции и окружающих тканей, а также микрососудистые тромбозы.

Эти 6 критериев содержат, наряду с обязательным некрозом фасции, некроз жировой клетчатки и кожи, в отличие от клостридиальной газовой инфекции [9].

Клиническая картина. Заболевание обычно начинается остро — резкой болью в пораженной области, недомоганием, лихорадкой, ознобом, интоксикацией. При физикальном обследовании, особенно в начале заболевания, обнаруживаются лишь легкая гиперемия и отек кожи на месте поражения. Однако больной жалуется на сильную боль, а при пальпации отмечается резкая болезненность. Заболевание быстро, нередко за считанные часы, прогрессирует, очаг поражения увеличивается в размерах, симптоматика нарастает, кожа приобретает темно-красный или синеватый цвет, возникает распространенный отек. Резкая болезненность пораженной области может смениться утратой чувствительности, что объясняется гибелью кожных нервов.

Наиболее часто поражаются мышцы бедра, ягодичные мышцы, мышцы верхнего плечевого пояса.

На этом фоне прогрессивно ухудшается общее состояние пациента. Отмечается фебрильная лихорадка. На поздних стадиях заболевание может осложниться развитием тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, септическим шоком.

Системный воспалительный ответ приводит к изменению биохимических и гематологических показателей, причем изменения развиваются в ближайшее время от начала заболевания, когда клиническая картина еще неспецифична.

Для раннего распознавания НФ важен подробный сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование пациента. Отмечается общее ухудшение состояния, учащение пульса, значительный подъем температуры. Важным симптомом некротизирующего фасциита является анестезия кожи, обусловленная, вероятно, гибелью нервов, расположенных в некротически измененных низлежащих тканях. У некоторых пациентов с некротизирующим фасциитом наблюдается локальная боль в месте поражения. Участок кожи, вовлеченный в процесс, первоначально отличается от окружающих тканей краснотой, отеком и выраженной

болезненностью. Среди общих симптомов стрептококкового фасциита — гектическая лихорадка, озноб, тахикардия. В течение первых 3—4 сут. нарастает местная симптоматика стрептококкового фасциита: появляются неправильной формы пятна и пузыри, наполненные темным экссудатом, содержащим большое количество микроорганизмов. Целесообразно содержимое буллы (пузыря) исследовать в виде мазка, окрашенного по Граму. При этом должны быть видны грамположительные кокки, располагающиеся цепочками. Газообразование служит важным признаком нестрептококковой природы заболевания (рис. 1). Иногда в центре этих пузырей имеются очаги некроза. В случае прогрессирования заболевания поверхностные некрозы переходят в некроз всей дермы и сопровождаются образованием струпа (рис. 2, 3, 4).

Часто наличие газа в тканях обнаруживается рентгенологически. Крепитация выявляется у 50% пациентов. Пузыри, некроз кожи, серозно-гнойный экссудат и неприятный запах являются поздними проявлениями некротизирующей инфекции. У большинства пациентов развивается гипопроteinемия и гипоальбуминемия. Постоянными признаками некротизирующего фасциита являются: лейкоцитоз, снижение натрия в плазме, повышение мочевины. Развивается дефицит воды и электролитов, хотя и не происходит их потери. Формирование отека ведет к гиповолемии и, иногда, к гипотензии. Неблагоприятными лабораторными признаками являются уровень креатинина сыворотки более 20 мг/л и повышенный уровень молочной кислоты в крови.

Дифференциальная диагностика стрептококкового фасциита проводится с клостридиальным мионекрозом, рожей и целлюлитом. В каждом случае некротизирующей инфекции должна исключаться клостридиальная и грибковая этиология, несмотря на их редкость. Клостридиальную инфекцию следует заподозрить, если некроз мышц сопровождается симптомами тяжелой интоксикации с признаками поражения ЦНС. Клостридиальный экзотоксин вызывает массивный некроз тканей со слабой гиперемией и отложением фибрина или нейтрофильную инфильтрацию пораженных тканей. Кожа приобретает бронзовый цвет, затем появляются геморрагические пузыри, развивается некроз кожи и крепитация. Для клостридиального некроза мышц характерна мучительная боль. Ни при клостридиальной, ни при неклостридиальной этиологии инфекции вначале нет выраженных признаков некроза кожи. Неклостридиальная инфекция сопровождается эритемой, болью и отеком, напоминая банальную флегмону. О наличии некротизирующей инфекции свидетельствует неэффективность антибиотиков, быстрое прогрессирование или развитие системных проявлений. Средней силы или сильная боль в коже над очагом поражения типична для БГСА инфекции, приводящей к гангрене.

На поздних стадиях заболевание может осложняться развитием тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, септическим шоком.

Синдром токсического шока развивается почти у 10% пациентов при БГСА этиологии некротизирующей инфекции.

Определение стрептококкового токсического шокового синдрома

I. Выделение стрептококков группы A (*Streptococcus pyogenes*)

А. Из стерильных в норме жидкостей и полостей организма (например: кровь, ликвор, плевральный и перитонеальный секрет, тканевая биопсия, хирургическая рана;

Б. Из нестерильных жидкостей и полостей организма (зев, мокрота, влагалище, поверхностные повреждения кожи)

II. Клинические признаки

А. Гипотензия: систолическое давление < 90 мм Hg (у взрослых), < 5 Percentile (у детей)

Б. > 2 из следующих клинических изменений:

■ Почечная недостаточность: креатинин $> 177 \mu\text{mol/l}$

■ При предсуществующей почечной недостаточности — удвоение этого показателя

■ Нарушение коагуляции: тромбоциты $< 100\,000/\mu\text{l}$ или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция

■ Функция печени: удвоение показателей АСТ, АЛТ или билирубина вдвое по сравнению с нормой или (при предсуществовавшей печеночной патологии) удвоение индивидуальных показателей)

■ Развившийся респираторный дистресс-синдром

■ Генерализованные эритематозные высыпания, возможно с образованием пузырей

■ Мягкотканые некрозы (некротизирующий фасциит или миозит, гангрена)

Диагноз считается установленным точно при наличии критериев IA и II (А и Б), вероятным — при наличии критериев IB и II (А и Б) при исключении других.

Плохой прогноз, как и необходимость немедленного, радикального хирургического лечения, считаются в литера-



Рисунок 1. Начальные проявления некротизирующего фасциита



Рисунок 2. Некротизирующий фасциит, образование струпа на фоне гангрены



Рисунок 3. Начальные проявления некротизирующего фасциита у ребенка (БГСА + стафилококковая инфекция)



Рисунок 4. Клинические проявления некротизирующего фасциита

туре бесспорными. Смертность при данном синдроме составляет 33% [10].

Развитие окклюзии микроциркуляторного русла ведет к отсроченному некрозу кожи. Если быстро не начать правильное лечение, то развивается сепсис и полиорганная недостаточность. Отечность тканей с частичным или полным расхождением послеоперационных швов также позволяет заподозрить некротизирующую инфекцию. В этом случае следует в условиях операции взять материал для биопсии и исследовать все слои кожи, подкожных тканей, фасцию, мышцы и брюшину.

Лечение. Лечение пациентов должны проводить совместно инфекционист, реаниматолог и хирург. Оно должно быть ургентным и основываться на четырех принципах:

1. Радикальная хирургическая обработка гнойного очага.
2. Антибиотикотерапия.
3. Местное медикаментозное лечение.
4. Интенсивная терапия, обеспечивающая меры поддержки жизнедеятельности и экстракорпоральной детоксикации.

Цель хирургической обработки гнойно-некротического очага — обеспечение широкого доступа, его адекватное дренирование, удаление некротизированных тканей, поддерживающих инфекцию, а также предупреждение ее дальнейшего распространения. Следует ожидать, что разрез может оказаться существенно больше предполагаемого, так как некротические изменения часто распространяются далеко за клинически диагностированные пределы поражения. В такой ситуации операция помогает в топической диагностике, поскольку дает возможность в полной мере оценить объем гнойно-некротического поражения.

Основным хирургическим приемом является радикальное иссечение некротизированных тканей. Обязательным элементом оперативного вмешательства должен быть контроль путей распространения инфекции на уровне подкожной жировой клетчатки, фасций, сухожилий и межмышечных пространств. Поэтому при необходимости целесообразно выполнять фасциотомию, хирургический контроль прилежащих мышечных слоев и межмышечных пространств.

Оперативное вмешательство должно выполняться в кратчайшие сроки от момента постановки диагноза. При обширных зонах поражения неоднократно может потребоваться выполнение этапных хирургических обработок и некрэктомий. Заключительным этапом хирургического лечения должно быть выполнение ранних восстановительных операций с применением техники пластической хирургии [11, 12].

Эмпирическая антибиотикотерапия должна назначаться как можно раньше, с использованием парентеральных препаратов широкого спектра. Выбор антибактериальных средств зависит от предполагаемых возбудителей и тяжести пациента. В качестве средств эмпирической монотерапии могут быть использованы карбапенемы или ингибиторозащищенные бета-лактамы (амоксикаллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам).

Новый антибиотик класса глицилциклинов тигециклин проявляет высокую природную активность против MRSA и грамотрицательных бактерий (в том числе анаэробных), поэтому также эффективен в режиме монотерапии смешанных инфекций, что было подтверждено в рандомизированных исследованиях. Другие антибактериальные средства (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны) следует использовать в комбинации с препаратами, активными в отношении анаэробных микроорганизмов (метронидазол, клиндамицин). При риске MRSA или документированной MRSA-инфекции любой режим антибактериальной терапии должен быть дополнен линезолидом или ванкомицином [13, 14].

Клиндамицин эффективен при БГСА инфекции, сопровождающейся синдромом токсического шока, так как ингибирует продукцию токсина возбудителем. Могут использоваться карбапенемы. Антибиотик для послеоперационной терапии подбирается в соответствии с результатами микробиологического исследования. Часто эмпирическая терапия не покрывает энтерококки. При нозокомиальных инфекциях предпочтение отдается цефалоспорином IV поколения в сочетании с метронидазолом, а также карбапенемам. Необходимо проводить профилактику столбняка. Перед операцией необходимо провести инфузионную терапию и стабилизировать гемодинамику. Внутривенная антибиотикотерапия всегда проводится и перед операцией.

Поликлональный внутривенный иммуноглобулин повышает выживаемость больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Более высокий эффект внутривенного поликлонального иммуноглобулина показан при дозах препарата более 1 г/кг массы тела, длительности терапии не менее 2-х суток и обогащении препарата IgM и IgA [15].

Энергетические потери восполняют концентрированными (до 20–40%) растворами глюкозы с соответствующей дозировкой инсулина (4 г глюкозы — 1 ед. инсулина). Второй возможный источник энергии при парентеральном питании — жировые эмульсии (интралипид, липофундин и др.).

Варианты лечебного питания — парентеральное (внутривенное), энтеральное (зондовое), комбинированное.

Вариант питания зависит от функционального состояния желудочно-кишечного тракта. Энтеральное питание — дозированное введение специализированных смесей (Нутризон, Нутриен, Пептисорб и др.) через назогастральный зонд в желудок или тонкую кишку.

Больным сепсисом в течение первых 7–10 дней показано проведение комбинированного питания с восполнением 50% потерь — энтерально и 50% — парентерально, так как в полном объеме (2500–3000 ккал) только парентерально или энтерально восполнить метаболические потери невозможно.

Коррекцию водно-электролитного баланса проводят внутривенным введением соответствующих инфузионных сред из расчета 40–50 мл/кг.

При тяжелом течении гнойной инфекции водно-электролитный дисбаланс и выраженный катаболизм, а также ухудшение периферического кровообращения приводят к нарушениям кислотно-основного состояния (КОС). Те-

рапия нарушений КОС проводится по общепринятым методикам.

Выбор метода детоксикации зависит от степени интоксикации и тяжести состояния пациента. Методы детоксикации — гемофильтрация, сорбционный или гравитационный плазмаферез, гемодиализ (по показаниям).

Как только состояние пациента позволяет провести общую анестезию, проводится полная некрэктомия. Но даже если септический шок не удается купировать инфузионной терапией и введением антибиотиков, операцию нельзя откладывать, так как септическое состояние можно ликвидировать только после удаления некротических тканей. Увеличение срока между госпитализацией и проведением хирургического вмешательства ведет к росту летальности [16].

Приводим пример наблюдения ребенка со стрептококковым некротизирующим фасциитом в нашей клинике.

Больная Айша Г., 3 лет (рожд. 17.08.2009). Доставлена была в наш стационар из Чечни, в сопровождении отца.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3 беременности (от 1 беременности ребенок родился на 6 мес. — умер, 2 беременность — мальчик здоров), 3 срочных родов, весом 3000 г, закричала сразу, привита в роддоме БЦЖ, против гепатита В. До 10 мес. находилась на грудном вскармливании, не болела, привита согласно календарю прививок. В 10 мес. перенесла ветряную оспу, редко болела ОРИ. Пищевая аллергия на цитрусовые.

Ан. morbi: 11 ноября 2012 г. заболела остро, с повышения t тела до 38°C , которая сохранялась в течение 2 суток, появления диареи и мелкоточечной сыпи. Диарейный синдром сохранялся в течение недели. Была заподозрена корь, антибиотикотерапия не назначалась, получала симптоматическую терапию и к 19 ноября ребенка расценивали выздоровевшим. 25.11.12 г. вновь отмечено появление зудящей точечной и папулезной сыпи на туловище, вокруг крупных суставов на конечностях, диагностирована ангина с наложениями, t тела оставалась нормальной. По-

лучала только симптоматическую терапию по поводу ангины и зиртек в течение 7 дней. 25.12.12 г. отмечено увеличение лимфатических узлов в шейной области и шелушение на кончиках пальцев и ладонях. 29.12.12 г. вновь появилась сыпь, боль в левой ноге, отек мягких тканей бедра, левой ягодицы; вскоре появилась сыпь на правой нижней конечности. Поступила в стационар г. Грозного, где состояние расценено как среднетяжелое, диагностирован системный некротический васкулит. Начата терапия ампициллином, дексаметазоном, диклофенаком, аспирином и инфузионная терапия. В динамике наблюдения отмечалось нарастание цианоза и геморрагическое пропитывание кожи в области левой ягодицы, бедра и голени с прогрессированием процесса в области правой ягодицы. По требованию родителей 31.12.12 г. ребенок доставлен в Москву, где госпитализирована в ОРИТ Морозовской детской городской клинической больницы.

Состояние ребенка расценено как тяжелое, в сознании, но с выраженными проявлениями интоксикации (отказывалась от еды и питья), симптомами предполагаемого системного васкулита — ДВС-синдрома(?), с преимущественным поражением в области мягких тканей нижних конечностей (отечность мягких тканей, тотальный цианотический инфильтрат с некротическими изменениями в области обеих ягодиц и левого бедра) (рис. 5). Конгломерат лимфатических узлов в шейно-затылочной области размером 1—2 см. Выражена тахикардия до 160—170 уд. в мин, печень увеличена до 3 см ниже реберного края. В течение первых суток наблюдения вся поверхность левой ноги приобрела вид геморрагического очага с тотальным цианозом.

На УЗИ мягких тканей левой нижней конечности 31.12 отмечены: выраженный отек подкожно-жировой клетчатки и мягких тканей левого бедра, верхней трети голени; поверхностные сосуды не визуализируются, глубокие вены и артерии левой ноги проходимы.

Таблица 1. Общий анализ крови

Показатели	30.12	31.12	02.01	06.01	11.01	15.01
Гемоглобин (г/л)	46	70	59	96	88	94
Эритроциты ($10^{12}/\text{л}$)	1,85	2,55	2,00	3,27	2,83	3,46
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	51	45	103	246	246	460
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	26,6	19,4	22,7	12,3	23,4	10,2
Миелоциты (%)			1	6		4
п/я (%)	11	6	4	2	6	7
с/я (%)	65	70	78	72	44	40
Лимфоциты (%)	15	18	9	20	42	36
Эозинофилы (%)					1	2
Моноциты (%)	8	5			5	8
СОЭ (мм/ч)	40	170	170	40	60	85



Рисунок 5. Отечность мягких тканей, тотальный цианотический инфильтрат с некротическими изменениями в области обеих ягодиц и левого бедра



Рисунок 6. Некрозы левого бедра и голени с последующим формированием демаркационной линии по границе некрозов



Рисунок 7. Температурная кривая в динамике клинического наблюдения



Рисунок 8. Зоны сухого некроза в области передней поверхности левой и правой голеней

В общем анализе крови: от 30.12. Нв 46 г/л, Ег $1,85 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 51×10^9 /л, L 26,6 x 10^9 /л, п/я 11%, с/я 65%, л 15%, м 8%, СОЭ 40 мм/ч (табл. 1).

В биохимическом анализе крови от 31.12.: альбумин 25 г/л, креатинин 64,6 (N до 60 мкмоль/л), мочевины 8,2 ммоль/л, калий 5,2 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормы. Прокальцитонинотест от 31.12 — 0,5.

По данным коагулограммы от 31.12 гипокоагуляция (фибриноген 0,78 г/л, протромбиновый индекс 61%).

На ЭКГ выраженная синусовая аритмия, периодами брадикардия, повышение электрической активности миокарда левого желудочка. С-м ранней реполяризации.

Начата в/в терапия цефтриаксоном 0,5 г x 2 р/сутки, меропенемом 0,25 г x 3 р/сутки, метронидазолом 0,5% 20 мл x 3 р/сутки, гордоксом 100 тыс. x 2 р/сутки, дексаметазоном, свежзамороженной плазмой, флюконазолом. Кормилась «Нутризеном» по 200 мл 5 раз в сутки через НГЗ.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию состояние ребенка оставалось очень тяжелым, 2.01.13 г. в

общем анализе крови сохранялись анемия, тромбоцитопения.

Местно 2.01.13 г. в области сливных высыпаний левого бедра отмечены очаги эпидермолиза в виде пузырей различных размеров с серозным содержимым. Продолжена интенсивная терапия в прежнем объеме с включением свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, пентаглобина. 3.01 отмечены некрозы обеих ягодиц, левого бедра и голени с последующим формированием демаркационной линии по границе некрозов с 4.01. В эти же сроки у ребенка документирована лакунарная ангина. В ан. крови АСЛО — 500 усл. ед, что явилось подтверждением предполагавшейся стрептококковой инфекции, осложнившейся некротизирующим фасциитом (некротической инфекцией мягких тканей нижних конечностей и тромбозом). Методом ПЦР от 02.01.13 обнаружены ДНК ЦМВ, в ИФА от 09.01.13 — ЦМВ IgM — отр., IgG 139,1; *Chlamidia pneum.* IgM — полож., IgG — отр., что указывало на вторичное иммунодефицитное состояние и смешанную вирусно-бактериальную инфекцию. Посевы крови на стерильность роста не дали. Ана-

лиз крови на иммунный статус от 03.01.13 г.: на фоне лейкоцитоза отмечается лимфопения. Количество Т-лимфоцитов снижено, небольшой дисбаланс субпопуляций Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, субпопуляция В-клеток увеличена.

С целью усиления антибактериальной терапии назначен ванкомицин по 0,3 x 2 р/сутки. С 5.01. демаркационная линия четко отграничила площадь некрозов (рис. 6). Некрозы обеих ягодиц, левого бедра и голени с последующим формированием демаркационной линии по границе некрозов. 6.01 у ребенка отмечено самопроизвольное вскрытие пузырей, их подсыхание с образованием корки над поверхностью некрозов. С 7.01 признаков распространения воспаления в области некрозов не было, но отмечалась отрицательная динамика в общем состоянии ребенка, появились катаральные явления, кашель, лихорадка до 38—39°C, в легких перкуторно и аускультативно ослабление дыхания, рентгенологически от 7.01 и в динамике 9.01 подтверждена двусторонняя пневмония с наличием свободной жидкости в правом легком по типу отека. В антибактериальную терапию включен в/в клаксид. Температурная кривая в динамике клинического наблюдения представлена на рис. 7.

На консилиуме инфекционистов и хирургов зафиксированы следующие поражения: в области правой голени по передней поверхности зона сухого некроза разм. 4 x 2 см без отделяемого; в области правой ягодицы зона сухого некроза разм. 10 x 15 см без отделяемого; в левой ягодичной области зона сухого некроза с переходом на задне-латеральную поверхность бедра до подколенной области разм. 20 x 25 см, левая голень с очагом некроза циркулярно шириной в пределах 5 см. Вокруг некрозов сформировавшаяся демаркационная линия (рис. 8). Рекомендована срочная некрэктомия с последующим ведением ребенка на повязках до формирования грануляций и последующей пластикой кожным лоскутом.

16.01 ребенок оперирован под интубационным наркозом — выполнена некрэктомия. Зона некроза охватывает циркулярно область левого бедра с переходом по задней поверхности на левую ягодичную область. В области бедра глубина некроза достигает широкой фасции, с частичным ее некрозом. Мышца, напрягающая широкую фасцию бедра полностью некротизирована. При вскрытии широкой фасции бедра определяются мышцы с участками некроза серого цвета. От удаления мышц и широкой фасции с учетом их частичного некроза решено воздержаться. В левой ягодичной области зона некроза в пределах глубокой фасции и подкожно-жировой клетчатки. После удаления некротических масс сформировалась зона дефекта мягких тканей и кожи: от коленного сустава циркулярно в области всего бедра с переходом на ягодичную область и некрозом кожного покрова и подкожно-жировой клетчатки всей левой ягодичной области. В области голени слева зона некроза циркулярно охватывает в пределах 5 см шириной. В правой ягодичной области зона некроза полностью поражает всю ягодицу в пределах подкожно-жировой клетчатки. В области голени справа зона некроза по передней поверхности размером 6 x 8 см (рис. 9). Зона операционного поля после



Рисунок 9. После некрэктомии зоны дефекта мягких тканей и кожи

некрэктомии обработана ультразвуковым аппаратом Soring до появления «кровяной росы». После удаления некротических масс удалось вывести правую нижнюю конечность в среднефизиологическое положение с разгибанием в коленном суставе до 170° и полным разгибанием. Наложены повязки в области голени с серебром на гелевой основе. На бедре и ягодичных областях вакуумные асептические повязки Smith и Nephew. Наложена гипсовая лангета в положении разгибания в тазобедренном и коленном суставах. После некрэктомии зона дефекта мягких тканей и кожи: от коленного сустава циркулярно в области всего бедра с переходом на ягодичную область и некрозом кожного покрова и подкожно-жировой клетчатки всей левой ягодичной области.

В послеоперационном периоде в связи с выделением из зоны гнойных выделений по дренажу из областей бедра и голени полирезистентной *Ps. aeruginosae* в антибактериальной терапии произведена смена антибиотиков на в/в амикацин по 200 мг x 1 раз/сутки, цiproфлоксацин 300 мг x 2 раза/сутки, сульперазол 1,0 x 2 раза в/в медленно в теч. 3 часов на фоне инфузионной терапии волювеном 250,0 под контролем креатинина.

На фоне проводимой терапии сформировалась зрелая грануляционная ткань. Ребенок переведен ДКБ № 9 в хирургическое отделение для дальнейшего выполнения кожной пластики и реабилитационной терапии.

Заключительный клинический диагноз: Стрептококковая инфекция, некротизирующий фасциит, тромбоз сосудов нижних конечностей.

Сопутствующий диагноз: Вторичный иммунодефицит. Цитомегаловирусная и хламидофильная инфекции, двусторонняя полисегментарная пневмония.

Цель демонстрации данного случая: указать на позднюю диагностику стрептококковой инфекции на этапе оказания амбулаторной помощи, недооценку тяжести состояния и, вследствие этого, отсутствие раннего назначения антибиотикотерапии на фоне мелкоочечной экзантемы, тонзиллита и лимфаденопатии, что привело к тяжелому ос-

ложению стрептококковой инфекции в виде некротической инфекции мягких тканей и тромбоваскулиту нижних конечностей у ребенка со вторичным иммунодефицитным состоянием и сопутствующими цитомегаловирусной и хламидофильной инфекциями.

Литература:

1. Хирургические инфекции мягких тканей. Российские национальные рекомендации под ред. академика РАН и РАМН Савельева В.С. — 2009. — С. 39–45.
2. Ahrenholz D.H. Necrotizing soft-tissue infections // Surg Clin North Am. — 1988. — 68(1): 199–214.
3. Population based surveillance for group A Streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy seven cases / R. Kaul, A. McGeer, D. Low, K. Green // Am J Med. — 1997. — 103: 18.
4. Streptococcal toxic shock-like syndrome / R. Broll, C. Eckmann, p. Kujath, H.P. Bruch // Chirur. — 1998. — 69: 806.
5. Kossman T. Nekrotisierende Weichteilinfektionen und toxic shock syndrome / T. Kossman, A. Gattiker, O. Trentz // Unfallchirurg. — 1998. — 101: 74.
6. Jones J. Investigations upon the nature, causes and treatment of hospital gangrene as it prevailed in the confederate armies 1861–1865. In: Hamilton FH (ed) United States Sanitary Commission, Memoirs. Surgical V. II. — Riverside Press, New York. — 1871. — P. 146.
7. Wilson B. Necrotizing fasciitis // Am Surg. — 1952. — 18: 416.
8. Meleney F. Hemolytic Streptococcus gangrene // Arch. Surg. — 1924. — 9: 317.
9. Necrotizing fasciitis / J. Fisher, M. Convey, R. Takeshita, M. Sandoval // JAMA — 1979. — 241: 803.
10. Determinants for mortality for necrotizing soft tissue infections / C. McHenry, J. Piotrowski, D. Petrinick, M. Malangoni // Ann. Surg. — 1995. — 221: 558.
11. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study / B.D. Bilton et al. // Am. Surg. — 1998. — 64: 397–400.
12. Necrotising infections of soft tissues: a clinical profile / G. Singh et al. // Eur. J. Surg. — 2002. — 168: 366–371.
13. A multicentre, double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections / A.C. Nicodemo et al. // Int J. Clin Pract. — 1998. — 52. — 69–74.
14. Stevens D.L. In vitro antimicrobial effects of various combinations of penicillin and clindamycin against four strains of Streptococcus pyogenes / D.L. Stevens, K. Madaras-Kelly, D. Richards // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — 42: 1266–1268.
15. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill patients with sepsis / A.F. Turgeon et al. // Ann Intern Med. — 2007. — 146(3). — 193–203.
16. Majeski J.A., John J.F. Jr. Necrotizing soft tissue infections: a guide to early diagnosis and initial therapy // South Medical Journal. — 2003. — Sep; 96(9): 900–5.

Клинико-эпидемиологические особенности групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией Коксаки А 16 у детей

Л. А. ЛИТЯЕВА, О. В. КОВАЛЕВА, И. С. ЯКУБОВИЧ

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия,
Управление Роспотребнадзора по Оренбургской области

Представлены результаты клинико-эпидемиологического анализа групповой заболеваемости детей детского сада Оренбургской области энтеровирусной инфекцией Коксаки А16, протекавшей с экзантемой в виде синдрома «рука-нога-рот». В эпидемический процесс было вовлечено 20 детей, из них 72,2% детей 1–2 лет, ставших источниками распространения инфекции в другие группы детей. Заболевание имело легкое течение и не требовало специального лечения.

Ключевые слова: дети, энтеровирусная инфекция, Коксаки А16, экзантема, «рука-нога-рот»

Clinical Epidemiological Peculiarities of Enterovirus Coxsackievirus A16 Group Morbidity in Children

L. A. Lityaeva, O. V. Kovaleva, I. S. Yakubovich

Orenburg State Medical Academy,
Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance in Orenburg Region, Orenburg

The authors presented the results of the clinical and epidemiological analysis of enterovirus coxsackievirus A-16 group morbidity among kindergarten children in the Orenburg region occurring in the form of the syndrome of «hand-foot-mouth» with exantem. 20 children were involved in the epidemic process, 72,2% of the children are 1–2 years old, they became a source of infection to other groups of children. The disease had a mild course and did not require special treatment.

Key words: children, EVI, Coxsackie A-16, exanthema, «hand-foot-mouth»

Контактная информация: Литяева Людмила Алексеевна — д.м.н., засл. врач Российской Федерации, проф. каф. эпидемиологии и инфекционных болезней ОГМА; 8 (3532) 56-02-53

УДК 616.022:578.835.1

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) относится к числу самых распространенных инфекций, более того, повсеместно прослеживается четкая тенденция ее активизации среди детского населения. Наиболее подвержены

ЭВИ дети до 10 лет, особенно первых двух лет жизни [1, 2].

Энтеровирусы (ЭВ) вызывают заболевания, характеризующиеся полиморфностью клинических проявлений, во многом обусловленные способностью одного и того же серотипа ЭВ вызывать разные клинические синдромы (от тяжелых паралитических заболеваний с высокой летальностью до легких лихорадочных состояний). Важно отметить также, что многоликость проявлений ЭВИ во многом зависит от видового состава ЭВ, циркулирующих на конкретной территории и имеет региональную компоненту [3–5].

Оренбургская область относится к числу регионов с высоким уровнем заболеваемости ЭВИ. Ежемесячно проводимое слежение за заболеваемостью ЭВИ и циркуляцией ЭВ во внешней среде (начиная с 2006 года) позволило выявить ежегодный рост регистрируемой заболеваемости лабораторно подтвержденных случаев данной инфекции на территории региона [4].

Установлено, что общий уровень заболеваемости за указанный период определяют дети (преимущественно до 17 лет) и что спектр возбудителей ЭВИ был идентичен вирусному пейзажу ЭВ, циркулирующих во внешней среде.

Эпидемиологическая кривая показателей заболеваемости детского населения характеризовалась показателями их роста (2006–2009 г. г.) и снижения (2010–2011), сопровождаемая сменой доминирующих групп возбудителей с превалированием серотипов ЕСНО-вирусов (до 2009 г.) с последующим снижением их удельного веса и последующей активизацией вирусов Коксаки А (с 2010 г.).

Установлено также, что наиболее пораженными возрастными группами были и остаются дети 7–14 и 3–6 лет с наметившейся в 2011 году тенденцией роста ЭВИ у детей 1–2 лет. Следует отметить, что в структуре ЭВИ на всех этапах ее динамики занимает энтеровирусный менингит, а у детей 1–2 лет сочетание катарального, диарейного синдромов и экзантемы. Не менее важно, что активизация вирусов Коксаки А не только привела к росту числа случаев заболеваемости детей раннего возраста, но и отразилась на спектре клинических проявлений ЭВИ, подтверждением чего стала зарегистрированная впервые в июне 2012 года в одном из сельских детских садов групповая заболеваемость детей Коксаки А16 инфекции.

Это заболевание протекает в виде локальных вспышек (чаще в детских коллективах) и даже крупных эпидемий. Основными этиологическими агентами которых являются вирусы Коксаки А10, А16, а также энтеровирус 71. Основными клиническими проявлениями — везикулярный стоматит с поражением конечностей, чаще называемый синдромом «рука-нога-рот», получивший это название из-за внешних своих проявлений, таких как серо-белые волдыри, покрывающие внутреннюю поверхность щек, губ, языка, горла, а так же их обнаружение на ладонях.

Одной из первых была эпидемическая вспышка «Hand-Foot and Mouth Diseases», вызванная вирусом Коксаки А16, описанная в Канаде в 1957 году. В последующем

вспышки данной инфекции регистрировались в разных странах мира [6–11], в России — впервые в 2009 году в Санкт-Петербурге, вызванная Коксаки 71 [1].

Следует отметить, что Коксаки А16 инфекция протекает легко и не вызывает серьезных последствий, что служит причиной не всегда правильной ее диагностики и отсутствия целенаправленного исследования биоматериала от больных на энтеровирусы. Немаловажно и то, что данный синдром не учитывается в статистических формах и нет систематических данных о распространенности и клинических особенностях этой инфекции.

Цель работы: изучить клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной Коксаки А16 инфекции у детей.

Материалы и методы исследования

Проведен клинико-эпидемиологический анализ групповой заболеваемости энтеровирусной Коксаки А16 инфекцией (ЭВИ), протекающей в форме синдрома везикулярного стоматита с экзантемой на конечностях (кисти, стопы), у 20 детей из младшей, средней и старшей групп детского сада.

Учитывались возрастной состав заболевших детей, клинические проявления (характер и локализация сыпи, степень выраженности синдрома интоксикации) и результаты исследования биоматериала (фекалий, мазков из ротоглотки и содержимого везикул) больных детей методом ПЦР с последующим секвенированием в Приволжском Федеральном научно-методическом центре по изучению ЭВИ, а также биоматериала от контактных сотрудников и объектов внешней среды.

У всех заболевших детей диагноз был подтвержден обнаружением РНК энтеровируса из фекалий, мазков из ротоглотки и содержимого везикул. Генотипированием был идентифицирован энтеровирус Коксаки А16.

Результаты и их обсуждение

В данном детском саду имеется 3 изолированных группы детей (младшая, средняя, старшая), всего по списку 64 человека. В эпидемический процесс было вовлечено 20 детей, из них в возрасте 1–2 года — 13, в возрасте 3–4 лет — 3, в возрасте 5–6 лет — 4. Случаи синдрома «рука-нога-рот» были зарегистрированы во всех группах с максимальным числом заболевших в младшей группе (13 из 18 детей по списку) — 72,2%. В других группах соответственно также были выявлены больные дети, но их удельный вес был ниже — соответственно (3 из 24) 12,5% — в средней и (4 из 22) 18,2% — в старшей (рис. 1). Установлена эпидемиологическая связь распространения ЭВИ в детском коллективе: в результате перевода из младшей группы в среднюю (причиной которого стал перевод двух детей из младшей группы), и старшую (выявлен контакт в семье с больной сестрой из младшей группы). Установлено также, что первый случай заболевания был зарегистрирован у девочки из младшей группы, единственным клиническим проявлением которой была везикулярная сыпь на ладонях. При этом общее состояние девочки оставалось удовлетворительным и она продолжала посещать детский сад, а сыпь расценивалась

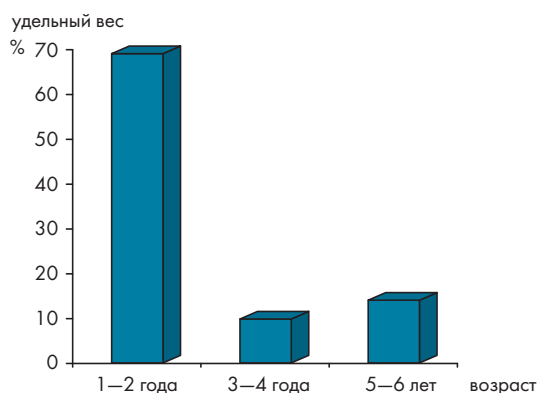


Рисунок 1. Распределение заболеваемости по возрастным группам



Рисунок 2. Везикулярная сыпь

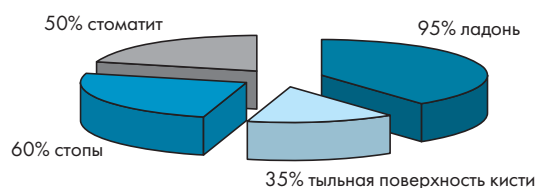


Рисунок 3. Локализация везикулярной сыпи при энтеровирусной инфекции Коксаки А16 у детей

как аллергическая. Однако через 6 дней после контакта с заболевшей девочкой еще у пяти детей этой группы воспитательницей была обнаружена аналогичная сыпь, также локализованная на ладонях. И, хотя общее состояние детей не страдало, все они были направлены в детскую поликлинику. В этот же день информация о групповой заболеваемости детей поступила в Управление Роспотребнадзора по Оренбургской области.

Первоначальный диагноз участковых врачей был разный, обнаруженная сыпь расценивалась как проявление аллергии (2), пиодермии (2), и только у двух больных — как проявление ЭВИ. До этого дети за медицинской помощью не обращались.

Неудивительно, что другие заболевшие дети в младшей группе (13) были выявлены активно при совместном клиническом осмотре врачей-консультантов (инфекциониста и дерматолога) и в ходе динамического медицинского на-

блюдения в очаге. Отсутствие настороженности и несвоевременность обращения за медицинской помощью можно объяснить легкостью течения инфекции, что также послужило причиной допуска и пребывания заболевших детей в группах, в том числе и первой заболевшей девочки, выявленной при клиническом осмотре инфекционистом. Основными клиническими проявлениями у всех детей были везикулярная сыпь и легкое недомогание и лишь у некоторых из них (20%) отмечалось повышение температуры до субфебрильных и фебрильных цифр (5%).

Следует отметить, что везикулярная сыпь (рис. 2) в виде небольших единичных серовато-белесоватых пузырьков локализовалась на ладонях (95%), на тыльной стороне кистей рук (35%), на стопах (60%), сопровождаемая у половины больных развитием везикулярного стоматита с высыпаниями на внутренних поверхностях щек, губ, языка (рис. 2, 3).

Заболевание у подавляющего большинства заболевших (19) протекало в легкой форме, среднетяжелая форма болезни была только у одного ребенка. У него на фоне повышения температуры, легкого недомогания и высыпаний на слизистой рта и конечностях отмечались боли при приеме пищи, помимо этого были катаральные явления. Все дети находились на амбулаторном наблюдении, получали симптоматическое лечение. Продолжительность температуры составляла 3—4 дня. Сыпь сохранялась в течение 5—7 дней и исчезала бесследно. Заболевание протекало гладко, без осложнений.

Анализ посещаемости детей этого сада показал, что в течение месяца, предшествующего групповой заболеваемости детей Коксаки А16 инфекцией, 8 детей переболели ОРВИ. Из них трое детей были из младшей группы, двое — из средней и трое — из старшей. Заболеваемости ЭВИ остальных групп населения села в это же время не было (по данным журнала амбулаторного приема ФАП).

Эпидемиологическая ситуация на территории села в наблюдаемый период была удовлетворительной. Проведенное клиническое наблюдение за неорганизованными детьми, проживающими в этом селе (146 человек) и детьми пришкольного лагеря (103 человека) случаев заболевания ЭВИ у них не выявило.

Результаты исследования биоматериала от контактных сотрудников детского сада, в том числе пищеблока, а также контактных по семейным очагам были отрицательны. При исследованиях объектов внешней среды была обнаружена РНК энтеровируса в канализационном колодце, находящемся на территории этого детского учреждения.

Эпидемиологическое расследование, хотя и не установило источник инфекции, но убедительно показало, что данная вспышка носила локальный характер. Механизм передачи инфекции был фекально-оральным, путь передачи — контактно-бытовым. Фактором передачи послужили контаминированные возбудителем руки детей, игрушки и другие объекты внешней среды. Причиной групповой заболеваемости стали несвоевременная изоляция источников инфекции из детского коллектива и несоблюдение противоэпидемического режима.

Заключение

Таким образом, зарегистрированная в одном из сельских детских садов Оренбургской области групповая заболеваемость детей энтеровирусной Коксаки А16 инфекцией имела локальный характер и была подтверждена выделением РНК этого вируса из биоматериала от больных детей.

Основным клиническим проявлением инфекции была везикулярная сыпь на кистях, стопах и слизистой полости рта.

Наиболее восприимчивы к данной инфекции были дети младшей группы, послужившие источником распространения инфекции в другие группы детского сада.

Постепенное вовлечение в эпидемический процесс заболевших, эпидемическая связь заболевших детей средней и старших групп с младшей свидетельствует о контактно-бытовом пути передачи этой инфекции и высокой контагиозности заболевания.

Легкое течение заболевания стало причиной поздней его диагностики и несвоевременного обращения больных за медицинской помощью.

Литература:

1. Энтеровирусные инфекции у детей: эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия, профилактика: Пособие для врачей / Н.В. Скрипченко и др. — СПб., 2009. — 80 с.
2. Кишкурно Е.П., Амвросьева Т.В. Энтеровирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, подходы к терапии. // Медицина неотложных состояний. 2007. — № 2(9). — С. 125–128.
3. Мурина Е.А. Циркуляция энтеровирусной инфекции в Санкт-Петербурге за сорокалетний период наблюдения. — 2011. — Т.3. — № 3. — С. 79.
4. Заводнова О.С. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в Ставропольском крае // Журнал инфектологии. — Санкт-Петербург. — Т. 4. — № 4. — 2012. — С. 68.
5. Попов А.Ф., Миргородская Н.В. Энтеровирусная инфекция в Приморском крае // Журнал инфектологии. — Санкт-Петербург. — Т. 4. — № 4. — 2012. — С. 101.
6. Клинико-эпидемиологические особенности лабораторной диагностики энтеровирусной инфекции в Республике Беларусь / Т.В. Амвросьева и др. // Журнал микробиологии. — 2005. — № 2. — С. 20–25.
7. Литяева Л.А., Ковалева О.В., Якубович И.С. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции у детей Оренбургской области // Журнал «Эпидемиология и Гигиена». — № 1. — 2012. — С. 26.
8. Протасеня И.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусной инфекции у детей г. Хабаровска в 2011 г. / Сб. материалов конгресса «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — 2011. — С. 92.
9. Change of major Genotype of Enterovirus 71 in Outbreaks of Hand-Foot-and-Mouth Disease in Taiwan between 1998 and 2000 / J.R. Wang et al // J. Clin. Microbiol. — 2002. — 40(1): 10–5.
10. Genetic Characteristics of Human Enterovirus 71 and Coxsackevirus A 16 Circulating from 1999 to 2004 in Shenzhen, People's Republic of China / L. Li et al. // J. Clin. Microbiol. — 2005. — 43(8): 3835–9.
11. Deaths of children During an outbreak of Hand-Foot-and-Mouth Disease in Sarawak, Malasea: clinical and pathological characteristics of the disease / L.G. Chan et al. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — 31. — 678–683.

Гемофильные менингиты у детей

Т. В. Егорова¹, Л. В. Малкова², И. Ф. Дзюбан², А. Л. Столбов²

ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия¹,
КОГБУЗ Кировская инфекционная клиническая больница²

За период с 2006 по 2010 годы выявлено и пролечено 63 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет с бактериальными гнойными менингитами (БГМ). На долю детей первых трех лет жизни, заболевших БГМ, приходилось 63,5% (40 больных). В этой группе детей распределение по этиологии БГМ было следующим: 55% — менингококковые, 17,5% — гемофильные, 2,5% — эшерихиозные, 2,5% — стафилококковые, 22,5% — неустановленной этиологии. Рассмотрены особенности клиники, течения, лечения Hib-менингитов у 7 детей. Выявлены критерии, указывающие в остром периоде болезни на возможность затяжного, волнообразного течения Hib-менингитов.

Ключевые слова: гемофильный менингит, клинические варианты, затяжное течение, дети, антибиотики, глтилин

Hemophilic Meningitis in Children

T. V. Egorova¹, L. V. Malkova², I. F. Dziuban², A. L. Stolbov²

Kirov State Medical Academy¹, Kirov Infectious Diseases Hospital²

Bacterial purulent meningitis (BPM) was detected and treated in 63 children aged from 1 month till 17 years during 2006–2010. 63,5% (40 patients) of patients were children of first three years old. In this group etiological distribution of the children was as follows: 55% were meningococcal, 17,5% were hemophilic, 2,5% were escherichiosis, 2,5% were staphylococcal, 22,5% were of unclear etiology. The peculiarities of clinics, causes and treatment of Hib — meningitis were explored in 7 children. The criteria were found which indicate the possibility of prolonged wave-like course of Hib-meningitis in the acute period of the disease.

Key words: hemophilic meningitis, clinical variants, prolonged cause, children, antibiotics, gliatilin

Контактная информация: Егорова Татьяна Витальевна — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии; 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112; (8332) 33-03-98; Egorova-kikb@yandex.ru

УДК 616.9:579.845

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) являются наиболее распространенной формой нейроинфекций у

детей. Особая группа риска — дети первых трех лет жизни, на долю которых приходится более половины заболевших

БГМ и у 1/3 больных отмечаются внутричерепные осложнения и различные по степени выраженности резидуальные явления. Этиология БГМ обусловлена возрастом: у новорожденных ведущими возбудителями являются условно-патогенная микрофлора, стрептококки, пневмококки, а у детей от 2 месяцев жизни до 5 лет в 95% случаев БГМ вызываются триадой (менингококками, пневмококками, гемофильной палочкой) [1]. Для БГМ наиболее типично острое начало с развитием выраженной интоксикации, внутричерепной гипертензии, изменением состава и характера ликвора. От скорости постановки диагноза БГМ, назначения адекватной антибактериальной терапии и патогенетических средств, направленных на дезинтоксикацию, купирование внутричерепной гипертензии, зависит исход заболевания. Возможно молниеносное течение с быстрым развитием судорожно-комагического состояния вследствие отека головного мозга (ОГМ) и развития дислокационного синдрома, которое приводит к летальному исходу в первые 12–48 часов болезни. Основными причинами затяжного течения БГМ являются поздняя диагностика, неадекватная терапия, сдвиги в иммунной системе, отягощенный преморбидный статус (анемия, гипотрофия и т. д.). Рецидивирующее течение БГМ отмечается у лиц с иммунными дефектами, а также у имеющих первичные гнойные очаги инфекции. Заболеваемость БГМ, вызванными гемофильной палочкой типа b (Hib), очень вариабельна. Более низкая заболеваемость Hib-инфекцией отмечается в тех странах, где обязательна вакцинация против Hib-инфекции. В 1997 году впервые была проведена работа, посвященная инвазивным формам Hib-инфекции по специально разработанной перспективной популяционной программе на 4 территориальных базах Европейской части России: Москве, Санкт-Петербурге, Архангельске, Екатеринбурге. В течение 12 месяцев отслеживались все больные БГМ, из числа заболевших у 77% этиология была верифицирована. Первое место по частоте выявления занимали менингококки (54%), второе место — *H. influenzae* тип b (39%), третье место — пневмококки (6%). При этом доленое участие Hib в этиологической структуре БГМ по регионам было: в Москве — 31%, в Архангельске — 30%, в Екатеринбурге — 36%, в Санкт-Петербурге — 50% [2]. Анализ случаев заболевания Hib-менингитами в НИИ детских инфекций г. Санкт-Петербурга показал, что клиническая манифестация характеризуется тремя вариантами течения: 1-й вариант со сверхострым течением с быстрым развитием ОГМ или инфекционно-токсического шока (ИТШ) с синдромом Уотерхауза-Фридериксена, 2-й вариант Hib-менингита с другим первичным очагом инфекции (эпиглотитом, гайморитом, отитом, целлюлитом, артритом и др.), 3-й вариант — Hib-менингит в виде локальной моноинфекции. По данным Р. А. Насырова и М. В. Манькова, спектр патоморфологических изменений при Hib-менингитах очень широк (поражение практически всех органов и систем). Но наиболее характерным признаком Hib-инфекции является поражение стенки микрососудов (набу-

хание эндотелия, эритроцитарные и смешанные тромбы). Мягкая мозговая оболочка мутная с серо-зеленым экссудатом на верхне-наружных поверхностях больших полушарий головного мозга. Следствием поражения сосудов в коре лобной, теменной, височных долей являются массивные поля некрозов [3].

H. influenzae — микроорганизм хемоорганотрофный, факультативный анаэроб. Сложные условия культивирования и идентификации до сих пор не позволяют достоверно оценить бактериологические результаты. Кроме того, раннее использование антибиотиков оказывает отрицательное воздействие на получение жизнеспособных бактерий. Однако, нежизнеспособные бактерии и их антигены могут быть выявлены с помощью методов экспресс-диагностики, таких как: реакции латексной агглютинации (РЛА), иммуноферментного анализа (ИФА), встречного иммунного электрофореза (ВИЭФ) и других. В Кировской инфекционной клинической больнице (КИКБ) метод РЛА используется с 2005 года.

Принцип метода РЛА. Реактивы набора линии «Пасторекс Менингитис» (PastorexR Meningitis) представляют собой взвесь латексных частиц, сенсibilизированных моноклональными антителами мыши или кролика. В присутствии достаточно высокой концентрации антигена в предварительно обработанной биологической жидкости латекс, сенсibilизированный специфическими к антигену антителами, вступает в реакцию агглютинации с антигеном и образует агрегаты, видимые невооруженным глазом. Если специфический антиген отсутствует, то агрегаты не образуются, и латекс сохраняет свой слегка молочный вид. Набор линии «Пасторекс Менингитис» позволяет определять растворимые антигены *Neisseria meningitidis* A, C, Y/W135, B/*E. coli* K 1; *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (83 типа), *Streptococcus B*.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей течения, лечения, исходов Hib-менингитов в Кировской области (Российской провинции).

Материалы и методы исследования

КИКБ является единственным инфекционным стационаром г. Кирова. В детское боксовое (I) отделение КИКБ поступают больные с нейроинфекциями из г. Кирова, а также из ЦРБ области. За период с 2006 по 2010 годы в I отделении КИКБ лечилось 63 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет с гнойными менингитами. Верификация этиологии БГМ проводилась бактериологическим методом (посев ликвора) и методом РЛА (ликвора и крови). Менингококковые менингиты были выявлены у 32 (50,8%), гемофильные — у 7 (11,1%), пневмококковые — у 2 (3,2%), стафилококковые — у 2 (3,2%), эшерихиозный — у 1 (1,6%) и неустановленной этиологии — у 19 (30,2%) пациентов. Бактериологическое подтверждение гемофильной этиологии БГМ было только у 1 ребенка, во всех остальных случаях этиологическая роль Hib подтверждалась выявлением антигенов Hib из ликвора, а также из ликвора и крови методом РЛА. Все дети с Hib-ме-

нингитами были в возрасте до 3 лет (от 2 месяцев до 2 лет 9 месяцев).

Выявлены отягощающие преморбидные данные: у всех детей в анамнезе перинатальное поражение ЦНС; у одного ребенка 2-х месячного возраста мать студентка медицинского ВУЗа посещала практические занятия на различных клинических базах; у другого — в анамнезе перенесенный за 4 месяца до БГМ инфекционный мононуклеоз ЦМВ этиологии; третий ребенок из Оренбурга в течение 1 месяца побывал в Челябинской и Кировской областях, путешествуя поездом с родителями. У всех больных реализация клиники Hib-менингита произошла в зимне-весенний период, причем 57,1% случаев в марте. Соотношение мальчиков и девочек было 1,3 : 1.

Результаты и их обсуждение

У всех детей отмечалось острое начало заболевания с подъема температуры тела до фебрильных цифр (39–40°C). У 6 (85,7%) пациентов явления интоксикации сопровождались клиникой остро развившейся внутричерепной гипертензии (многократной рвотой, менингеальными симптомами). У 1 (14,3%) ребенка заболевание манифестировалось умеренно выраженной температурной реакцией (38,2°C) и развитием синдрома острой верхней обструкции дыхательных путей за счет эпиглотита. Первоначально тяжесть была связана с дыхательной недостаточностью (ДН_{III–IV}). В дальнейшем произошла диссеминация возбудителя с полиорганным поражением, в том числе развитием гнойного менингоэнцефалита, ИТШ II, ДВС II.

У всех пациентов отмечалось угнетение функции ЦНС (сопор в 42,9%, кома I–II в 57,1% случаев). У шестерых (85,7%) ОГМ развился в первые сутки болезни. У трех больных (42,9%) отмечались симптомы дислокации (прогрессирующая утрата сознания, тонико-клонические судороги с преобладанием тонического компонента, фиксированное отклонение взора). Именно у этих детей было волнообразное течение Hib-менингита и длительное пребывание в стационаре, превышающее 50 дней (максимально — 73 дня). Волнообразное течение менингита наблюдалось у 4 мальчиков. Трое девочек хотя и поступали в тяжелом состоянии, но течение менингита было более благополучным с достаточно быстрым снижением цитоза и санацией ликвора.

Во всех случаях Hib-менингит протекал с развитием очаговой симптоматики (у 1 пациента — правосторонний гемипарез, у 1 — парез шеи, у 2 — дефицит VII пары, у 6 детей старше годовалого возраста — атаксия). У 3 девочек атаксия (статическая и динамическая) была слабо выражена, у одной сопровождалась дизартрией. У 2 мальчиков с волнообразным течением менингита атаксия была резко выражена, и при проведении компьютерной томографии (КТ) головного мозга (ГМ) выявлены кистозно-атрофические изменения лобно-теменных областей. У двухмесячного мальчика острая очаговая симптоматика была связана с ОГМ и дислокационным синдромом. Вовлечение ткани ГМ у данного пациента было подтверждено результатами динамического (с интервалами 7–10 дней) нейросонографи-

ческого (НСГ) исследования. Фиксировались утолщенные и гиперэхогенные борозды, в проекции межполушарной щели — изохогенные образования с гиперэхогенными включениями, диффузное увеличение эхогенности вещества ГМ. Из менингеальных симптомов наиболее ярко выраженной была ригидность затылочных мышц. У 3 (42,9%) больных ригидность была абсолютная. У двухмесячного ребенка выбухал большой родничок.

Ликвор вытекал под повышенным давлением, мутный, в 28,6% случаев был серо-зеленоватого цвета. Люмбальная пункция (ЛП) проводилась на 2 сутки болезни после купирования явлений ОГМ, а у ребенка с первоначальным проявлением Hib-инфекции эпиглотитом — на 4 сутки болезни. ЛП осуществлялась на фоне начатого антибактериального лечения (как правило, цефалоспорины III–IV поколения или комбинации цефалоспоринов с амикацином). Гемофильная палочка была выделена бактериологическим методом у 1 (14,3%) пациента из ликвора, у остальных (85,7%) — обнаружен антиген Hib методом РЛА. В 2 (28,6%) случаях одновременно для исследования бралась кровь, где также были обнаружены антигены Hib. В среднем плеоцитоз составил $4984 \pm 124 \times 10^6/\text{л}$ (минимальный — $2477 \times 10^6/\text{л}$, максимальный — $9000 \times 10^6/\text{л}$), нейтрофилов — $99 \pm 0,6\%$. Во всех пробах ликвора показатели концентрации белка превышали 0,5 г/л, средние значения — $1,38 \pm 0,20$ г/л (максимальные — 1,98 г/л). Значительно была снижена концентрация сахара в ликворе — $2,65 \pm 0,64$ ммоль/л, особенно низкие показатели были у пациентов с волнообразным течением Hib-менингита (1–1,5 ммоль/л). Существенного изменения концентрации хлоридов ликвора не выявлено — $114,2 \pm 10,0$ ммоль/л.

В общем анализе крови (ОАК) отмечался лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ, анемия. Однако показатели лейкоцитоза значительно варьировали от $9,4 \times 10^9/\text{л}$ до $31 \times 10^9/\text{л}$. Наибольшие показатели лейкоцитов были у тех детей, у которых в дальнейшем отмечалось волнообразное течение Hib-менингита, менее выраженные сдвиги — у девочек с быстрой санацией ликвора ($25,7 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$ и $12,6 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,02$). Что касается изменений количества эритроцитов (Er) и концентрации гемоглобина (Hb), то большая степень снижения показателей также выявлена при волнообразном течении Hib-менингита, чем при быстро разрешившемся, так количество Er $2,66 [0,21 \times 10^{12}/\text{л} \text{ и } 3,5 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}]$, $p < 0,05$; концентрация Hb $82,0 \pm 5,0$ г/л и $99,4 \pm 4,0$ г/л, $p > 0,05$ соответственно. У всех больных ускорение СОЭ было значительно выше нормы и составило $57,8 \pm 2,9$ мм/ч, без разницы по подгруппам.

Для лечения использовались антибактериальные препараты: цефтриаксон, клафоран, медоцеф, цефтазидим, меронем, максипим, левомецетин, ципрофлоксацин, амикацин. Общая продолжительность антибактериальной терапии у детей с волнообразным течением составила $44,3 \pm 7,5$ дня, у детей с быстрым разрешением Hib-менингита — $19 \pm 2,6$ дня, $p < 0,05$. Соответственно у этих больных количество антибактериальных препаратов, используемых за

весь курс антибактериальной терапии, было от 2 до 7. Ввиду массивной антибактериальной терапии все больные получали с профилактической целью флюконазол 6—12 мг/кг/сут со второй недели терапии до отмены антибиотика. Патогенетическая терапия включала борьбу с ОГМ, судорогами, гипоксией; была направлена на дезинтоксикацию, снижение внутричерепного давления, улучшение реологии крови, компенсацию метаболического ацидоза, гемодинамических нарушений (при их наличии); использовались нейрометаболиты, ноотропы, витамины группы В. Длительность инфузионной терапии составила $11,5 \pm 1,4$ дня. У 5 пациентов с атаксией использовался препарат глиатилин (холина альфосцерат) в суточной дозе 0,4 per os. На фоне лечения глиатилином у девочек с легкими проявлениями атаксии, ее клинические проявления практически полностью нивелировались к моменту выписки из стационара. А у детей с тяжелой степенью атаксии, когда пациенты не могли вообще удерживать тело вертикально даже в положении сидя, степень атаксии значительно уменьшилась, и к моменту выписки самостоятельно ходили, меняли направления движения без падения, при этом отмечалось легкое расширение базы опоры при ходьбе, тремор рук (только при напряжении). Ребенок с атаксией, который не получал глиатилин, находился в стационаре максимально долго (73 дня). В раннем восстановительном периоде в неврологическом статусе у него преобладала статическая и динамическая атаксия. К моменту выписки из стационара самостоятельно, без посторонней помощи ходить не мог.

Волнообразное течение менингита прежде всего отражалось в длительной и волнообразной лихорадке и волнообразном изменении показателей плеоцитоза. Именно у этих детей были более выраженные очаговые симптомы, выраженное угнетение сознания, явления ОГМ с дислокационным синдромом, большая степень атаксии. После назначения антибактериальной терапии плеоцитоз уменьшался через 3—4 дня с $1000 \text{ л} \times 10^6/\text{л}$ до $10 \text{ л} \times 10^6/\text{л}$ с последующими волнообразными изменениями плеоцитоза смешанного или лимфоцитарного характера. В среднем требовалось 7 ± 1 ЛП и $44,3 \pm 7,5$ дня антибактериальной терапии для достижения плеоцитоза $56,3 \pm 19,6 \times 10^6/\text{л}$. Первоначальная эмпирическая терапия цефтриаксоном и амикацином или клафораном и амикацином оказывалась неэффективной. В этих ситуациях назначался меронем 120 мг/кг/сут. У 2 детей эндолюмбально вводился диоксидин. Введение диоксидина способствовало резкому снижению значений плеоцитоза (иногда — до верхней границы нормальных возрастных показателей), уменьшению концентрации белка в ликворе, но не предотвращало повторное повышение значений этих показателей. Оправданной оказалась комбинация медоцефа (цефоперазона) 100—150 мг/кг/сут и ципрофлоксацина 10—30 мг/кг/сут в/в, позволявшая полностью купировать волны лихорадки, снизить цитоз до уровня $10 \text{ л} \times 10^6/\text{л}$ лимфоцитарного характера, нормализовать показатели лейкоцитов, формулу крови, СОЭ. Ципрофлоксацин был назначен у 2 (28,6%) детей с затяжным течением Hib-менингита при отсутствии эффекта от предшествующих курсов антибиотиков и был

разрешен консилиумом врачей. Ципрофлоксацин переносился детьми хорошо, побочных эффектов и осложнений не наблюдалось.

У другой группы больных, у которых при поступлении была меньшая выраженность лейкоцитоза, анемии, хотя изменения ликвора были ярко выраженными (цитоз от 2477 до $9000 \times 10^6/\text{л}$ нейтрофильного характера, белок от 1,32 до 1,98 г/л), было гладкое течение ликворного синдрома (при контрольной ЛП через 19 ± 3 дня ликвор был бесцветный, прозрачный, цитоз $19,7 \pm 7,4 \times 10^6/\text{л}$, белок снижался до нормального уровня, Hib методом РЛА не обнаруживалась). У этих детей была меньшая выраженность глубины угнетения сознания до уровня сопора, которая, вероятно, была связана со степенью выраженности внутричерепной гипертензии (у 2 больных была абсолютная ригидность).

Встречались все три варианта клинической манифестации Hib-менингита, выделенные отделом нейроинфекций НИИДИ г. Санкт-Петербурга. 1-й вариант — сверхострый с быстрым развитием ОГМ и дислокационным синдромом. 2-й вариант — с наличием первоначального очага инфекции с последующей диссеминацией. 3-й вариант — в виде локальной мононейроинфекции.

Таким образом, нами было выделено 2 варианта течения Hib-менингита: затяжное с волнообразным течением клинко-ликворных показателей; острое течение с быстрым разрешением в клинко-лабораторное выздоровление. Затяжное течение Hib-менингита отмечалось при 1 и 2 вариантах клинической манифестации, а острое, быстро разрешающееся — при 3 варианте.

Возможность затяжного течения Hib-менингита можно предполагать уже на момент поступления больного при наличии:

- клиники менингоэнцефалита с быстрым формированием ОГМ и дислокационного синдрома;
- большей выраженности глубины комы;
- наличия первичного очага Hib-инфекции (эпиглотит и т. д.);
- значительного лейкоцитоза (более $20 \times 10^9/\text{л}$);
- выраженной анемии (II—III степени);
- низкой концентрации сахара в ликворе (менее 2 ммоль/л).

В этих ситуациях следует использовать стартовыми препаратами следующие антибиотики: меронем (меронем), цефоперазон (медоцеф, цефобид), последний — возможно в комбинации с ципрофлоксацином в/в.

Ввиду того, что 1 и 2 варианты клинической манифестации Hib-менингита ассоциируются с резистентными штаммами Hib, а в амбулаторных условиях при необходимости парентерального введения антибиотика часто назначается цефтриаксон, создаются условия для возникновения резистентности бактериальной флоры, в том числе Hib.

Выводы

1. Применение метода РЛА позволило верифицировать Hib-менингиты уже на фоне эмпирически назначенного лечения.

2. По характеру клинической манифестации, степени изменений гемограммы и степени уменьшения концентрации сахара в ликворе возможно предварительное прогнозирование течения Hib-менингита.

3. При 1 и 2 вариантах клинической манифестации Hib-менингита комбинации цефтриаксона и амикацина, клафорана и амикацина не являются рациональными и оптимальными. Как можно быстрее следует переходить к введению меропенема (меронема). В качестве альтернативы может быть предложена комбинация цефоперазона и ципрофлоксацина.

4. Часто поражение ЦНС при Hib-инфекции протекает как менингоэнцефалит.

Литература:

1. Неврологические осложнения при бактериальных гнойных менингитах у детей / М.Н. Сорокина и др.: Сб. методических рекомендаций и пособий для врачей «Новое в диагностике и лечении кишечных и нейроинфекций у детей». — Санкт-Петербург, 1998. — 106 с.
2. Демина А.А. Эпидемиология инвазивных форм заболеваний, обусловленных *H. influenzae* типа В: Сб. трудов НПК «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* типа В». — М., 1998. — С. 5—11.
3. Гемофильные менингиты у детей: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика / М.Н. Сорокина и др.: Пособие для врачей. — Санкт-Петербург, 2003. — 46 с.

Иммунотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей

Ю. Б. ХАМАНОВА, А. У. САБИТОВ, В. В. ФОМИН

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России, Екатеринбург

Проанализированы результаты лечения энтеровирусного менингита (ЭВМ) у 254 детей, находившихся на лечении в детском нейроинфекционном отделении МАУ «ГКБ № 40» и в Клинико-диагностическом центре. Проведено сравнение базисного способа лечения ЭВМ с комплексной терапией, включавшей различные иммунотропные препараты, у детей старше трех лет. Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам клинических наблюдений и показателей системного иммунитета. Базисная терапия ЭВМ предусматривала проведение дегидратации, применение вазоактивных препаратов и комплекса витаминов группы В. В группах сравнения дети получали в дополнение к базисной терапии один из препаратов сравнения: Амиксин, Анаферон детский, Циклоферон, Виферон. В ходе исследования было доказано преимущество комплексного лечения энтеровирусных менингитов с использованием иммуномодуляторов перед применением базисной терапии. Максимальный суммарный эффект наблюдался у Анаферона детского.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, дети, индукторы ИФН, Анаферон детский

Immune Therapy of Enterovirus Meningitis in Children

Yu. B. Hamanova, A. U. Sabitov, V. V. Fomin

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg

The authors analyzed 254 cases of Enteroviral Meningitis (EVM) in children that were treated in the children's department of neuroinfections of Clinical Hospital № 40 in Clinical and Diagnostic Center. We compared the conventional method of the treatment of EVM in children above three years with complex therapy that includes various immunotropic preparations. The efficiency of the therapy was estimated according to the results of clinical observations, and the parameters of systemic immunity. Basic therapy included the appointment of rehydration, vasoactive drugs, vitamins of group B. In comparison groups children were given one of the following preparations: Amixin, Anaferon for children, Cycloferon, Viferon in addition to the basic treatment. The study demonstrated the benefits of complex treatment for enteroviral meningitis with immunomodulators before applying basic therapy. Total maximum effect was observed in the group with Anaferon for children.

Key words: Enteroviral Meningitis, children, interferon inducers, Anaferon for children

Контактная информация: Хаманова Юлия Борисовна — к.м.н., асс. каф. детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА; Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, ГКБ № 40; 266-95-37

УДК 616.9:579.845

В настоящее время, энтеровирусная инфекция занимает ведущее место в структуре серьезных менингитов у детей (до 90%). Особенности данного заболевания являются: рост заболеваемости, нередко в виде локальных вспышек, особенно в летне-осенний сезон в странах с умеренным климатом, его широкое распространение, преимущественно тяжелые формы у детей раннего возраста, а также отсутствие этиотропного лечения.

Согласно литературным данным, в настоящее время предпринимаются попытки создания и внедрения в клиническую практику этиотропных противовирусных препаратов.

К ним относятся препараты, действующие на вирусный капсид (препараты, угнетающие репликацию вирусов), препараты, ингибирующие вирусные протеазы и препараты, угнетающие репликацию РНК вирусов.

К препаратам, угнетающим репликацию вирусов, относится плеконарил (Pleconaril — VP 63843 — 3—13,5-диметил-4-[(3-метил-5-изоксазалил) пропил-1] фенил]-5-(трифлуорометил)-1,2,4-оксадиазол). В 2002 году FDA отклонил санкцию на разрешение применения препарата плеконарил (Пиковир) компании ViroPharma для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей, вызванных пикорнави-

русами у взрослых [1], в настоящее время допускается использование плеконарила для лечения жизнеугрожающих энтеровирусных инфекций у детей [2].

К одним из наиболее эффективных препаратов, влияющих на ингибирование вирусных протеаз, относится соединение AG7088 (rupintrivir). Несмотря на противовирусный эффект рупинтривира, являющегося ингибитором 3С протеазы [3]), и эффективного в отношении пикорнавирусов в том числе CVA21, CVB3, ECHO11 и EV70 [4], клинические исследования препарата были прерваны [5].

К противовирусным средствам, угнетающим репликацию РНК относятся энвироксим (Enviroxime), валопицитабин (Valopicitabine) и DTriP-22. По данным клинических исследований, энвироксим способствовал снижению в два раза *in vitro* титров вируса EV70 и CVA24, однако, у данного соединения выявлены побочный эффект в виде рвоты и низкая биодоступность при приеме внутрь [6, 7]. Валопицитабин оказался результативен в отношении всех трех штаммов полиовируса [8]. Соединение DTriP-22, действующее как ингибитор EV71 полимеразы DTriP-22, также показало широкий спектр противовирусной активности в отношении других пикорнавирусов [9].

Нужно отметить, что в настоящее время, помимо разработки эффективной и безопасной этиотропной терапии, ведутся экспериментальные работы в области ингибирования вирусов с помощью РНК-интерференции (RNAi). РНК-интерференция — это эволюционный механизм подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деадектирования или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК [10].

Так как этиотропная терапия не получила широкого клинического применения и не используется в детской практике, остается актуальной потребность в эффективных и безопасных препаратах для лечения энтеровирусного менингита у детей.

В настоящее время, при терапии нейроинфекций часто используются препараты интерферонов. Универсальное противовирусное действие интерферонов (ИФН) осуществляется за счет ингибирования практически любой стадии вирусного цикла, включая проникновение в клетку вирусной частицы, стабильность РНК, иницирование транскрипции, созревание, сборку и высвобождение вирусных частиц из клетки [10]. При острых вирусных нейроинфекциях используют препараты ИФН (реаферон, реаферон-ЕС-липид, реалдирон, роферон А) в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии [11–17]. Препараты вводятся парентерально, нередко в высоких дозах. У этого вида терапии имеются побочные эффекты (гриппоподобный синдром, снижение порога судорожной готовности и др.) и преимущественно антипролиферативное действие, которое может быть обосновано при лечении опухолей [18, 19]. Препараты рекомбинантных ИФН, используемые для лечения острых инфекционных процессов, в большинстве своем содержат интерферон альфа (ИФН- α), который относится к интерферонам I типа.

В литературе описано применение при серозных менингитах (СМ) препарата «Виферон» (Вф). Благодаря от-

сутствию побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов интерферона и простому способу введения [20], Вф используется в педиатрической практике. В немногочисленных публикациях о применении Вф при СМ у детей (Кокорева С. П. и др.), показано, что при назначении препарата в первые дни заболевания совместно с базисной терапией, клиническое улучшение наблюдалось уже через 1–2 суток после начала терапии, достоверно раньше отмечалось купирование головной боли, рвоты, судорог. Нормализация клеточного состава ликвора в этой группе наступала на 10–14 день, в контрольной — на 15–18 день болезни. При использовании виферона количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-клеток и уровень IgM достоверно повышались, в группе контроля к периоду клинической реконвалесценции сохранялся дисбаланс иммунной системы [21].

Одним из перспективных направлений в терапии СМ в последние годы является использование индукторов синтеза эндогенного интерферона. Данные препараты характеризуются способностью к выработке собственных ИФН, не обладающих антигенностью, синтез которых находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм. Однако в ряде случаев применение индукторов ИФН может приводить к развитию состояния гипореактивности, во время которого организм не отвечает продукцией ИФН на введение лекарства. Кроме того, широкое применение некоторых препаратов этой группы может ограничиваться относительно высокой токсичностью, образованием устойчивых комплексов с ДНК, невозможностью преодоления гематоэнцефалического барьера и др. [22, 23].

Одним из широко известных индукторов ИФН является препарат «Циклоферон» (Цф, метилглюкамина акридонатацетат). Цф способен вызывать образование интерферонов I и II типов. Клиническая эффективность 12,5% раствора препарата составляет: при гриппе 60–85%, герпетической инфекции — 67–92%, вирусных гепатитах — 40–90%, менингеальной форме клещевого энцефалита — 56–75% [24]. Данные исследований Паниной О. А. показали, что включение Цф в состав комплексной терапии СМ приводит к быстрому исчезновению клинических симптомов, стимулирует Т-клеточный иммунный ответ у 20–50% пациентов, способствует повышению ИФН- α и активации местных защитных реакций [25]. Включение в комплексную терапию серозных менингитов Цф в дозе 10 мг/кг х сут, но не более 250 мг/сут. при ЭВМ у детей по прерывистой схеме — (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14-е дни терапии) способствовало купированию лихорадки, цефалгии и менингеального синдрома в более короткие сроки (Еремеева И. Г.). Анализ влияния Цф на продолжительность пребывания детей в стационаре показал, что средний срок стационарного лечения пациентов составил $17,1 \pm 0,52$ койко-дня, а в контрольной группе — $19,7 \pm 0,73$ койко-дня ($p < 0,05$) [25].

Данные сравнительного исследования Вф и Цф у детей при ЭВМ показали одинаковую направленность и эффективность исследуемых препаратов [26–28].

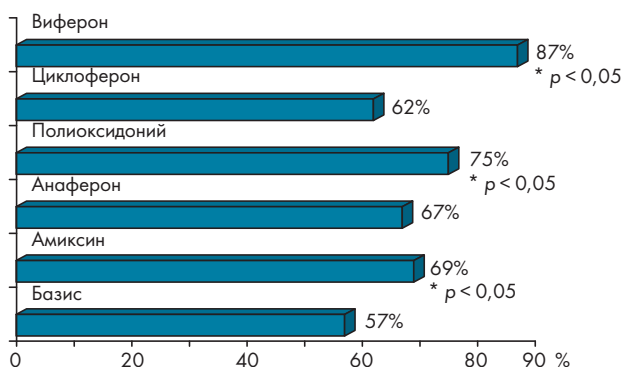


Рисунок 1. Частота санации ликвора у больных ЭВМ на фоне базисной и комплексной терапии

Другой синтетический низкомолекулярный индуктор ИФН — «Амиксин» (Ам), относящийся к классу флуоренов, по интенсивности и продолжительности действия показал лучшие способности к продукции позднего ИФН, при времени максимального ответа 10–18 часов. При применении амиксина пик накопления ИФН в крови (60–120 МЕ/мл) отмечается уже через 12–18 часов после приема, затем он полностью исчезает из кровотока к 72 часам, а индуцированный ИФН в лейкоцитах человека не превышает 120 МЕ/мл [22]. Абсолютная биологическая доступность Ам при его пероральном введении составляет около 70% [29]. При применении Ам у детей с ЭВМ 7–12 лет в дозе 60 мг/сут. (старше 12 лет — 125 мг/сут) однократно в течение 7 дней, затем через день в течение 5 дней показано сокращение сроков инфекционного токсикоза с 4,2 до 3,4 дней ($p < 0,05$). Влияние на общемозговые и менингеальные симптомы не значимо [30].

При пероральном введении Ам в эксперименте непропорционально снижается биологическая доступность к головному мозгу. Учитывая это, можно предположить нецелесообразность перорального введения при лечении нейроинфекций [29].

К современным индукторам ИФН относится «Анаферон детский» (Рег. № 000372) созданный на основе антител к ИФН- γ человека, находящихся в релиз-активной форме*. Одним из основных механизмов действия анаферона детского (АНд) является регуляция эндогенных ИФН. Препарат индуцирует спонтанную и митоген-стимулированную продукцию ИФН I и II типов (ИФН- α и ИФН- γ) уже в первые сутки после начала приема [31, 32]. В более поздних исследованиях определены рецепторы-мишени препарата: рецептор ИФН- γ , сигма-1 рецептор и альфа рецептор хемокинов 4 типа (CXCR4), показано, что АНд повышает эффективность взаимодействия ИФН- γ со своим рецептором. Препарат демонстрирует свойства антагониста CXCR4 рецептора хемокинов человека, который экспрес-

сируется на поверхности Т-лимфоцитов и участвует в регуляции миграции иммунокомпетентных клеток [33]. Согласно данным вирусологического обследования больных детей, АНд оказался эффективным при ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), а также в случае микстинфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вирусов парагриппа и др.) [34–38].

АНд показал свою эффективность в профилактике арбовирусных нейроинфекций: в основной группе не было зарегистрировано заболеваний клещевым энцефалитом, в группе сравнения — 15% детей заболели клещевым энцефалитом. При изучении интерфероногенеза у детей на фоне анаферона детского установлено достоверное увеличение уровня ИФН- γ с $1,6 \pm 0,05$ до $30,6 \pm 0,12$ МЕ/мл. В группе сравнения существенной динамики интерфероногенеза не наблюдалось [39, 40].

Препарат «Полиоксидоний» (Пл) — сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромид с молекулярной массой 80 кДа [41] был разработан с учетом важности механизмов врожденного иммунитета для последующего ответа на инфекционные агенты. Он действует на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [42, 43].

Положительный клинический эффект был выявлен при назначении Пл у детей с патологией лимфоглоточного кольца (интраназально в дозе 0,15 мг/кг в сутки ежедневно в течение 10 дней) [44], при рецидивирующем обструктивном бронхите (в/м в дозе 0,1 мг/кг один раз в сутки с интервалом в 2–3 дня, курс — 5 инъекций) [45] и при атопических процессах [46]. Пл также обладает выраженными детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами [47].

В литературе встречаются единичные сообщения о применении при ЭВМ у детей других препаратов, обладающих противовирусной активностью. Так, применение препарата «Арбидол» в составе комплексной терапии (в возрастной дозировке 4 раза в сутки в течение 7 дней, затем в разовой дозировке — 2 раза в неделю до выписки из стационара), способствует сокращению неврологической симптоматики на 1,22 сут., нормализации лабораторных показателей к 7–10-му дню госпитализации, более быстрой санации ликвора к $12,7 \pm 0,69$ дню госпитализации ($p < 0,05$) по сравнению с больными, получавшими только базовую терапию [48].

Таким образом, противовирусная терапия энтеровирусных инфекций находится на стадии экспериментальных разработок, а данные по иммунотропной терапии, широко применяющейся при СМ у детей, варьируют в отношении эффективности и рекомендуемых схем терапии.

В связи с вышеизложенными данными, сотрудниками кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии (зав. кафедрой профессор д.м.н. Сабитов А. У.) совместно с врачами детского нейроинфекционного отделения (зав. отделением Павленко Т. П.) МАУ «ГКБ № 40» и Клинико-диагностического центра (гл. врач профессор д.м.н. Бейкин Я. Б.), проведено сравнение базисного спосо-

* в процессе производства данного препарата используется фармакопейный метод многократного разведения, что приводит к высвобождению особой физико-химической, биологической и фармакологической активности, названной релиз-активностью, форму, содержащую приготовленный таким образом компонент, называют релиз-активной формой [65]

Таблица 1. Оценка эффективности применения иммуномодулирующих препаратов при энтеровирусных менингитах у детей ранговым методом

Показатель	Амиксин + БТ, n = 35	Анаферон детский + БТ, n = 60	Полиоксидоний + БТ, n = 20	Циклоферон + БТ, n = 60	Виферон + БТ, n = 39	Базисная терапия (БТ), n = 60
Клиническая эффективность	2,5	1	4	2,5	5	6
Частота санации ликвора	3	4	2	5	1	6
Динамика показателей врожденного иммунитета от исходного уровня	3	1,5	4,5	6	4,5	1,5
Динамика показателей адаптивного иммунитета от исходного уровня	4	3	2	1	5	6
Достижение нормативных показателей врожденного иммунитета	5	1	5	2,5	2,5	5
Достижение нормативных показателей адаптивного иммунитета	5	1,5	1,5	3	4	6
Сумма рангов	22,5	12	19	20	22	30,5

ба лечения энтеровирусных менингитов с комплексной терапией, включавшей различные иммунотропные препараты, у детей старше трех лет.

Материалы и методы исследования

Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам клинических наблюдений и показателей системного иммунитета. Базисная терапия ЭВМ включала: назначение дегидратации, вазоактивных препаратов, комплекс витаминов группы В. Пациенты были рандомизированы по группам лечения в соответствии с применяемой иммуномодулирующей терапией. В I группу вошли дети ($n = 35$), которым был назначен Ам (таблетки 60 мг) по схеме 2 дня подряд, затем через день; во II группу ($n = 60$) вошли пациенты, получавшие АНд в течение 7 дней ежедневно перорально по 1 таблетке три раза в день. В III группе ($n = 20$) пациентам назначался Пл (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 3 мг), 2 дня подряд, затем через день, курс — 5 инъекций; в IV группе ($n = 60$) пациенты получали Цф (раствор для инъекций 12,5%, 250 мг внутримышечно) по схеме: 2 дня подряд, затем через день, курс — 5 инъекций. В V группу ($n = 39$) вошли пациенты, получавшие Вф, ректальные суппозитории по 150 000 МЕ у детей до семи лет и старше семи лет — 500 000 МЕ два раза в сутки, 10 дней. В контрольной (шестой) группе ($n = 60$) дети получали соответствующую стандартную терапию.

Результаты и их обсуждение

На фоне базовой терапии в контрольной группе санация ликвора наблюдалась у 57% детей, длительная санация ликвора наблюдалась у 43%, из них у половины плеоцитоз превышал $30 \times 10^6/\text{л}$.

Включение в терапию ЭВМ у детей иммуномодулирующих препаратов позволило добиться санации ликвора у 62–87% пациентов, медиана плеоцитоза составила $13 \times 10^6/\text{л}$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (рис. 1).

Эффективность всех изученных иммуномодулирующих препаратов сравнивалась с помощью ранговой оценки динамики клинических, ликворологических и иммунологических параметров. Использовался рейтинговый алгоритм и определялись ранги показателей. Наибольшие изменения в позитивную сторону измерялись 1 рангом, затем 2 и т. д. Максимальный эффект воздействия характеризуется минимальной суммой рангов. Итоги соответствующих расчетов представлены в таблице 1.

Максимальный положительный клинический эффект у детей при менингеальной форме ЭВИ наблюдался у АНд, затем в порядке убывания: Ам = Цф > Пл > Вф > базисная терапия. По силе воздействия на врожденное звено иммунитета препараты распределились следующим образом: АНд > Вф > Ам > Цф > базисная терапия > Пл. Более высокие ранги у Пл и Цф в данном случае обеспечивались преимущественно за счет низкой динамики показателей фагоцитарного звена. Влияние изученных схем лечения на адаптивное звено иммунитета более выраженное: Пл > Цф > > АНд > Вф = Ам > базовая терапия.

Выводы

1. Обосновано преимущество комплексного лечения энтеровирусных менингитов с использованием иммуномодуляторов перед применением базисной терапии.

2. Максимальный суммарный эффект выражен у анаферона детского, затем в порядке убывания — у полиоксидония > циклоферона > виферона > амиксина > базисной терапии.

3. Применение иммуномодуляторов в составе комплексной терапии энтеровирусных менингитов рационально и оправдано, что позволяет рекомендовать их к практическому применению.

Литература:

1. FDA признало непригодным плеконарил для лечения простудных заболеваний [Электронный ресурс]. Режим доступа:

- http://www.antibiotic.ru/index.php?article=398 (дата обращения 15.02.2012).
2. Rotbart H.A, Webster A.D. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril // *Clin. Infect. Dis.* — 2001; 32(2) : 228–235.
3. Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors. 2. Peptide Structure–Activity Studies / P.S. Dragovich et al. // *J. Med. Chem.* — 1998; 41(15) : 2819–2834.
4. Conservation of Amino Acids in Human Rhinovirus 3C Protease Correlates with Broad-Spectrum Antiviral Activity of Rupintrivir, a Novel Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitor / S.L. Binford et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005; 49(2) : 619–626.
5. Selective inhibitors of picornavirus replication / De Palma A.M., Vliegen I., De Clercq E., Neyts J. // *Med Res Rev.* — 2008; 28(6) : 823–884.
6. Mutations in the 2C Region of Poliovirus Responsible for Altered Sensitivity to Benzimidazole Derivatives / H. Shimizu et al. // *J. Virol.* — 2000; 74(9) : 4146–4154.
7. Topical Enviroxime Against Rhinovirus Infection / Levandowski R.A., Pachucki C.T., Rubenis M., Jackson G.G. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1982; 22(6) : 1004–1007.
8. De Palma A.M. Potential Use of Antiviral Agents in Polio Eradication // *Emerging Infectious Diseases.* — 2008; 14(4) : 545–551.
9. Novel antiviral agent DTriP-22 targets RNA-dependent RNA polymerase of enterovirus 71 / T.-C. Chen et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2009; 53(7) : 2740–2747.
10. Schönhofer-Merl S., Wessely R. RNA interference to treat enteroviral disease: current status and clinical perspectives // *Curr. Mol. Med.* — 2010; 10(6) : 550–564.
11. Кожарская Г.В. Клинико-иммунологические критерии диагностики и лечения Коксаки В и ЕСНО-вирусных менингитов у детей: Автореф. дис. ... к. м. н. — Екатеринбург, 1998.
12. The therapeutic efficacy of reaferon in meningoencephalitis / A.F. Frolov et al. // *Lik. Sprava.* — 1993; (5–6) : 95–98.
13. Laferon in the treatment of meningoencephalitis / A.A. Rudenko et al. // *Lik. Sprava.* — 1995; (3–4) : 109–112.
14. Highly active interferon in the combined treatment of patients with meningoencephalitis / E.K. Trinus et al. // *Vrach Delo.* — 1990; (1) : 112–114.
15. Interferons, interferon inducers, and interferon-ribavirin in treatment of flavivirus-induced encephalitis in mice / P. Leyssen et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003; 47(2) : 777–782.
16. De Clercq E. Interferon: ten stories in one. A short review of some of the highlights in the history of an almost quinquagenarian // *Acta Microbiol Immunol Hung.* — 2005; 52(3–4) : 273–289.
17. Encephalitis during interferon beta-1a treatment in a child with optic neuritis / Soysal A., Dogan P., Yuksel B., Dayan C., Arpacı B. // *Neurology.* — 2010; 74(5) : 435–436.
18. Gutterman J.U. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* — 1994; 91(4) : 1198–1205.
19. Воронцова А.Л. Использование интерферона в комплексной терапии онко- и других заболеваний. Лаферон: Сб. методические основы применения реаферона-человеческого интерферона альфа-2β-белка. — Кольцово, 1993.
20. Малиновская В.В. Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // *Лечащий врач.* — 1998; 1 : 34–37.
21. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей / Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. // *Детские инфекции.* — 2005; 4(1) : 57–61.
22. Ершов Ф.И. Состояние системы интерферона в норме и при патологии. — М: Медицина, 1996.
23. Ершов Ф.И. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций. В: Рациональная антимикробная химиотерапия. — М: Медицина, 2003. — С. 195–201.
24. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия: Руководство для врачей. — М.; СПб., 1998.
25. Панина О.А. Клинико-иммунологическое значение интерферонотерапии в лечении серозных менингитов у детей: Автореф. дис. ... к.м.н. — Москва, 2005.
26. Протасеня И.И. Оценка эффективности циклоферона в комплексной терапии энтеровирусного менингита у детей // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии* — 2008; 12 : 28–29.
27. Клинические особенности и опыт применения интерферона альфа2β в терапии энтеровирусного менингита у детей. Современные факторы формирования, методы оценки и прогнозирования общественного здоровья на территории Дальневосточного региона: материалы научно-практической конференции с международным участием / И.И. Протасеня и др. — Хабаровск. — 2008. — С. 439–442.
28. Хохлова З.А., Гилева Р.А., Четет Ю.С. Серозный менингит у детей, влияние виферона на клинические проявления заболевания // *Журнал инфектологии.* — 2010; 2(3) : 173–174.
29. Сумрий С.К. Экспериментальная фармакокинетика амиксина: Автореф. дис. ... к.б.н. — Одесса, 2005. — 25 с.
30. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Этиотропная терапия серозных энтеровирусных менингитов у детей // *Современные технологии в медицине.* — 2011; 4 : 169–172.
31. Marteushev A.V., Sherstoboev E.Yu., Pashinskiy V.G., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Anti-cytokine antibodies in ultralow doses (ULD) regulate cytokine expression: experimental and clinical aspects // *Journal of Interferon and Cytokine Research.* — 2002; 22(Suppl.1) : 122.
32. Анаферон — эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний / С.А. Тарасов и др. // *Вестник международной академии наук (русская секция).* — 2010; 1 : 23–27.
33. Тарасов С.А. Экспериментальная фармакология анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия: Автореф. дис. ... к.м.н. — Томск, 2012. — 22 с.
34. Перспективы исследования клинической эффективности анаферона детского при вирусных инфекциях / А.В. Мартюшев-Поклад и др. // *Поликлиника.* — 2005; 2 : 58–59.
35. Новое в профилактике и терапии гриппа и ОРВИ у детей / Л.В. Осидак и др. // *Леч. врач.* — 2003; 2 : 75–76.
36. Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В. Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца // *Педиатрия.* — 2006; 6 : 65–69.
37. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей / В.В. Фомин и др. // *Детские инфекции.* — 2006; 3 : 23–26.
38. Чуйкова К.И., Журавлева Л.А. Эффективность лечения инфекционного мононуклеоза Анафероном детским // *Детские инфекции.* — 2006; 3 : 66–69.
39. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей / Н.В. Скрипченко и др. // *Инфекционные болезни.* — 2005; 3(4) : 61–64.
40. Современные возможности экстренной неспецифической профилактики клещевого энцефалита у детей / Н.В. Скрипченко и др. // *Педиатрическая фармакология.* — 2007; 4(1) : 23–26.
41. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью / А.В. Некрасов и др. — Российская Федерация патент № 2073031. — 1997 февраль 10.

42. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. — 2004; 3 : 41—47.
43. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение / Р.В. Петров и др. // Медицинская иммунология. — 2000; 2(3) : 271—278.
44. Мангушев А.Р. Эффективность и безопасность препарата полиоксидоний в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом // Российская ринология. — 2007; 3 : 27—32.
45. Ширшев С.В., Лопатина В.А. Изменения некоторых показателей иммунного статуса и уровня кортизола при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей. Иммунокоррекция полиоксидонием // Медицинская иммунология. — 2003; 5(5—6) : 555—562.
46. Применение полиоксидония в комплексной терапии атопического дерматита у детей / Л.Ф. Казначеева и др. — Режим доступа: <http://www.polyoxidonium.ru/articles/ped/04.htm> (дата обращения 12.02.2012).
47. Пинегин Б.В. Некрасов А.В. Полиоксидоний: новые данные о клиническом применении // Аллергология и иммунология. — 2006; 3 : 434.
48. Михайлова Е.В., Еремеева И.Г., Штейнберг А.В. Клинико-экономическое обоснование использования противовирусных препаратов в комплексной терапии нейротропных инфекций у детей // Профилактическая и клиническая медицина. — 2008; 1 : 122—125.

Влияние вредных привычек на репродуктивное здоровье и качество жизни у девочек-подростков с болезнями органов дыхания

И. А. ПАРЕНКОВА¹, Ю. А. АЛЕКСЕЕВА¹, В. Ф. КОКОЛИНА²

Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России¹,
Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова
Министерства здравоохранения России², Москва

У девочек-подростков, страдающих болезнями органов дыхания, нарушено становление репродуктивной системы, в структуре репродуктивных нарушений лидирует дисменорея. У девочек с болезнями органов дыхания снижено качество жизни, связанное со здоровьем, за исключением социального функционирования.

Ключевые слова: девочки-подростки, болезни органов дыхания, репродуктивное здоровье, качество жизни

Impact of Harmful Habits on Reproductive Health and Quality of Life of Adolescent Girls with Respiratory Diseases

I. A. Parenkova¹, Yu. A. Alekseyeva¹, V. F. Kokolina²

Tver State Medical Academy, Tver¹
The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow²

Adolescent girls suffering from respiratory diseases have disorders in the formation of their reproductive systems. Dysmenorrhea is the most frequent element in the structure of reproductive abnormalities. Girls with respiratory diseases have a lower quality of life related to health, except for social functioning.

Key words: adolescent girls, respiratory diseases, reproductive health, quality of life

Контактная информация: Паренкова Ирина Анатольевна — к.м.н., асс. каф. акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ТГМА; 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; (4822) 32-17-79; iparenkova@gmail.com

УДК 616.921.5:618

По данным официальной медицинской статистики, в Российской Федерации ведущим классом впервые выявленных заболеваний у детей за период с 2002 по 2008 г. г. были болезни органов дыхания (БОД) [1]. Установлено, что курение является фактором риска БОД [2], а также нарушений становления репродуктивной системы девушек [3—5]. В целях оптимизации репродуктивного здоровья девочек-подростков рекомендовано психологическое сопровождение и осмотры гинеколога в установленные сроки [6]. Вопросы становления репродуктивной системы у девочек-подростков с болезнями органов дыхания изучены недостаточно.

Материалы и методы исследования

Частота и структура нарушений становления репродуктивной системы, факторов риска ухудшения ре-

продуктивного здоровья (ФР) и качество жизни (КЖ) изучены у 239 девочек-подростков, учащихся тверских школ и вузов, в возрасте от 14 до 18 лет с БОД, из них группу наблюдения составили 178 девочек со сниженной резистентностью (НР), куда включены девочки, часто болеющие инфекциями органов дыхания (ЧБОД) (4 и более раз в год) и/или перенесшие о. бронхит и пневмонию; группу сравнения составили 61 девочка с хроническими заболеваниями ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический аденоидит, хронический риносинусит), из них 16 подростков с контролируемой бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести. Контрольную группу составили 177 девочек с высокой резистентностью (ВР), частота острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) у которых не чаще 1 раза в год. Всем девочкам проведен гинекологический

осмотр в отделении «Перинатальный центр МУЗ роддома № 4» г. Твери (главный врач — А. А. Арсеньев, заведующая отделением — Т. А. Михайлова).

Для выявления ФР нарушений репродуктивного здоровья подростков использовалась анкета А. Г. Иванова (2004, дополненная) [7], методические рекомендации А. А. Баранова и соавт. (2006), разработанные в НИИ гигиены и охраны здоровья НЦЗД РАМН; наличие и характер жалоб по органам и системам получали посредством анкеты для выявления жалоб у подростка (А. А. Баранов и соавт., 2006) [8].

Скрининг-тестирование нарушений менструального цикла проведено с помощью анкеты для оценки состояния менструальной функции у девушек (А. А. Баранов и соавт., 2006) [8], дополненной. Информация о соматических заболеваниях получена из медицинской документации (форма 26У) у школьниц и карт диспансерного наблюдения у студенток (форма 30).

Качество жизни изучено при помощи опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (Ware J. E. et al., 1993) [9], с использованием официального русскоязычного аналога (А. Г. Чучалин, Н. Ю. Сенкевич, А. С. Белевский, 1999) [10], сертифицированного для детей 14 лет и старше, рекомендуемого для проведения популяционных исследований, как здоровых лиц, так и имеющих хронические заболевания (А. А. Новик, Т. И. Ионова, П. Кайнд, 1999) [11]. По результатам анкетирования проводился расчет 8 параметров: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), интенсивность боли (телесная боль) (Б), общее состояние здоровья (ОЗ), жизненная активность (ЖА), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Каждое измерение вычислялось в соответствии со шкалой 0—100 баллов, при этом, чем ниже балл, тем хуже оценка качества жизни испытуемого. Оптимальным считали диапазон от 70 до 100 баллов (С. В. Рычкова, 2007 [6]; О. Н. Волкова, 2009 [12]).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов математической статистики, программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6, 1. Нормальность распределения данных проверялась посредством критерия Шапиро-Уилки. Цифровые данные обработаны методом вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), средней ошибки средней арифметической (m), стандартного отклонения (σ). Значимость различий средних значений количественных данных, влияние образа жизни на показатели КЖ, гендерные различия оценивались с помощью непараметрических критериев: χ^2 , Спирмена (R), ϕ (углового преобразования Фишера), U (Манна-Уитни). При множественных сравнениях предварительно использовали тест Краскела-Уоллиса (критерий H), при этом показатель КЖ выступал в качестве зависимой переменной, а изучаемые факторы — как независимые [13]. За критический уровень значимости различий принято значение $p \leq 0,05$; при $p \leq 0,2$ статистические признаки оценены как

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

РЕКЛАМА

НЕ ДАЙТЕ ИНФЕКЦИИ ПРОНИКНУТЬ В ОРГАНИЗМ

ИРС® 19 – Иммуномодулирующий Респираторный Спрей – активизирует все звенья местного иммунитета в «воротах инфекции» против вирусов и бактерий.

Быстрый лечебный эффект с первых дней заболевания.¹

Профилактический эффект может сохраняться до 3-4 месяцев.²

Дополнительный эффект элиминации патогенов.¹

Разрешен к применению у взрослых и детей с 3-х месяцев.



ИРС® 19 (комплексный препарат бактериальных лизатов). Регистрационный номер: П N012103/01
Международное непатентованное или группировочное название: лизаты бактерий смеси [S.pneumoniae, type I, II, III, V, VIII, XII + Haemophilus influenzae, type B + Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae + Staphylococcus aureus ss aureus + Acinetobacter calcoaceticus + Moraxella catarrhalis + Neisseria subflava + Neisseria perflava + S.pyogenes group A + S.dysgalactiae group C + Enterococcus faecium + Enterococcus faecalis + S.group G]. **Назначение.** Профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит и др. Восстановление местного иммунитета после перенесенных гриппа и других вирусных инфекций. Подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и в послеоперационном периоде. ИРС® 19 можно назначать как взрослым, так и детям с 3-х месячного возраста. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе. ИРС® 19 не следует назначать пациентам с аутоиммунными заболеваниями. **Применение во время беременности.** Не имеется достаточных данных о потенциальной возможности тератогенного или токсического влияния на плод во время беременности, поэтому использование препарата во время беременности не рекомендуется. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют интраназально путем аэрозольного введения (1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора). В целях профилактики взрослым и детям с 3 мес. по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. (начинать курс лечения рекомендуется за 2-3 недели до ожидаемого подъема заболеваемости). Для лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов: детям с 3 мес. до 3 лет по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день, после предварительного освобождения от слизистого отделяемого, до исчезновения симптомов инфекции. Детям старше 3 лет и взрослым: по 1 дозе в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. Для восстановления местного иммунитета детям и взрослым после перенесенного гриппа и других респираторных вирусных инфекций по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. При подготовке к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и в послеоперационном периоде взрослым и детям по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. (начинать курс лечения рекомендуется за 1 неделю до предполагаемого оперативного вмешательства). В начале лечения могут иметь место кратковременное чихание и усиление выделений из носа. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его. **Побочное действие.** Могут отмечаться следующие побочные эффекты как связанные, так и не связанные с действием препарата. Кожные реакции: в редких случаях возможны реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек) и кожные эритемоподобные и экземооподобные реакции. Со стороны ЛОР-органов и органов дыхания: в редких случаях – приступы астмы и кашель. В редких случаях в начале лечения может наблюдаться: повышение температуры тела ($\geq 39^\circ\text{C}$), тошнота, рвота, боль в животе, диарея, ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит. Описаны единичные случаи тромбоцитопенической пурпуры и узловой эритемы. **Особые указания.** В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела ($\geq 39^\circ\text{C}$). В данном случае лечение следует отменить. У больных бронхиальной астмой возможно появление приступов астмы. В этом случае рекомендуется прекратить лечение и не принимать препараты данного класса в будущем. **Условия хранения и транспортирования.** В строго вертикальном положении при температуре не выше 25°C , не замораживать. **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** ИМП от 15.02.2011

1. Кладова О. В., Учайкин В. Ф. и др. Местный иммуномодулятор ИРС® 19 в комплексной терапии ОРЗ. // Детские инфекции. – 2006. – № 4. – с. 51-54

2. Коровина Н. А. и др. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 5. – с. 104-109

125171, Россия, Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1
Тел. (495) 258 42 80, факс (495) 258 42 81

www.abbott-products.ru

Abbott
A Promise for Life

Таблица 1. Частота ФР ухудшения репродуктивного здоровья у девочек-подростков с различным уровнем резистентности

Фактор риска	Группа наблюдения (n = 178)	Группа сравнения (n = 61)	Контрольная группа (n = 177)	Значимость различий по критерию Н
Психотравма	74,7%	70,5%	74,0%	$p > 0,05$
Недостаток сна	77,0%	88,5%	56,3%	$p = 0,0000$
Нерегулярное питание	55,0%	47,5%	38,8%	$p = 0,02$
Нерациональное питание	45,5%	34,5%	34,3%	$p < 0,1$
Курение	34,4%	34,3%	26,6%	$p < 0,2$
Употребление алкоголя	62,4%	63,9%	46,6%	$p < 0,01$

имеющие тенденцию к различиям. Удельный вес анамнестических данных рассчитан от числа учащихся, ответивших на данный вопрос.

Результаты и их обсуждение

Мы изучили частоту курения, как фактор риска болезней органов дыхания [2], а также ФР, оказывавшие по материалам собственных исследований наиболее значимое влияние на КЖ (психотравмирующие ситуации, недостаток сна (менее 8 часов в сутки), нерегулярное питание, употребление алкоголя).

Средняя частота ОРВИ в год составила в группе наблюдения — 5,3 (от 4 до 10), в группе сравнения — 4,6 — от 4 до 8, различия по частоте эпизодов простудных заболеваний в год в группах девочек-подростков со сниженной резистентностью и хроническими БОД незначительны ($p > 0,05$). Среднее число эпизодов ОРВИ в год в контрольной группе — 0,6 (от 0 до 1).

Результаты анализа частоты ФР представлены в таблице 1, из которой следует, что у девочек, часто болеющих ОРВИ, а также страдающих хроническими БОД, достоверно чаще отмечается недостаточность сна, нерегулярное питание и употребление алкоголя, наблюдается тенденция к увеличению частоты нерационального питания и курения, в сравнении с подростками с высокой резистентностью.

36% девочек в группе наблюдения и сравнения занимались спортом, помимо физкультуры против 18% девочек с хроническими БОД ($p < 0,05$).

У 42,9% девочек ЧБД, имеющих вредные привычки и отмечавших психотравмирующие ситуации, менструации не установились в течение 12 мес. ($p < 0,2$). Отмечена связь между курением матери ($p < 0,05$), отца ($p = 0,2$) и частыми ОРВИ у девочки.

Жалобы по органам и системам предъявляли 92,0% девочек со сниженной резистентностью, 98,3% — с хроническими БОД, и 60,4% — с ВР ($p = 0,0000$), в том числе со стороны органов дыхания — 35,1%, 46,3% и 24,7% ($p < 0,05$). Курение и употребление алкоголя повышало вероятность жалоб со стороны дыхательной системы с 25,6 до 50,0% ($p < 0,05$).

Жалобы, свидетельствующие о вегетативных нарушениях, отмечались с частотой 79,0% в группе наблюдения, 89,3% — в группе сравнения и 40,9% в контрольной группе ($p = 0,0000$). ВД с наибольшей частотой отмечалась у ЧБД против 20,2% в группе сравнения 16,4%, и у 11,3% девочек с ВР ($p < 0,1$). В целом частота ВД выше у курящих девочек — 19,0% против 12,7% некурящих ($p < 0,1$).

Расстройства пищеварения отмечали 64,9% девочек с НР, 39,3% — с хроническими БОД, и 25,0% — в контрольной группе.

Результаты сравнительной оценки становления менструального цикла (МЦ) у девочек с БОД представлены в таблице 2. Средний возраст менархе у девочек-подростков, страдающих БОД, не имеет значимых отличий от такового в контрольной группе, вместе с тем, нарушения становления менструального цикла наблюдались у каждой второй

Таблица 2. Характеристика частоты и вида нарушений менструального цикла у девочек-подростков с БОД

Изучаемый параметр МЦ	Частота параметра в изучаемой группе			Значимость различий по критерию Н
	Наблюдения (n = 178)	Сравнения (n = 61)	Контрольная (n = 177)	
Возраст менархе	12,8 ± 1,2 лет	12,7 ± 1,1 лет	12,8 ± 1,2 лет	$p < 0,2$
Есть нарушения	60,11%	68,85%	45,20%	$p < 0,001$
Цикл не установился	29,78%	29,51%	27,68%	$p > 0,05$
Гиперполименорея	15,2%	19,7%	7,9%	$p < 0,01$
Дисменорея	68,5%	72,1%	55,9%	$p < 0,01$

Таблица 3. Данные качества жизни подростков с БОД по тесту SF-36

Группы подростков	Стат. п.-ль	Показатели качества жизни в баллах							
		ФФ	РФФ	Б	ОЗ	ЖА	СФ	РЭФ	ПЗ
Наблюдения (n = 178)	М	86,4	57,2	74,4	61,9	48,7	70,6	48,3	55,0
	σ	18,4	38,1	25,0	20,2	20,8	23,7	39,1	18,9
Сравнения (n = 61)	М	85,6	56,1	71,8	55,5	45,8	70,9	48,6	58,3
	σ	15,0	34,4	23,5	15,1	18,1	22,2	38,3	17,9
Контрольная (n = 177)	М	91,6	68,8	79,8	69,6	55,4	76,1	60,6	61,1
	σ	10,1	33,0	21,1	18,5	19,3	24,1	36,8	20,0
Значимость различий	p ₁	0,02*	0,004*	0,03*	0,000*	0,004*	0,01*	0,003*	0,004*
	p ₂	0,002	0,01*	0,02*	0,000*	0,001*	0,07	0,03*	0,3
	p ₃	0,2	0,7	0,3	0,01*	0,3	0,99	0,99	0,15
	p ₄	0,01*	0,004*	0,02*	0,000*	0,001*	0,03*	0,01*	0,01*

p₁ и p₂ — значимость различия показателей между группой наблюдения и группой сравнения соответственно с контрольной по критерию U; p₃ — значимость различия показателей между группой наблюдения и группой сравнения по критерию U; p₄ — значимость внутригруппового различия показателей по критерию H; * — различия статистически значимы

девочки, нерегулярный цикл — почти у каждой третьей. Среди НМЦ лидирует дисменорея. Гиперполименорея (син. маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП)) и дисменорея с наибольшей частотой отмечались при наличии хронических заболеваний органов дыхания.

Отмечалась тенденция к зависимости курения и частоты дисменореи — 67,8% против 59,5% у некурящих (p < 0,1). МКПП достоверно чаще отмечались у девочек с болезнями миндалин (БМ) — 25%, в сравнении с 15% у подростков, не страдающих БМ (p = 0,05) [14].

Результаты исследования КЖ девочек с БОД изложены в таблице 3. Субъективная оценка КЖ у девочек с БОД снижена, в сравнении с подростками с высокой резистентностью организма. Средние значения параметров, характеризующих психическое здоровье, за исключением социального функционирования, ниже оптимального диапазона. У девочек с хроническими БОД показатели общего здоровья ниже, чем в отсутствие таковых, вместе с тем отмечается тенденция к более низкой самооценке психического здоровья у ЧБД. Качество жизни по методу SF-36 имеет отличия по шкалам, характеризующим физическое и психическое здоровье, в зависимости от частоты перенесенных ОРВИ в год (p < 0,05).

Качество жизни у девочек — подростков снижено при наличии жалоб со стороны дыхательной системы даже при отсутствии указаний на БОД.

Заключение

Таким образом, у девочек-подростков, часто болеющих ОРВИ, а также страдающих хроническими БОД, достоверно чаще отмечается недостаточность сна, нерегулярное питание и употребление алкоголя, наблюдается

тенденция к увеличению частоты нерационального питания и курения, в сравнении с подростками с высокой резистентностью.

У девочек с БОД и низкой резистентностью нарушено становление менструального цикла и снижено качество жизни, связанное со здоровьем.

В структуре нарушений становления репродуктивной системы у девочек преобладает дисменорея, которая с максимальной частотой отмечалась при хронических болезнях органов дыхания (72,1%) и низкой резистентности к простудным заболеваниям у подростков (68,5%), с минимальной — у девочек-подростков с высокой резистентностью (55,9%). Частота нарушений менструального цикла выше у подростков, имеющих вредные привычки.

Девочки-подростки, страдающие болезнями органов дыхания, вредными привычками и неустановившимся менструальным циклом составляют группу высокого риска в отношении реализации репродуктивной функции. Изучение факторов риска ухудшения репродуктивного здоровья девочек-подростков, которые в будущем должны реализовать функцию деторождения, представляется важным с целью поиска возможности как можно более ранней коррекции выявленных отклонений в состоянии здоровья детей и формированию у них мотиваций к оптимизации качества жизни.

Снижение распространенности вредных привычек у подростков можно рассматривать в качестве меры первичной профилактики как БОД, так и нарушений становления репродуктивной системы.

Информация о частоте и структуре нарушений становления репродуктивной системы у часто болеющих девочек-подростков во взаимосвязи со значимыми факторами,

негативное влияние которых на репродуктивное здоровье доказано, может быть в дальнейшем учтена при составлении профилактических программ по оптимизации репродуктивного здоровья и качества жизни детей и подростков.

Литература:

1. Основные тенденции здоровья детского населения России / под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 116 с. — (Серия «Современная педиатрия: от теории к практике». Союз педиатров России. Научный центр здоровья детей).
2. Балашова М.Е. Факторы риска болезней органов дыхания среди молодежи: выявление и коррекция // М.Е. Балашова, Г.Н. Шеметова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2008. — № 6. — С. 12—14.
3. Камалова Е.В. Комплексная оценка состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков, проживающих в крупном промышленном и образовательном центре Сибири / Е.В. Камалова, Л.А. Агаркова, Н.А. Габитова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2010. — № 1. — С. 28—34.
4. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Методы оценки здоровья детей и подростков на основе профилактических медицинских осмотров. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах (руководство для врачей). — М.: Издательский Дом «Династия», 2004. — 168 с.
5. Халимова Д.Р. Социально-маркетинговый анализ репродуктивного здоровья и образа жизни старшеклассниц Удмуртии / Д.Р. Халимова, М.И. Сабсай // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2008. — № 6. — С. 36—41.
6. Рычкова С.В. Качество жизни детей школьного возраста и влияние на него хронической гастродуоденальной патологии: Автореф. дис. ... д.м.н. — СПб, 2007. — 43 с.
7. Иванов А.Г. Медико-социальные проблемы репродуктивного потенциала молодежи: Монография. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. — 112 с.
8. Проведение мониторинга состояния здоровья детей и подростков и организация их оздоровления: Методические рекомендации ГУ НЦЗД РАМН. — М., 2006. — 47 с.
9. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek; The Health Institute, New England Medical Center. — Boston: Mass, 1993. — 198 p.
10. Методы оценки качества жизни больных хроническими obstructивными болезнями легких: Пособие для врачей / Составители: Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. — Москва: НИИ пульмонологии, 1999. — 32 с.
11. Новик А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд. — СПб: Элби, 1999. — 140 с.
12. Волкова О.Н. Качество жизни детей, страдающих хроническим гастродуоденитом и рефлюксными поражениями пищевода // Вопросы детской диетологии. — 2009. — Т. 7. — № 1. — С. 9—11.
13. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В. П. Леонова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 144 с.: ил. — (Серия «Экзамен на отлично»).
14. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. — 680 с.

Уважаемые коллеги!

Ректорат, Совет Старейшин, Ученый совет РНИМУ им. Н. И. Пирогова приглашает Вас принять участие в торжественном заседании — Актовом дне, на котором с Актовой речью

«Инфекционные болезни человека – проблема века, пути решения»

выступит заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета
академик РАМН, профессор Василий Федорович Учайкин

Заседание состоится: 8 апреля 2013 г.

в 14.00 в аудитории №1 главного корпуса университета по адресу:

Москва, ул. Островитянова, д. 1, этаж 2.

Проезд: ст. метро «Юго-Западная», авт. 718, ст. метро «Коньково», авт. 712, 295, маршрут такси 36, 161

Справки по телефону: (495) 434-84-64

Рецензия на руководство для врачей «Инфекционная гепатология»

Учайкин В. Ф., Чередниченко Т. В., Смирнов А. В.

Инфекционная гепатология: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 627 с: ил.

Выход в свет практического руководства для врачей «Инфекционная гепатология» является событием не только для специалистов, занимающихся изучением заболеваний печени в детском возрасте, но также педиатров, работающих в различных областях педиатрии, в том числе в первичном звене здравоохранения. Руководство подготовлено сотрудниками кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова, возглавляемой акад. В. Ф. Учайкиным, учеником и последователем своего учителя акад. Н. И. Нисевич — одного из корифеев современной отечественной педиатрии. Соавторы руководства проф. Т. В. Чередниченко и проф. А. В. Смирнов известны в нашей стране работами по актуальным аспектам эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клиническим особенностям, диагностике и лечению инфекционных заболеваний и поражений печени у детей различных возрастов.

Само по себе название руководства целенаправленно ориентирует читателя именно на инфекционную природу болезней печени, хотя в настоящее время широко известны и другие причины: лекарственные, метаболические, токсические, генетические и др. Приоритет вирусных поражений печени очевиден, причем исходы некоторых острых вирусных гепатитов, например, острого гепатита В и С, подчас непредсказуемы и по существу представляют собой одну из актуальных медико-социальных проблем в педиатрии. В случае формирования хронических вирусных поражений печени, что отображено в классификации, принятой в Лос-Анджелесе (1994), качество и продолжительность жизни больных практически зависит от осуществления лечебно-профилактических (имеется в виду третичная профилактика) мероприятий, где рациональная фармакотерапия играет решающую роль.

Поражения печени также нередко наблюдаются при многих инфекционных заболеваниях у детей различных возрастов. Это обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики с целью выбора лечебной тактики. Обособление подобной группы заболеваний имеет немаловажное научно-практическое значение, так как патогенез морфофункциональных изменений гепа-

тобилиарной системы иной, чем при вирусных гепатитах.

Руководство включает 25 глав. Первые две главы посвящены анатомо-физиологическим особенностям и методам исследования печени и билиарного тракта в детском возрасте. Изложение в первой главе анатомо-топографических сведений, а также физиологических параметров крайне необходимо. С одной стороны, это является базисом для правильной интерпретации клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования, с другой — дает читателю возможность в определенной степени оценить механизмы поражения печени при инфекционных заболеваниях. Восприятию достаточно сложного для врачей текста способствует хорошо подобранный иллюстрированный материал в виде рисунков, схем, таблиц.

Вторая глава посвящена методам исследования гепатобилиарной системы. Большое значение придается клинико-лабораторным методам, многие из которых насчитывают десятилетия своего применения. Среди многочисленных лабораторных параметров авторы на собственном опыте и данных других исследователей акцентируют внимание на хорошо зарекомендовавшие в клинических условиях показатели. Это представляется важным в отношении выбора лабораторных методов, особенно с учетом современной концепции формирования и внедрения в практическое здравоохранение амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению в г. Москве. Особое внимание уделено методам медицинской интраскопии: ультрасонографии, компьютерной томографии, магнитно-ядерному резонансу, фиброскану и др. Заслуживают внимания принципиально новые неинвазивные (биопрогностические) тесты (ФиброАктиТест, Фибромакс), которые признаются альтернативой биопсии печени. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью, они позволяют определить степень и характер морфологических изменений печени, верифицировать диагноз и являются одним из методов контроля за эффективностью проводимой терапии.

Последующие главы, посвященные инфекционным заболеваниям, включают такие разделы, как этиология, эпидемиология, патогенез, клиническая картина, классификация, течение, диагностика, ле-

чение, профилактика. В некоторых главах приводятся сведения о патоморфологии и история изучения того или иного вирусного гепатита. Каждая глава заканчивается списком использованной литературы, что очень целесообразно и удобно при необходимости обращения к некоторым первоисточникам.

В главах 3—9 на современном уровне излагаются сведения о вирусных гепатитах А, Е, В, D, С, G, TTV. Если в отношении первых пяти вирусных гепатитов накоплено огромное количество данных, то сведения по острому гепатиту G и гепатиту TTV немногочисленны. Примечательно, что в списке использованной литературы преимущественно иностранные авторы. Можно предполагать в перспективе интерес у педиатров и к этим заболеваниям, диагностика которых в силу технических (методических) возможностей далеко не повсеместна. Несомненный интерес представляют приведенные клинические примеры.

Внимания заслуживает небольшая по объему 10 глава, в которой изложены особенности клинических проявлений течения вирусных гепатитов В и С у больных с соматическими заболеваниями. Приведенные сведения представляют большой интерес как у педиатров первичного звена здравоохранения, и у таких специалистов, как нефрологи, гематологи, пульмонологи, эндокринологи, фтизиатры и др. Перед ними возникает немало вопросов прикладного, но также научного характера. Небезынтересно, что библиография к этой главе одна из самых многочисленных — 112 источников.

Герпетической инфекции в последние годы уделяется большое внимание, учитывая роль и значение вирусов в патогенезе многих заболеваний. Накоплены данные об особенностях клинических проявлений и течения цитомегаловирусного гепатита, а также вызванных Эпштейна-Барр вирусом и вирусами герпеса человека 6 и 7 типов. Эта 11 глава представляет собой клинический опыт авторов руководства и других исследователей. Многие аспекты герпетической инфекции, в частности лечения и профилактики, до настоящего времени недостаточно изучены, что обуславливает предпосылки дальнейших исследований в отношении одной из актуальных проблем медицины. Авторы в специальном заключении логично очерчивают направления в изучении роли вирусов семейства герпеса и предлагают практические пути лечебно-профилактических мероприятий.

Благодаря достижениям в изучении заболеваний печени, в настоящее время у детей стали реже

встречаться злокачественные формы гепатита. Между тем, даже вирусы А, Е, не говоря о вирусах В, С и D, могут быть причиной тяжелых, вплоть до катастрофических с исходом в кому форм гепатита. Накопленный авторами опыт, представленный в главах 12—14, является уникальным.

Хроническим гепатитам В, С, D, G, TTV посвящены 15—20 главы. Наибольшее внимание уделено хроническому гепатиту В (ХГВ), что во многом связано с изменением представлений о формировании заболевания. Если ранее ХГВ рассматривался как исход острого гепатита, то в последние годы концепция о первично-хроническом процессе становится одной из ведущих. Тем не менее, при наличии неблагоприятных факторов возможен переход острого процесса в хронический. Большое научно-практическое значение имеют сведения о патоморфологических особенностях ХГВ и его патогенезе. По мере изучения механизмов заболевания были установлены роль и значение вирусной персистенции, клеточного и гуморального иммунитета, макрофагального звена, системы интерферонов и др. Помимо уточнения наших представлений о сущности ХГВ, это создает предпосылки к научно-обоснованной терапии этого заболевания. К тому же при ХГВ поражаются не только печень, но и другие органы и системы. Внепеченочные проявления обусловлены морфофункциональными изменениями сердечно-сосудистой, кроветворной, мочевыделительной, эндокринной, нервной систем и др. Исключительное по своей значимости имеют разделы, посвященные диагностике ХГВ и дифференциации от других приобретенных и наследственно-обусловленных заболеваний. Несмотря на многолетние исследования, лечение ХГВ далеко от совершенства. Тем не менее накопленный опыт по этиотропной и патогенетической терапии имеет важное значение и в немалой степени применим к другим хроническим гепатитам иной этиологии.

Это касается, в частности, хронического гепатита С (ХГС). Интерес к ХГС велик, так как у половины детей хронический гепатит этиологически связан с вирусом гепатита С. Многие аспекты ХГС неизвестны, требуют всестороннего изучения для осуществления лечебно-профилактических мероприятий. Не случайно авторами специально рассматриваются как перспективные новые подходы к терапии ХГС. Небольшие по объему главы, посвященные хроническим D, G, TTV-гепатитам у детей, читаются с большим интересом. Представленные сведения об этих формах поражения печени расширяют структуру хронических гепатитов.

Врожденные гепатиты (глава 21), как и другие врожденные заболевания в детском возрасте, по своей недостаточной изученности являются одной из актуальных проблем современной педиатрии. Речь идет о токсоплазмозном, хламидийном, герпетическом гепатитах, а также врожденном гепатите В. Такие дети требуют особых лечебных программ, наблюдения и вакцинопрофилактики.

Вторичным инфекционным гепатитам посвящена 22 глава. Обозначая таким термином поражение печени, авторы еще раз обращают внимание на ведущую роль вирусных патогенов в этиологии острых и хронических гепатитов. Необходимость рассмотрения такой группы гепатитов в первую очередь связана с трудностями осуществления дифференциально-диагностических мероприятий. При этом поражение печени может выступать на первый план, например, при некоторых гельминтозах и протозоозах, являющихся социально опасными заболеваниями. Это — описторхоз, токсокароз, амебиаз и эхинококкоз печени и др. Следует также считаться с гепатитами туберкулезной, сифилитической, лептоспирозной, лейшманиозной, иерсиниозной этиологии. Своевременная диагностика вторичных гепатитов предопределяет принципиально иные терапевтические подходы по сравнению с лечением вирусных гепатитов.

Особый интерес представляют математические методы оценки тяжести и прогнозирования характера течения поражения печени. Эти методы, разработанные сотрудниками Сибирского центра РАН под руководством акад. Г. И. Марчука, апробированные и внедренные в работу кафедры, оказались эффективными для ранней диагностики наиболее тяжелых форм гепатита, особенно у детей раннего возраста (до 3 лет). С учетом клинических симптомов и наиболее часто исследуемых лабораторных показателей установлено разграничение между тяжело протекающими гепатитами и злокачественными формами заболевания. Именно возможность прогнозирования последних, особенно с учетом компьютеризации и других методов информационно-вычислительной техники, позволило значительным образом предупредить крайне неблагоприятные исходы вирусных гепатитов в детском возрасте.

Завершают руководство главы, посвященные циррозу печени и трансплантации печени. Установление этиологии цирроза печени (ЦП) — одна из трудных и сложных по совокупности факторов проблем гепатологии. Хотя история изучения ЦП уходит корнями в прошлое, даже с использованием

самых современных методов исследования не всегда возможно установить причину заболевания. Поэтому такой диагноз как «Криптогенный ЦП» прочно приобрел право на существование. Второй аспект — определение морфологического варианта ЦП, что имеет определенное значение для возможного прогнозирования исхода заболевания и выбора лечебной тактики. Логичным продолжением 24 главы и завершением руководства является 25 глава, в которой в сжатой форме представлены сведения о трансплантации печени. Если у взрослых накоплен немалый опыт, то у детей в нашей стране пересадка печени только начинает осуществляться. Сама проблема трансплантации в педиатрии относится к наиболее перспективным. Сделаны первые шаги в этом направлении, и поэтому авторы рассмотрели этот раздел гепатологии. Таким образом, это важно подчеркнуть, в руководстве охвачены практически все кардинальные и частные аспекты современной детской гепатологии.

Само по себе настоящее руководство по структуре, форме изложения, иллюстративному материалу, компоновке глав и разделов является весьма оригинальным. С одной стороны, имеет место классическое построение руководства с широким использованием литературных источников как отечественных, так иностранных авторов. С другой стороны, в руководстве представлен многолетний опыт сотрудников кафедры, являющейся одной из ведущих в нашей стране. Уместны собственные клинические примеры, свидетельствующие о трудностях диагностики, клиническом течении и выборе лечебной тактики при различных заболеваниях гепатобилиарной системы. Нелишне отметить методическую направленность в изложении столь сложного материала, удачные привлечения для его усвоения рисунков, продуманное построение таблиц. Это, между прочим, может быть пособием и примером для начинающих исследователей и выполняющих диссертационные работы.

Руководство написано хорошим литературным языком. Малый тираж (300 экземпляров), надо полагать, быстро разойдется, учитывая предназначенность руководства для широкого круга специалистов, занимающихся изучением актуальных аспектов гепатологии.

**Заведующий кафедрой педиатрии
с инфекционными болезнями у детей
ФУВ РНИМУ им. Н. И. Пирогова
проф. А. М. Запруднов**

Проводится подписка на журнал

«Детские инфекции» на 2013 г.

Внимание! Открыта подписка в странах СНГ и Балтии.

Подписку можно оформить в почтовых отделениях связи

Индексы полугодовой подписки в каталоге «Роспечать»:

82163 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

Индекс годовой подписки в каталоге «Роспечать»:

20002 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

On-line версия журнала

www.elibrary.ru, www.detinf.ru

Об авторских правах

Настоящие правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом журнале «Детские инфекции» разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 №5351-1 с изменениями от 19.07.1995 и 20.07.2004, Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 №2124-1, с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством «Ассоциация педиатров-инфекционистов» в лице редакции журнала «Детские инфекции», в дальнейшем именуемой «Редакция» и автором/, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор».

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция вправе снабжать статью любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала «Детские инфекции» переходят исключительные имущественные права на использование статьи (фотографий, рисунков, схем, таблиц и т.п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на другие языки; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения. Указанные выше права Автор(ы) передает Редакции без ограничения срока их действия, на территории всех стран без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор(ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала, гарантирует, что ранее данный материал не передавал в другие редакции. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции, Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором(ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Права на рукопись считаются переданными Автором(ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на

«Порядок рецензирования рукописей, утвержденный редакцией»

Все представленные статьи проверяются на соответствие правилам оформления. Статьи, оформленные с многочисленными нарушениями, не рассматриваются и на рецензию не направляются.

Все оформленные по правилам статьи рецензируются членами редакционной коллегии или приглашенными экспертами. При необходимости статьи рецензируются одновременно двумя или тремя рецензентами. Все статьи и полученные на них рецензии обсуждаются коллективно на заседании редакционной коллегии.

Авторы могут самостоятельно направлять статьи на рецензию и высылать полученную рецензию одновременно со статьей. В этом случае присланная рецензия будет учитываться, но обязательно редакция самостоятельно отправит данную работу на дополнительную рецензию.

Возможно три типа редакционных решений: 1) Принять рукопись к публикации без изменений или с небольшими правками редакционного характера. 2) Вернуть автору рукопись на исправление и доработку в соответствии с рекомендациями прилагаемой рецензии. В этом случае исправленный вариант статьи должен быть возвращен в редакцию по электронной почте. Можно приложить отдельный файл (Ответ рецензенту), в котором указать, как учтены замечания или по каким соображениям они отвергнуты. 3) Отклонить статью, как не соответствующую профилю журнала, или не соответствующего качества, или при явном несоответствии «Правилам для авторов». В этом случае автору высылается отрицательная рецензия (мотивированный отказ).

С 2013 г. введена система оформления рецензий в электронном виде, их рассылка авторам по электронной почте, хранение рецензий в электронном виде и публикация их на сайте www.detinf.ru.

ЦЕНТР ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
«ДИАВАКС»

www.diavax.ru

ПРИВИВКИ ОТ:

**ДИФТЕРИИ
СТОЛБНЯКА
КОКЛЮША
ПОЛИОМИЕЛИТА
ГЕПАТИТА А И В
ГРИППА
МЕНИНГИТОВ
КРАСНУХИ
КОРИ
ПАРОТИТА
И ДР.**

ООО «ДИАВАКС»

Телефон: (495) 616-29-59

**г. Москва, ул. Хованская, д. 6
проезд: станция метро ВДНХ**

Телефон: (495) 912-14-49

8(916) 550-53-03

**г. Москва, ул. Солженицына
Александра, д. 27**

**проезд: станция метро
Таганская (кольцевая)**



1. Статья должна быть напечатана на компьютере шрифтом Times 14 кеглем, через 2 интервала. Формат А4, поля: верхнее, нижнее, левое, правое — 2,5 см. Название статьи указывается строчными буквами. С новой строки — инициалы и фамилия авторов (не более 10 авторов), полное название учреждения, цифрами указать, какой автор из какого учреждения. Далее — резюме с указанием ключевых слов, желательно представить перевод на английский язык названия статьи, учреждения, фамилий авторов, резюме, ключевых слов. Контактная информация (**обязательно с переводом на английский язык**) по одному автору должна включать полное имя, отчество и фамилию, звание и должность, название учреждения, рабочий адрес и телефон, **e-mail обязательно**. Текст статьи с данной информацией, таблицами, списком литературы отправляется **по электронной почте в одном файле**. На отдельном листе представить название статьи и контактную информацию по всем авторам с их подписями. Эту страницу и направляющее письмо от организации с печатью отсканировать и направить по электронной почте. Рисунки можно отправлять в тексте статьи или в отдельном файле.
 2. Иллюстрации к статье (рисунки, фотографии и т.д.) (не более 6) прилагаются на отдельных листах (желательно в одном файле) с номером, названием и подписями, на обороте указывается фамилия автора и название статьи. Местоположение иллюстрации указывается слева на полях статьи. На отдельном листе дублируются подписи к рисункам. Таблицы располагаются в тексте статьи.
 3. Фотокопии рентгенограмм представляются только в позитивном изображении.
 4. При описании в статье лекарственных препаратов необходимо указать активное вещество, коммерческое название (русское и латинское), фирму-производителя. Названия и дозировки лекарственных препаратов необходимо тщательно выверить. Нельзя указывать коммерческое название препарата в названии статьи.
 5. Допускается употребление общепринятых сокращений. Единицы измерения должны быть указаны в системе СИ.
 6. Объем статей: не более 10 страниц для оригинальной статьи, 15 — для лекции и обзора литературы, 5 — для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы (заключение).
 7. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором, а не по алфавиту, в соответствии с правилами библиографического описания (ГОСТ 7.1-84, изменение № 1 ГОСТ 7.1-84 от 1.07.2000 г.), напечатанный на отдельном листе с указанием авторов и названия статьи (но в одном файле со статьей), желательно за последние 5 лет. Примеры:
(1 автор): Петров Р. В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987. — 416 с.
(2—3 автора): Белопасов В. В. Посттравматическая головная боль у подростков / В. В. Белопасов, О. А. Колосова, И. Г. Измайлова // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 61—65.
(4 автора): Вирусные гепатиты у детей / С. В. Мухина, Е. А. Огаркова, А. А. Соловьева, С. П. Белых // Детские болезни. — 2000. — № 2. — С. 4—6.
(более 4 авторов): Вирусные гепатиты / С. В. Мухина, Е. А. Огаркова, А. А. Соловьева, С. П. Белых и др. // Детские болезни. — 2000. — № 2. — С. 4—6.
- С целью повышения цитирования авторов, выполнения требований РИНЦ и зарубежных библиографических баз, авторы предоставляют также отдельный список цитированной литературы, написанный латиницей (References). Фамилии и инициалы авторов транслитерируются при помощи общепринятых кодировок. Название статьи, тезиса дается в квадратных скобках в переводе на английский язык. Название журнала приводится в транслитерации курсивом, все слова, кроме предлогов, с прописной буквы. Публикации, написанные кириллицей, оформляются с добавлением в конце пометки (In Russ.). Название монографии, книги, сборника дается в транслитерации курсивом и с переводом на английский в квадратных скобках.
8. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи порядковые номера указываются в квадратных скобках. В оригинальных статьях желательно указывать не более 15 источников, в обзорах литературы — не более 50.
 9. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается!
 10. Редакция имеет право на сокращение публикуемых материалов и адаптацию их к рубрикам журнала.
 11. Плата за опубликование рукописи с аспирантов не взимается.

Уважаемые коллеги! Убедительная просьба придерживаться правил оформления статей!

Более подробно правила для авторов изложены на сайте www.definf.ru

Статьи направлять по электронной почте, E-mail: ch-infection@mail.ru; ci-journal@mail.ru