

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ISSN 2072-8107

2015 • Том 14 • № 2

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. А. Анохин — д.м.н., профессор, 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, М. В. Голубева — д.м.н., профессор, А. В. Гордеев — д.м.н., профессор, А. В. Горелов — д.м.н., профессор, О. К. Киселевич — к.м.н., доцент, О. В. Кладова — д.м.н., профессор, И. Е. Колтунов — д.м.н., профессор, А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Л. В. Крамарь — д.м.н., профессор, В. В. Краснов — д.м.н., профессор, Л. Г. Кузьменко — д.м.н., профессор, Л. А. Литяева — д.м.н., профессор, Ю. В. Лобзин — академик РАМН, д.м.н., профессор, Л. Н. Мазанкова — д.м.н., профессор, Г. П. Мартынова — д.м.н., профессор, О. В. Молочкова — к.м.н., доцент, В. П. Молочный — д.м.н., профессор, А. А. Новокшенов — к.м.н., профессор, Д. Ю. Овсянников — д.м.н., В. А. Петров — д.м.н., профессор, Н. В. Полунина — академик 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, В. Ф. Учайкин — академик РАМН, д.м.н., профессор, Г. Ф. Учайкин — д.м.н., профессор, Л. В. Феклисова — д.м.н., профессор, Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор, Г. А. Харченко — д.м.н., профессор, Т. В. Чередниченко — д.м.н., профессор, С. Г. Чешик — д.м.н., профессор, О. В. Шамшева — д.м.н., профессор

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)256-60-26
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

**Подписку можно оформить через каталог «Роспечать»:
82163 — полугодовая подписка, 20002 — годовая подписка**

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

Подписано в печать 18.06.2015.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Ф. С. Харламова, О. В. Кладова, В. Ф. Учайкин, С. Г. Чешик, Р. В. Вартанян, К. П. Яблонская.
Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей 5
- Т. А. Даминов, Л. Н. Туйчиев, Н. У. Таджиева, Г. К. Абдухалилова.
Клиническая характеристика инвазивных пневмококковых заболеваний у детей в Узбекистане 11
- Г. В. Волюнец, Д. Л. Беляев, Ф. П. Филатов, Т. А. Скворцова, А. С. Потапов,
Н. Н. Евлюхина, М. М. Венедиктова, М. А. Варичкина.
Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей 16
- Л. Г. Горячева, И. В. Шилова, С. М. Харит. Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей
с НВ-вирусной инфекцией 22
- Т. В. Поливанова, В. А. Вшивков, Н. Г. Муравьева. Заболевания гастродуоденальной зоны у детей —
коренных жителей Тывы и Эвенкии, ассоциированные с *Helicobacter pylori* 25

Обзор литературы

- Л. Н. Мазанкова, С. Г. Перловская. Антибиотико-ассоциированные диареи
и *Cl. Difficile*-инфекция у детей: факторы риска 29

Вопросы терапии

- В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян. Пятилетний опыт применения высокоактивной антиретровирусной терапии
у детей с ВИЧ-инфекцией 35
- А. А. Новокшенов. Пероральная регидратационная терапия кишечных инфекций у детей,
какой раствор выбрать? 40
- М. С. Савенкова. Кишечный синдром при вирусных инфекциях у детей, перспективы лечения 45

В помощь практическому врачу

- В. Н. Тимченко, Т. М. Чернова, О. В. Булина, Е. Б. Павлова, А. Н. Назарова, О. А. Леоничева, Е. В. Тимофеева.
Корь у детей раннего возраста 52
- Ф. И. Иноятова, Н. Ф. Нурматова, Д. М. Мирзамухамедов. Дифференцированный подход к выбору биопрепарата
для коррекции дисбактериоза кишечника при хроническом гепатите В на фоне лямблиоза у детей 58

Случай из практики

- Г. А. Харченко, В. А. Колоколов, О. Г. Кимирилова, А. А. Кимирилов. ХИБ-инфекция:
менингит, панникулит у ребенка 6 месяцев 64
- Л. А. Гузнищева, О. С. Поздеева, О. Г. Бояринцева, М. В. Петренко, С. В. Михайлов,
Е. А. Тюлькина, О. В. Кузнецова, О. В. Моисеева, И. В. Федорова.
Случай менингоэнцефалита у ребенка из очага туберкулезной инфекции 65

Дискуссии

- И. В. Богадельников, Е. А. Крюгер, А. В. Бобрышева, Н. И. Мужежкая.
Возможные перспективы развития современной инфектологии 69

CHILDREN INFECTIONS

ISSN 2072-8107

2015 • Vol. 14 • Issue 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF ASSOCIATION PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002

THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

<u>FOUNDER</u>	Association of Pediatricians infectionists
<u>HEAD EDITOR</u>	V. F. Uchaikin — Academician of RAMS, DMS, Professor
<u>DEPUTY HEAD EDITOR</u>	F. S. Harlamova — DMS, Professor
<u>SCIENTIFIC EDITORS</u>	A. A. Novokshonov — CMS, Professor F. S. Harlamova — DMS, Professor T. V. Cherednychenko — DMS, Professor
<u>MANAGING EDITOR</u>	O. V. Molochkova — CMS, Associate Professor

EDITORIAL BOARD

V. A. Anohin — DMS, Professor, V. F. Balikin — DMS, Professor, S. M. Bezrodnova — DMS, Professor,
Y. B. Belan — DMS, Professor, B. M. Blohin — DMS, Professor, A. G. Bokovoy — DMS, Professor,
M. V. Golubeva — DMS, Professor, A. V. Gordeets — DMS, Professor, A. V. Gorelov — DMS, Professor,
O. K. Kiselevich — CMS, Associate Professor, O. V. Kladova — DMS, Professor, I. E. Koltunov — DMS, Professor,
A. A. Korsunskiy — DMS, Professor, L. V. Kramar — DMS, Professor, V. V. Krasnov — DMS, Professor,
L. G. Kuzmenko — DMS, Professor, L. A. Lityaeva — DMS, Professor, Y. V. Lobzin — Academician of RAMS, DMS, Professor,
L. N. Mazankova — DMS, Professor, G. P. Martynova — DMS, Professor, O. V. Molochkova — CMS, Associate Professor,
V. P. Molochniy — DMS, Professor, A. A. Novokshonov — CMS, Professor, D. Yu. Ovsyannikov — DMS,
V. A. Petrov — DMS, Professor, N. V. Polunina — Academician of RAMS, DMS, Professor, M. S. Savenkova — DMS, Professor,
G. A. Samsygina — Academician of RAES, DMS, Professor, E. N. Simovanyan — DMS, Professor,
N. V. Scripchenko — DMS, Professor, V. N. Timchenko — DMS, Professor,
V. F. Uchaikin — Academician of RAMS, DMS, Professor, G. F. Uchaikin — DMS, Professor, L. V. Feklisova — DMS, Professor,
F. S. Harlamova — DMS, Professor, G. A. Harchenko — DMS, Professor, T. V. Cherednychenko — DMS, Professor,
S. G. Cheshik — DMS, Professor, O. V. Shamsheva — DMS, Professor

<u>ADVERTISING DIRECTOR</u>	O. V. Shamsheva, tel.: (499) 236-01-55
-----------------------------	--

Editorial address: 123317, Moscow, Shmitovskiy proezd, 29, CMCH № 9, Building 6

Department of Infectious Diseases in Children. Editorial Board «Children Infections»

Tel. / Fax (499) 256-60-26

www.detinf.ru E-mail: ch-infection@mail.ru; ci-journal@mail.ru

Journal «Children Infections» is registered in the Ministry of Russian Federation for Press,
Broadcasting and Mass Communications. Registration number ПИ № 77-7285 from 19.02.2001.

Signed in print 18.06.2015.

Circulation 5000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- F. S. Harlamova, O. V. Kladova, V. F. Uchaykin, S. G. Cheshik, R. V. Vartanyan, K. P. Yablonskaya.
Metapneumovirus and Bokavirus Respiratory Infections in the Structure of SARS in Children 5
- T. A. Daminov, L. N. Tuychiev, N. U. Tadjieva, G. K. Abdukhalilova.
Clinical Profile of Invasive Pneumococcal Diseases at Children in Uzbekistan 11
- G. V. Volynets, D. L. Belyaev, F. P. Filatov, T. A. Skvortsova, A. S. Potapov, N. N. Evlyukhina,
M. M. Venediktova, M. A. Varichkina. Inflammatory Bowel Disease and Chronic Active Herpesvirus Infections in Children . . . 16
- L. G. Goriacheva, I. V. Shilova, S. M. Kharit. The Course of Chronic Hepatitis B in Infants Born to Mothers with HBV-infection . . . 22
- T. V. Polivanova, V. A. Vshivkov, N. G. Muravjeva. Association of Gastroduodenal Diseases
with Helicobacter Pylori Infection in Native Children of Tuva and Evenkia 25

REVIEW OF THE LITERATURE

- L. N. Mazankova, S. G. Perlovskaya. Antibiotic-associated Diarrhea and *Cl. difficile*-infection in Children: Risk Factors 29

PROBLEMS OF THERAPY

- V. B. Denisenko, E. N. Simovanyan. Five-year Experience of Highly Activity Antiretroviral Therapy
in Children with HIV-infection 35
- A. A. Novokshonov. Oral Rehydration Therapy Intestinal Infections in Children, Which Solution to Choose? 40
- M. S. Savenkova. Intestinal Syndrome During Viral Infections in Children, the Prospects for Treatment 45

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- V. N. Timchenko, T. M. Chernova, O. V. Bulina, E. B. Pavlova, A. N. Nazarova, O. A. Leonicheva, E. V. Timofeeva.
Measles in Infants 52
- F. I. Inoyatova, N. F. Nurmatova, D. M. Mirzamukhamedov. Approaches to the choice of biopreparations
in the correction of intestinal dysbacteriosis in children with chronic hepatitis b associated with lamblia 58

CASE FROM PRACTICAL

- G. A. Harchenko, V. A. Kolokolov, O. G. Kimirilova, A. A. Kimirilov.
HIB-infection: Meningitis, Cellulitis in the Child of 6 Months 64
- L. A. Gusnisheva, O.S. Pozdeeva, O. G. Boyarinceva, M. V. Petrenko, S. V. Michaylov, E.A. Tulkina, O.V Kuznetcova,
O.V. Moiseeva, I. V. Phedorova. The Case of Meningoencephalitis in a Child from the Source Tuberculosis Infection 65

DISCUSSION

- I. V. Bogadelnikov, E. A. Kruger, A. V. Bobrysheva, N. I. Muzhetskaya.
Possible Prospects Development of the Modern Infectiology 69

Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей

Ф. С. ХАРЛАМОВА¹, О. В. КЛАДОВА¹, В. Ф. УЧАЙКИН¹, С. Г. ЧЕШИК², Р. В. ВАРТАНЯН², К. П. ЯБЛОНСКАЯ³

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

²ФГБУ Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ,

³Морозовская городская клиническая больница, Москва

Представлены данные о новых пневмотропных вирусах — метапневмовирусы и бокавирусы: таксономия, особенности строения, патогенез, лабораторная диагностика, клинические симптомы вызываемыми ими заболеваний, осложнения. Высокую частоту встречаемости бокавирусной и метапневмовирусной инфекций в структуре ОРВИ у детей дошкольного возраста авторы показывают на примере проведенного на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова и на клинической базе НИИ вирусологии многоцентрового рандомизированного, слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению терапевтической эффективности и безопасности индуктора интерферона Кагоцел® у 120 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Результаты исследования указывают на достоверное сокращение сроков купирования основных клинических проявлений ОРВИ, независимо от этиологии, у детей, получавших Кагоцел® по сравнению с группой детей, получавших плацебо.

Ключевые слова: грипп, метапневмовирусная, бокавирусная, аденовирусная, РС- инфекции

Metapneumovirus and Bokavirus Respiratory Infections in the Structure of SARS in Children

F. S. Harlamova¹, O. V. Kladova¹, V. F. Uchaykin¹, S. G. Cheshik², R. V. Vartanyan², K. P. Yablonskaya³

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation,

²Federal Research Center Epidemiology and Microbiology named N.F. Gamaley Ministry of Health of the Russian Federation,

³Morozov's City Clinical Hospital, Moscow

The article provides an overview of the literature data about new pneumotropic viruses - metapneumovirus and bokavirus: taxonomy, structural features, pathogenesis, laboratory diagnosis, clinical symptoms of the diseases they cause and complications. The high incidence and bokavirus metapneumovirus structure of SARS infections in preschool children, the authors have shown the example carried out at the Department of Infectious Diseases in Children Medical University (now RNIMU named after N.I. Pirogov) and on the basis of clinical Institute of Virology, multicenter, randomized, blind, placebo-controlled study on the therapeutic efficacy and safety of interferon inducer Kagocel in 120 children aged 2 to 6 years. The findings to point out on significant reduction in the rate of relief of basic clinical manifestations of SARS, regardless of etiology, in children taking Kagocel in compare with a group of children who took a placebo.

Keywords: influenza, metapneumovirus, bokavirus, adenovirus, RS-infections

Контактная информация: Харламова Флора Семеновна — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

Harlamova Flora Semenovna — MD, professor of infectious diseases at Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Health Ministry, 119049, Moscow, 4th Dobryninsky per., 1; (499) 236-25-51

УДК 616.921.5-053

В структуре детской инфекционной заболеваемости лидирующее положение занимают ОРВИ, которыми дети болеют в 3—4 раза чаще, в сравнении со взрослыми.

Особую группу составляют часто и длительно болеющие дети.

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана с множеством вирусных агентов (более 200), тропных к респираторному эпителию и вызывающих заболевания.

Наиболее частыми этиологическими факторами ОРВИ принято считать вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, риновирусы, коронавирусы и др.

С помощью новых технологий изучения респираторных заболеваний в ряде зарубежных стран и в России с начала 21 века накопилось много данных о новых пневмотропных вирусах — метапневмовирусе и бокавирусе.

Первые сообщения о человеческом метапневмовирусе поступили из Нидерландов в конце 2001 г. [1, 2]. В следующие годы в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии исследователи

подтвердили существование метапневмовируса — HMPV, с которым ассоциировались тяжелые формы респираторных заболеваний у детей и взрослых.

Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса (MPV) подсемейства *Pneumovirinae* семейства *Paramyxoviridae* [1, 2]. Человеческий HMPV и птичий пневмовирус выделены в отдельный род *Metapneumovirus*. Подобно всем представителям парамиксовирусов, к числу которых относится и респираторно-синцитиальный вирус (HRSV), HMPV является РНК-содержащим вирусом. Вирионная РНК кодирует 9 структурных и неструктурных белков, а сходство аминокислотных последовательностей между метапневмовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом составляет от 23 до 43%. HMPV располагает поверхностными G, F, SH-антигенами и M2-белком. SH-антиген участвует в регуляции РНК-полимеразного комплекса HMPV. У вируса отсутствуют неструктурные белки (NS1 и NS2), которые есть у рода *Pneumovirus*. Это может снижать HMPV-вирулентность, поскольку NS1- и NS2- белки оказывают противодействие интерферонам. Действительно, HMPV-инфекция протекает менее напря-

женно, чем РС-инфекция. Гены поверхностных белков G, SH и F неоднородны [3, 4].

В настоящее время идентифицированы две эволюционные линии (генотипы А и В) и два генетических кластера (субтипа) в пределах каждой линии. По данным Vicente D. и его коллег, генотип А является более патогенным и вызывает более тяжелую клинику у детей, чем генотип В. Сходство нуклеотидных и аминокислотных последовательностей изолятов двух основных типов HMPV составляет 80 и 90% соответственно, что напоминает сходство генотипов А и В HRSV [3, 4].

Уже не вызывает сомнений, что HMPV занимает одно из лидирующих мест в этиологии ОРЗ, особенно у детей раннего возраста, у которых HMPV является следующим после РС-вируса причинным фактором развития бронхолита [5, 6].

В структуре заболеваний нижних дыхательных путей (НДП) уровень детекции HMPV выше и составляет, по данным разных авторов, от 10,2 до 36%, в то время как среди заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) — от 1 до 5% с вариациями в разные годы. Большинство респираторных заболеваний, ассоциированных с HMPV, встречается у детей первых 2–3 лет жизни. Данная возрастная категория представляет группу риска по развитию тяжелой инфекции, ассоциированной с этим вирусом в виде тяжелых бронхолитов, альвеолитов и пневмоний, особенно у детей первого года жизни и у лиц с ослабленной иммунной системой [6, 7].

Имеются данные о том, что HMPV-инфекция, перенесенная в младенчестве, может быть ответственной за формирование бронхиальной астмы и рецидивирующего крупа у детей более старшего возраста. Среди осложнений HMPV инфекции описаны острые средние отиты, легочные ателектазы и перикардиты [8].

O. Schildgen et al. (2005) указывают на то, что метапневмовирусная инфекция не ограничивается патологией респираторного тракта, этот вирус способен проникать и в ЦНС с развитием тяжелых энцефалитов [9].

Изучение иммунного ответа при HMPV-инфекции обнаружало, что к 10 годам все дети приобретают антитела к этому вирусу [10].

В последнее время активно изучаются вопросы патогенеза HMPV-инфекции. Прямое инфицирование эпителиоцитов дыхательных путей сопровождается дегенерацией, некрозом, нейтрофильной инфильтрацией зоны воспалительной реакции. Повышается продукция слизи, возникают локальные геморрагии, образуются гиалиновые мембраны. На поздних стадиях формируется гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани и внутриальвеолярное накопление макрофагов, свидетельствующие о хроническом воспалении дыхательных путей [11].

После двухфазной репликации в эпителиальных клетках респираторного тракта, HMPV мигрирует к нервным волокнам, иннервирующим легкие, где персистирует в течение нескольких месяцев, не приводя к воспалительным изменениям в эпителии [11, 12]. В иммунном ответе на HMPV-инфекцию основную роль играют CD4+Т-лимфоциты и дендритные клетки [12, 13].

Вирус HMPV можно увидеть только с помощью электронной микроскопии. Известны прямые тесты для определения антигенов HMPV в выделениях из носоглотки. Некоторые лаборатории используют иммунофлуоресцентное окрашивание моноклональных или поликлональных антител для выявления HMPV из носоглоточных выделений [14]. Наиболее чувствительный тест для идентификации HMPV — метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией принято обозначать как RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction). Он представляет собой метод амплификации специфического фрагмента рибонуклеиновой кислоты в режиме реального времени, обладает высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения вирусов из 4 известных генетических линий [11]. Часто ПЦР в реальном времени комбинируют с обратной транскрипцией для измерения малых количеств мРНК, что позволяет получать количественную информацию о содержании этой мРНК в клетке и уровне экспрессии определенного гена в отдельной клетке или ткани [14].

Несмотря на значительные достижения в терапии на моделях *in vitro* и *in vivo*, испытания методов и способов профилактики и лечения HMPV-инфекции у людей единичны.

В 2005 году Allander T. с сотрудниками клиники Каролинского университета в Стокгольме (Швеция) описали новый респираторный вирус — бокавирус (HBoV), полученный из носоглоточных образцов от детей с острыми заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей неясной этиологии. Вирус классифицирован как ДНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Vocavirus*. Название рода *Vocavirus* произошло в результате комбинации первых букв названий описанных ранее вирусов, принадлежащих к этому роду: бычьего парвовируса (*bovine parvovirus*) и минутного вируса собак (*canine minute virus*) [15]. Вирионы бокавируса (HBoV) имеют те же структурные характеристики, что и все члены семейства *Parvoviridae*. Строение генома HBoV — это одноцепочечная ДНК длиной около 5200 оснований. Геном имеет в своем составе три открытых рамки считывания, кодирующих неструктурный протеин (NS1), два капсидных белка (VP1/VP2) и еще один неструктурный протеин с неизвестной функцией (NP1) [15]. Наличие гена неструктурного протеина NP1 отличает *Vocavirus* от других представителей подсемейства *Parvovirinae*.

В настоящее время известно 4 генотипа бокавируса HBoV (1–4). HBoV1 является причиной респираторных заболеваний у детей, HBoV 2–4 наиболее часто выявляются у пациентов с симптомами гастроэнтерита.

Вирус широко распространен в мире, в т. ч. в европейских странах (Швеция, Франция, Германии, Великобритании, России), в США, Австралии, Японии и т. д. и встречается с частотой 1,5–19% у больных ОРЗ и у 1% здоровых лиц [16].

Ретроспективное исследование респираторных образцов, собранных за период 2002–2009 гг. от детей, находившихся на лечении в стационарах г. Москвы по

Работает

даже при запоздалом лечении!



кагоцел®

противовирусное средство

Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

№1 СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ
ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА*



Кагоцел® работает при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов простуды и гриппа. Вызывает в организме образование интерферонов с высокой противовирусной активностью, а также стимулирует иммунную защиту организма.

Кагоцел® способствует улучшению самочувствия ребенка, устраняя симптомы простуды и гриппа и укорачивая сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений этих заболеваний.**

Профилактический курс препарата Кагоцел® способствует снижению заболеваемости у часто болеющих малышей.**

№1 для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2014».***



* По данным ЗАО «Группа ДСМ»: Кагоцел® – самый популярный противовирусный препарат от простуды и гриппа в РФ в 2014 г., в упаковках.

** Харламова Ф.С., с соавт. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 9 (1). – С. 81–89.

*** По версии Russian Pharma Awards 2014, в номинации «Препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа».

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»
125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Таблица 1. Возбудители моноинфекции, выявленные у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 65)	Группа Кагоцела (n = 32)	Группа Плацебо (n = 33)
Грипп	41	21	20
Аденовирус	2	1	1
Бокавирус	9	4	5
Метапневмовирус	9	3	6
Парагрипп	1	1	—
РС-вирус	3	2	1

Таблица 2. Возбудители микст-инфекции, выявленные у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 53)	Группа Кагоцела (n = 27)	Группа Плацебо (n = 26)
Вирус гриппа + РС-вирус	2	1	1
Вирус гриппа + аденовирус	6	4	2
Вирус гриппа + вирус парагриппа	2	2	—
Вирусы гриппа А (H3N2/H1N1)/В	4	2	2
Аденовирус + метапневмовирус	2	2	—
Бокавирус + РС-вирус	7	4	3
Метапневмовирус + РС-вирус	6	2	4
Аденовирус + риновирус	1	1	—
Аденовирус + РС-вирус	7	3	4
Вирус парагриппа + аденовирус	2	1	1
Вирус парагриппа + РС-вирус	1	1	—
Бокавирус + риновирус	4	1	3
РС-вирус + риновирус	3	1	2
Вирус парагриппа + метапневмовирус	1	—	1
Аденовирус + бокавирус	1	1	—
Вирус гриппа + метапневмовирус	1	—	1
Метапневмовирус + риновирус	2	1	1
Вирус гриппа + аденовирус + вирус парагриппа	1	—	1

поводу ОРЗ, показало, что в столице Российской Федерации НВов циркулирует круглогодично с пиком активности в осенние месяцы [17].

Первичная НВов инфекция встречается с первых месяцев жизни, но наиболее подвержены заражению дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет [17]. Данные исследований свидетельствуют о наиболее частом поражении респираторного тракта в варианте обструкции дыхательных путей. Нередко при бокавирусной инфекции имеет место сочетанное поражение дыхательных путей и ЖКТ в форме гастроэнтерита. В 2007 году появились сообщения об обнаружении ДНК НВов в фекалиях у детей с гастроэнтеритами, как правило, с существенно меньшей частотой, чем в респираторном тракте при ОРЗ. Среди клинических проявлений при гастроэнтеритах, ассоциированных с НВов, помимо диареи отмечены повышение температуры тела у 62–68% пациентов, рвота у 32–38%, ринорея и кашель у 25–56%. J. I. Lau et al. наблюдали у 7 пациентов в дополнение к гастроэнтериту ОРЗ НДП (у 3 пациента (12%) — пневмонию, у 4 (16%) — бронхолит) [18–19].

Для бокавирусной инфекции характерны: острое начало заболевания, лихорадка, сочетание интоксикации, респираторного синдрома и режы диспепсического синдрома. Бокавирус вызывает поражение верхних и нижних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларинготрахеит, бронхит, бронхолит), сопровождающееся ринитом в 67–90% случаев, кашлем (70–85%), затрудненным дыханием (48%), лихорадкой (59–70%), в редких случаях — «пароксизмальным, коклюшеподобным» кашлем (19%), диареей, гастроэнтеритом (16%), конъюнктивитом (9%). В небольшом проценте случаев при НВов-инфекции отмечено развитие эритемы (6%) либо экзантемы в сочетании с признаками системной инфекции. К настоящему моменту большинство исследователей склоняются к мнению, что НВов — возбудитель острых респираторных и, возможно, кишечных заболеваний у детей младшего возраста, преимущественно от 6 мес. до 2-х лет [20].

До настоящего времени иммунологический ответ к НВов остается не до конца изученным. В назальном секрете детей с бронхолитами, позитивных по НВов, определяются повышенные уровни ИЛ-2 и ИЛ-4, а также пониженные уровни ИЛ-10 и ФНО-α, по сравнению с HRSV-инфицированными пациентами. Отличий в уровнях других цитокинов между сравниваемыми группами зарегистрировано не было [21].

Наиболее надежным методом идентификации НВов в клинических образцах является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Tozer S. J. с соавт. установили высокую чувствительность ПЦР и способность выявлять НВов не только в респираторных образцах, но и в кале, и в цельной крови [22].

До сих пор не существует разработанного этиотропного лечения НВов и HMPV инфекций. Одной из главных проблем лечения, в том числе и других ОРВИ, у детей следует считать поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка [23].

Развитию острых инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и их осложнений, таких как пневмония, гайморит, отит способствуют различные нарушения в иммунной системе, одним из важнейших ком-

понентов которой является система интерферона. Доказано, что иммунная система детей раннего возраста характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и ИФН-продуцирующей активностью иммунокомпетентных клеток (ИКК). У 76,7–90,0% обследованных пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе и у часто и длительно болеющих детей, имеющих неблагоприятный аллергоanamnez и/или хронические очаги инфекций, имеет место снижение активности всех показателей ИФН статуса. Поэтому этиотропные препараты должны сочетать в себе с одной стороны свойства ингибитора вирусной репродукции, а с другой — и эффективного стимулятора иммунной защиты организма, с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа у детей.

Согласно разработанным критериям назначения препаратов ИФН и его индукторов при гриппе и других ОРВИ, таковые показаны пациентам с исходно низкими показателями спонтанной продукции ИФН- α и - γ , но с высоким индексом стимуляции ИФН- α и - γ ИКК, что имеет место у детей в возрасте от 1 до 6 лет [24].

Сегодня в ряду иммуностимулирующих препаратов с доказанной высокой эффективностью в лечении и профилактике ОРЗ ведущее место заняли индукторы эндогенного интерферона — поколение препаратов универсально широкого спектра действия. На фоне терапии индукторами интерферона, эндогенно индуцированные интерфероны образуются индивидуально у каждого человека, именно в том количестве, которое необходимо для подавления конкретного возбудителя или достижения профилактических эффектов. Образование эндогенного интерферона при этом является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона. В отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону.

Индуктор интерферона Кагоцел® представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемых из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза.

В отличие от других индукторов интерферона Кагоцел® стимулирует длительную продукцию ИФН: при однократном введении пролонгируется его циркуляция в организме на уровне терапевтической концентрации в течение недели, что позволяет эффективно использовать этот препарат и с целью профилактики. Доказана его клиническая и профилактическая эффективность при ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

Высокая частота встречаемости бокавирусной и метапневмовирусной инфекций в структуре ОРВИ у детей младшего школьного возраста была установлена на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ (зав. каф. академик РАН В. Ф. Учайкин), на базе Морозовской городской детской клинической

больницы г. Москвы (гл. врач профессор, засл. врач РФ И. Е. Колтунов) и Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы (главный врач профессор Н. А. Малышев) при проведении слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности и безопасности Кагоцела® у 120 детей в возрасте от 2 до 6 лет при гриппе и других ОРВИ. Исследование проводилось во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом вируса А(Н1N1) пандемического, вирусов гриппа А(Н3N2) и В.

Одной из задач исследования являлось определение этиологической структуры ОРВИ у наблюдавшихся больных с помощью ПЦР, которое проводилось в лаборатории иммунологии НИИ вирусологии РАМН им. Д. И. Ивановского. В результате проведенного исследования были выявлены специфические нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК) у 118 больных из 120 обследовавшихся (98,3%). Обнаруженные маркеры генома респираторных вирусов принадлежали к 7 нозологическим формам, диагностированные в виде моноинфекций у 65 (54,1%) детей и у 53 (44,2%) — в виде микст-инфекций (табл. 1, 2).

Следует обратить внимание на то, что кроме гриппа, риновирусной, аденовирусной и РС-инфекции, у 42 (35%) наблюдавшихся нами детей верифицировались метапневмовирусная и бокавирусная инфекции (в варианте моно- и микст-инфекции), с некоторым преобладанием последней (рис. 1, 2).

Особенностью наблюдавшихся 42 детей (21 — с метапневмовирусной и 21 — с бокавирусной инфекцией) являлось то, что у 24 из них заболевание протекало в варианте стенозирующего ларингита с явлениями стеноза 1 степени с одинаковой частотой при обеих инфекциях, в то время как стеноз гортани 2 степени развивался чаще у больных с метапневмовирусной инфекцией.

У 8 детей (1 с НМРV- и 7 с НВoV-инфекцией) был ларинготрахеобронхит; у 3 (1 с моно-, — 2-х с микст-НМРV и 1 с НВoV) был обструктивный бронхит; у 1 ребенка с бокавирусной инфекцией заболевание протекало с симптомами гастроэнтерита, при котором исключалась ротавирусная инфекция. В виду малочисленности выборки по каждому выделенному возбудителю бокавирусной и метапневмовирусной инфекций в группах детей, принимавших Кагоцел® или получавших плацебо, сделать выводы о влиянии препарата Кагоцел® в сравнении с плаце-

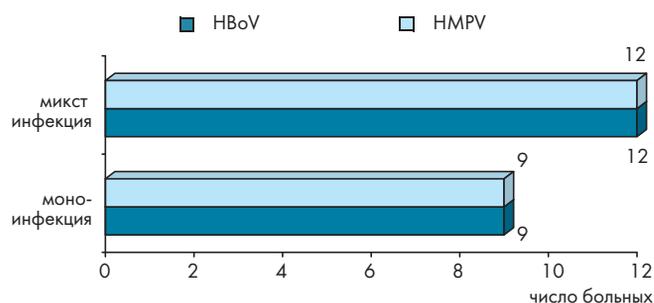


Рисунок 1. Варианты ОРВИ бокавирусной и метапневмовирусной этиологии, по данным МДГКБ и ИКБ №1 (n = 42)

Таблица 3. Распределение больных с выделенными моно- и микст-метапневмовирусной и бокавирусной инфекциями по группам терапии

КАГОЦЕЛ (n = 18)				ПЛАЦЕБО (n = 24)			
HMPV (n = 8)		HBoV (n = 10)		HMPV (n = 13)		HBoV (n = 11)	
Моно (n = 3)	Микст (n = 5)	Моно (n = 4)	Микст (n = 6)	Моно (n = 6)	Микст (n = 7)	Моно (n = 5)	Микст (n = 6)

бо на течение этих заболеваний не представляется возможным (табл. 3).

Сопоставляя данные длительности течения основных симптомов заболевания в группе детей с гриппом и ОРВИ, которые получали Кагоцел® (n = 60), с данными группы детей, принимавших плацебо (n = 60), следует отметить, что у детей, получавших Кагоцел®, независимо от этиологии выделенных вирусов, достоверно быстрее купировались лихорадка и признаки интоксикации, сокращалась длительность катарального и воспалительного синдромов со стороны верхних и нижних дыхательных путей по сравнению с группой плацебо. У пациентов, получавших препарат Кагоцел®, продолжительность кашля и гиперемии ротоглотки была существенно короче, чем в группе сравнения [25–26]. Кагоцел® оказывал положительное влияние на сроки купирования синдрома крупа. Признаки стеноза гортани 1 степени достоверно быстрее ликвидировались у больных испытываемой группы по сравнению с пациентами группы сравнения [25–26]. Препарат хорошо переносился детьми, не было зарегистрировано побочных эффектов у детей. Применение Кагоцела® вне зависимости от этиологии заболевания сокращает сроки пребывания в стационаре. Препарат рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения указанных вирусных инфекций.

Таким образом, врачу педиатру надо помнить, что в структуре ОРВИ у детей в возрасте 2–6 лет кроме часто встречающихся вирусов гриппа, аденовирусов, риновирусов, высока роль метапневмовирусной и бокавирусной инфекций. Большой интерес представляет собой возможность продолжения изучения этих инфекций: зависимость выявления их циркуляции от времени года, выделение более четких диагностических симптомов для врачей клиницистов,

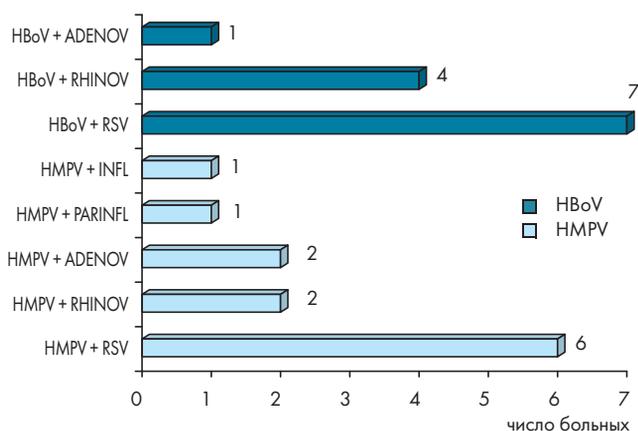


Рисунок 2. Сочетание респираторных вирусов у больных с микст бокавирусной и метапневмовирусной инфекциями (n = 24)

изучение влияния терапии разными противовирусными препаратами на течение заболевания и многое другое.

Литература /References:

1. Van den Hoogen B.G., de Jong J.C., Groen J. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // *Nat. Med.* — 2001. — 7 : 719–724.
2. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses // *Clin Infect Dis.* — 2004. — 38 : 983–990.
3. Vicente D., Montes M., Cilla G. et al. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — 15: e111–e113.
4. Bastien N., Liu L., Ward D. et al. Genetic variability of the G glycoprotein gene of human metapneumovirus // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — V. 42. — P. 3532–37.
5. Wilkesmann A., Schildgen O., Eis-Hubinger A.M. et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections // *Eur J. Pediatr.* — 2006. — V. 165 (7). — P. 467–75.
6. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F., Tollefson S.J., House F.S. The role of HMPV in upper respiratory tract infection in children: a 20 year experience // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 193 (3). — P. 387–95.
7. Jartti T., van den Hoogen B.G., Garofalo R.P. et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children // *Lancet.* — 2002. — 360 : 1393–1394.
8. David P., Hirschwerk D., Goldberg S., Ginocchio C. Acute Pericarditis Caused by Human Metapneumovirus // *Infectious Diseases in Clinical Practice.* — 2009. — 17 (4) : 283–285.
9. Schildgen O., Glatzel T., Geikowski T. et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient // *Emerg Infect Dis.* — 2005. — 11 (3) : 467–470.
10. Leung J., Esper F., Weibel C., Kahn J.S. Seroepidemiology of human metapneumovirus (hMPV) on the basis of a novel enzyme-linked immunosorbent assay utilizing hMPV fusion protein expressed in recombinant vesicular stomatitis virus // *J. Clin. Microbiol.* — 2005. — 43 : 1213–1219.
11. Vargas S.O., Kozakewich H.P., Perez-Atayde A.R., McAdam A.J. Pathology of human metapneumovirus infection: insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2004. — V. 7. — P. 478–486.
12. Liu Y., Haas D.L., Poore S., Isakovic S., Gahan M., Mahalingam S., Fu Z.F., Tripp R.A. Human metapneumovirus establishes persistent infection in the lungs of mice and is reactivated by glucocorticoid treatment // *J. Virol.* — 2009. — V. 83 (13). — P. 6837–48.
13. Guerrero-Plata A., Kolli D., Hong C., Casola A., Garofalo R.P. Subversion of pulmonary dendritic cell function by paramyxovirus infections // *J. Immunol.* — 2009. — V. 182 (5). — P. 3072–83.
14. Crowe J.E., Jr. *Human Metapneumovirus*. In Nelson Textbook of Pediatrics. By Robert M. Kliegman, Bonita M.D. Stanton, Joseph St. Geme, Nina Schor, Richard E. Behrman. 19th ed., Saunders, Elsevier Inc. — 2011. — Chapter 253.
15. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2005. — 102 : 12891–12896.
16. Lusebrink J., Wittleben F., Schildgen V., Schildgen O. Human Bocavirus — Insights into a Newly Identified Respiratory // *Viruses.* — 2009. — 1 : 3–12.

17. Швец Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. к. м. н. — Москва, 2009.
Shvets E.Yu. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i diagnostika bokavirusnoy infektsii u detey* [Clinical and epidemiological features and diagnosis of infection in children bokavirusnoy]: Avtoref. diss. k. m. n. — Moskva, 2009. (In Russ.)
18. Lau S.K., Yip C.C., Que T.L. et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong // *Infect. Dis.* — 2007. — V. 196. — № 7. — P. — 986—993.
19. Lee J.I., Chung J.Y., Han T.H. et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis // *J. Infect. Dis.* — 2007. — V. 196. — № 7. — P. — 994—997.
20. Kozulina I.S., Isaeva E.I., Samsygina G.A. Human Metapneumovirus and Human Bocavirus in hospitalized Russian children with acute respiratory infection. 4th EuroPaediatrics 2009. — Abstract: R279.
21. Chung J.Y., Han T.H., Kim J.S. et al. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis // *J. Clin. Virol.* — 2008. — 43 (2) : 223—5.
22. Tozer S.J., Lambert S.B., Whiley D.M. et al. Detection of human bocavirus in respiratory, fecal, and blood samples by real-time PCR // *J. Med. Virol.* — 2009. — 81 (3) : 488—93.
23. Вартамян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В. и др. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста // *Детские инфекции.* — № 3. — 2010. — С.10—14.
- Vartanyan R.V., Shvetsova Yu.V., Bunin S.V. i dr. [Bokavirusnaya infection in infants] // *Detskie Infektsii.* — № 3. — 2010. — С. 10—14. (In Russ.)
24. Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей // *Детские инфекции.* — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 35—40.
Osidak L.V., Golovacheva E.G. [Drugs interferon and its inducers with influenza and acute respiratory infections in children] // *Detskie Infektsii.* — 2010. — Т. 9. — № 1. — С. 35—40. (In Russ.)
25. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Детские инфекции.* — 2011 (1). — 36—41.
Vartanyan R.V., Sergeeva E.M., Cheshik S.G. [Assessment of therapeutic efficacy Kagotsel in infants and preschool children with acute respiratory viral infections] // *Detskie Infektsii.* — 2011 (1). — 36—41. (In Russ.)
26. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // *Педиатрическая фармакология.* — 2012. — 1 (9). — 81—89.
Harlamova F.S., Uchaykin V.F., Kladova O.V., Sergeeva E.M., Nesterenko V.G. [Clinical and prophylactic efficacy of interferon inducator with SARS in children of preschool age] // *Pediatricheskaya Farmakologiya.* — 2012. — 1 (9). — 81—89. (In Russ.)

Клиническая характеристика инвазивных пневмококковых заболеваний у детей в Узбекистане

Т. А. ДАМИНОВ, Л. Н. ТУЙЧИЕВ, Н. У. ТАДЖИЕВА, Г. К. АБДУХАЛИЛОВА

НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

С января 2008 г. по декабрь 2013 года проводилось исследование больных детей в возрасте от 3 мес. до 14 лет с гнойным менингитом ($n = 210$) и пневмонией ($n = 265$), госпитализированных в специализированные стационары г. Ташкента. Материалом для исследования являлись кровь, ликвор, плевральная жидкость. От 210 больных детей гнойными менингитами выделены 98 (46,6%) культур *S. pneumoniae*, от 265 больных пневмонией выделено 37 (13,9%) культур *S. pneumoniae* (из крови 33 штамма, плевральной жидкости 4 штамма). Установлено, что сохраняется высокая чувствительность 94,8% изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину. Рекомендуется рациональное использование макролидов при лечении инвазивных пневмококковых заболеваний у детей, учитывая распространение штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к препаратам этих групп. Выявленные серотипы пневмококков входят в состав современных пневмококковых вакцин, что вполне обосновывает необходимость внедрения в календарь профилактических прививок Республики Узбекистан вакцинацию детей против пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: инвазивные пневмококковые заболевания, пневмококк, серотипы, антибиоткорезистентность, дети

Clinical Profile of Invasive Pneumococcal Diseases at Children in Uzbekistan

T. A. Daminov, L. N. Tuychiev, N. U. Tadjieva, G. K. Abdukhalilova

Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases MoH RUz, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

From January 2008 to December 2013, a study was conducted of children patients (between the ages of 3 months to 14 years) with purulent meningitis ($n = 210$) and pneumonia ($n = 265$) admitted to specialized hospitals of Tashkent city. The material for the study were the blood, cerebrospinal fluid, pleural fluid. Of the 210 patients with purulent meningitis 98 (46.6%) cultures of *S. pneumoniae* were isolated, of 265 patients with pneumonia 37 (13.9%) cultures of *S. pneumoniae* were isolated (33 strains from the blood, 4 strains from pleural fluids). It has been found that there is a high sensitivity of the isolates of *S. pneumoniae* (94.8%) to penicillin. It is recommended to rationally use macrolides in the treatment of invasive pneumococcal diseases in children, given the spread of strains of *S. pneumoniae*, resistant to the drugs of these group. Identified pneumococcal serotypes are included in the pneumococcal vaccines, which quite justifies the need to introduce preventive vaccination in the schedule of vaccination of children against pneumococcal diseases in the Republic of Uzbekistan.

Keywords: invasive pneumococcal diseases, pneumococci, serotypes, antibacterial susceptibility, children

Контактная информация: Таджиева Нигора Убайдуллаевна — к. м. н., доцент, с. н. с. НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний; (+99891)165-49-43; nigora1973@list.ru
Tadjieva Nigora Ubaydullaevna — PhD, Senior scientist, Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases; (+99891)165-49-43; nigora1973@list.ru

УДК 616.94-022

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*, пневмококк) является одним из частых возбудителей внебольничной пневмонии, менингитов, бактериемии и острого

среднего отита у детей и взрослых. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодно регистрируется около 155 млн случаев внебольничной пневмонии и примерно 1,4 млн

смертельных исходов у детей в возрасте до пяти лет — 18% всех случаев смерти детей этого возраста [1–3]. Заболевания, вызываемые *S. pneumoniae*, по критерию тяжести течения подразделяют на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным пневмококковым инфекциям относят бактериемию, менингит, пневмонию и другие патологические состояния, при которых возбудитель выделяется из обычно стерильных органов и тканей (кровь, цереброспинальная жидкость, реже — синовиальная, плевральная или перикардиальная жидкость) [4, 5].

«Золотым стандартом» диагностики инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) является выделение пневмококка из стерильных жидкостей организма (спинномозговая жидкость, кровь, плевральная жидкость) бактериологическим методом [1, 3, 6, 7].

В последние годы, в связи с разработкой современных пневмококковых вакцин и внедрением их в различных странах мира, высокую актуальность и практический интерес представляют вопросы особенности клинического течения инвазивных форм пневмококковых заболеваний, эпидемиологии и динамика формирования устойчивости к антибактериальным химиопрепаратам штаммов *S. pneumoniae*, а также выявляемость резистентных штаммов пневмококка с учетом региональных особенностей [5].

Цель исследования заключалась в анализе клинического течения, изучении чувствительности к антибиотикам серотипов выделенных изолятов *S. pneumoniae* от больных детей с инвазивными формами пневмококковых инфекций.

Материалы и методы исследования

С января 2008 г. по декабрь 2013 года проводилось исследование больных детей в возрасте от 3 мес. до 14 лет с гнойным менингитом ($n = 210$) и пневмонией ($n = 265$), госпитализированных в специализированные стационары г. Ташкента. Материалом для исследования являлись кровь, ликвор, плевральная жидкость. Исследование проводилось в специализированных микробиологических лабораториях городской клинической инфекционной больницы № 1 г. Ташкента и НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз, имеющих специально обученный медицинский персонал.

Для изучения клинических особенностей пневмококкового менингита и пневмококковой пневмонии анализировались собранные данные о больном: учитывались возраст, пол, дата поступления, дата выписки, продолжительность лечения, место проживания, характерные клинические признаки и исход болезни. Анализировались анамнестические данные, клинические и лабораторные показатели, характеризующие основные клинические симптомы заболевания, анализ ликвора, гемограммы, уровень С-реактивного белка, рентгенограммы органов грудной клетки.

Бактериологический посев материалов (ликвора, крови и плевральной жидкости), полученных от больных, проводился на чашки с шоколадным и кровяным агаром (HiMedia, India), предварительно достав из холодильника и прогревая в термостате при 37 °C не менее 30 мин. [8, 9].

В бактериологической лаборатории посева инкубировали при 37 °C в течение 24–48 часов в атмосфере, содержащей 5% CO₂. При наличии роста на плотных пи-

тательных средах проводили визуальную оценку выросших колоний, готовили мазок по Граму, определяли оксидазу, каталазу и в зависимости от полученного результата проводили дальнейшую идентификацию возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам. Идентификацию пневмококков выполняли по следующим тестам: обнаружение в материале диплококков, окруженных капсулой; рост на средах, содержащих кровь с образованием альфа-гемолиза; характерная морфология культурального мазка по Граму; положительная проба с оптохином; чувствительность к желчным кислотам (дезоксихолатная проба или тест на растворимость в желчи) [9, 10].

Чувствительность штаммов к антибиотикам изучалась методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона (HiMedia, India) к следующим препаратам: пенициллину, ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, хлорамфениколу, ванкомицину, эритромицину, триметоприм-сульфаметоксазолу, рифампицину, ципрофлоксацину [9, 10]. В основу протокола исследований и интерпретации результатов положены рекомендации и критерии Института Клинических и Лабораторных Стандартов (CLSI) [9, 10]. К группе резистентных возбудителей относились как резистентные, так и умеренно-резистентные штаммы. Контроль качества определения чувствительности проводился с использованием штаммов *S. pneumoniae* ATCC 49619 [9, 10].

Определение серогрупп штаммов *S. pneumoniae* проводили с помощью 14 пуловых и 21 групповых диагностических сывороток Pneumotest-Latex (Statens Serum Institute, Дания, www.ssi.dk).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи методов описательной статистики с использованием программ «Microsoft Excel», выполненных на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение

От 210 больных детей гнойными менингитами выделены 98 (46,6%) культур *S. pneumoniae*, от 265 больных пневмонией выделено 37 (13,9%) культур *S. pneumoniae* (из крови 33 штамма, плевральной жидкости 4 штамма). Ни один из пациентов не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

Клинические особенности пневмококковой пневмонии. В исследованной группе больных с пневмококковой пневмонией ($n = 37$) заболеваемость чаще отмечалась в возрасте от 1 года до 3 лет (42,8%), что совпадало с началом посещения ребенком детского дошкольного учреждения. Количество детей, посещающих детские сады и школы, составило 63,7%.

Клинические симптомы пневмококковой пневмонии характеризовались проявлениями синдрома токсикоза, дыхательной недостаточности, локальными физикальными данными, инфильтративными изменениями на рентгенограмме и КТ.

Среди обследованных детей среднетяжелая форма отмечалась у 17 (45,9%) больных, тяжелая у 20 (54,1%) детей. Тяжесть течения была обусловлена различными токсическими проявлениями (кардиореспираторный, гипертермический, абдоминальный синдромы). У 10-ти

(27,0%) детей отмечалась неосложненная форма пневмонии и у 27 (73,0%) больных осложненная форма пневмонии. Осложнения характеризовались проявлениями дыхательной недостаточности, токсикозом и у 6-ти больных диагностирована бактериальная деструкция легких, плеврит.

Исследования гемограммы показали, что анемию имели 24 ребенка (64,8%). Лейкоцитоз отмечен у 23 детей (62,2%), гиперлейкоцитоз зарегистрирован у больных с плевритом. Лейкопения зарегистрирована у 11 детей (29,7%). Уровень С-реактивного белка более 10 мг/л отмечался у 43,7% больных.

Всем больным проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки. По клинко-диагностическим показаниям 6-ти больным сделана КТ легких. Объем поражения легочной ткани на рентгенограммах превалировал у пациентов с долевым (лобарным) процессом (19/51,3%), очаговые процессы отмечены в 6 случаях наблюдений (16,3%), в данной группе находились преимущественно пациенты до трех лет; сегментарные процессы у 12 (32,4%). У шести больных диагностирована бактериальная деструкция легких (БДЛ), плеврит.

Пневмококковый менингит. Повозрастной анализ больных с пневмококковыми менингитами (n = 98) показал, что дети в возрасте от 6-ти мес. до 1 года составили 1,8%, от 1 года до 5 лет — 29,7%, от 5 до 14 лет — 68,5%. У 57,2% больных выявлены заболевания, послужившие первичным очагом пневмококковой инфекции. Так, пневмония отмечалась у 35,1%, сепсис (1,8%), средний отит (12,0%), синусит (8,3%). Доля пациентов, имеющих неблагоприятный анамнез (черепно-мозговые травмы, многочисленные респираторные заболевания, перенесенный ранее менингит), составила 24,3%.

Клиника пневмококкового менингита характеризовалась тяжелым течением: у 83,3% детей менингит протекал в тяжелой и у 16,7% — в крайне тяжелой форме. В 76,3% случаях начало было острое, с повышения температуры тела, сильных головных болей, рвоты и резкой слабости на фоне ОРВИ (83,2%). Тяжесть была обусловлена выраженным синдромом интоксикации (гипертермия — 100%, многократная рвота — 76,1%, сыпь — 2,7%), неврологической симптоматикой (менингеальные симптомы — 100%, патологические рефлексы — 34,5%, очаговая неврологическая симптоматика — 34,5%, судорожный синдром — 36,3%).

Осложнения, которые наблюдались у больных, были представлены в большинстве случаев (72,2%) отеком головного мозга и инфекционно-токсическим шоком. Менингоэнцефалит выявлен у 29,6% больных и преобладал у детей в возрасте до 5 лет. Заболевание отличалось значительной тяжестью — выраженным менингеальным синдромом, стволовой и очаговой симптоматикой, поражением II, VI, VII, XII пар черепно-мозговых нервов, судорожным синдромом.

Известно, что важным фактором развития пневмококкового менингита является присутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, наличие ликвореи [13]. Из числа наблюдаемых нами больных, лишь у одного больного отмечался рецидивирующий пневмококковый менингит,

Таблица 1. Серотипы штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из крови, ликвора и плевральной жидкости (n = 83)

Серотип	n (%)	Включен в состав ПКВ-13*
1	27 (32,5)	Да
5	11 (13,3)	Да
6A/B	21 (25,3)	Да
17F	6 (7,2)	Нет
19F	2 (2,4)	Нет
NT	16 (19,3)	Нет
Всего	83 (100,0)	

* — 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина — ПКВ

который был связан с посттравматической ликвореей. В анамнезе данного больного в течение 5 лет ежегодно, порой дважды в год, отмечались случаи гнойных менингитов, пневмококковой этиологии, обусловленные проникновением возбудителя из верхних дыхательных путей в субарахноидальное пространство.

Исходы пневмококкового менингита зависели от возраста больных и от своевременно начатого лечения, так 74 (75,5%) больных были выписаны с выздоровлением, гипертензионно-гидроцефальный синдром отмечался в основном у детей в возрасте до 5 лет (3/3,1%), лобно-мозжечковая атаксия у 2-х (2,1%), астеноневрологический синдром у 12 (12,2%), симптоматическая эпилепсия у 2-х (2,0%), нейросенсорная тугоухость у 4-х (4,1%), летальный исход наблюдался в одном случае.

В этиотропной терапии пневмококкового менингита и пневмонии важнейшее значение имеет антибактериальная терапия. Препаратами выбора были пенициллин, цефотаксим, цефтриаксон, препаратами резерва — ванкомицин, рифампицин [11, 12]. Ограничиться одним курсом монотерапии удалось в 31,7% случаев, двумя — в 50,5% случаев, в остальных 17,8% случаев больным проведен повторный курс со сменой антибиотиков.

Бактериологическое исследование ликвора позволило выделить 98 штаммов *S. pneumoniae*, крови — 33 штамма *S. pneumoniae* и плевральной жидкости — 4 штамма *S. pneumoniae*.

Серотипирование удалось провести 83 штаммам пневмококков и определить следующие серотипы: 1, 5, 6A, 6B, 17F, 19F, NT (табл. 1). Доля нетипируемых штаммов составила 19,3%.

При сопоставлении серотипов, входящих в состав 13-валентной вакцины (ПКВ-13), с серотипами *S. pneumoniae*, выделенными у пациентов, оказалось, что конъюгированные вакцины включают около 71,1% выделенных пневмококков.

Выявленные серотипы штаммов пневмококка входят в состав современных пневмококковых вакцин, что вполне обосновывает необходимость внедрения в календарь профилактических прививок Республики Узбекистан вакцинацию детей против пневмококковой инфекции.

Таблица 2. Антибиотикочувствительность штаммов *S. pneumoniae* к различным антимикробным препаратам (n = 135)

Антибиотик	МПК, мг/мл			Кол-во штаммов					
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀₋₉₀	Ч		УР		Р	
				n	%	n	%	n	%
Пенициллин	0,002	4	0,5–4	128	94,8	4	3,0	3	2,2
Ампициллин	0,002	4	0,5–4	110	81,5	19	14,1	6	4,4
Амоксициллин /клавуланат	0,003	8	0,125–8	135	100	0	0	0	0
Цефотаксим	0,080	2	0,5–2	130	96,3	3	2,2	1	0,7
Эритромицин	0,032	128	0,125–128	86	63,8	0	0	49	36,2
Ципрофлоксацин	0,008	64	8–64	112	83,0	5	3,7	18	13,3
Хлорамфеникол	0,125	32	0,125–32	111	82,2	24	17,8	0	0
Рифампицин	0,012	16	0,125–16	135	100	0	0	0	0
Триметоприм-сульфаметоксазол	0,064	128	0,064–128	56	41,5	7	5,2	72	53,3
Ванкомицин	< 1	< 1	< 1	135	100	0	0	0	0

Данные чувствительности выделенных штаммов *S. pneumoniae* к современным антимикробным препаратам показали, что сохраняется чувствительность (> 90%) штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину, цефотаксиму (минимальная подавляющая концентрация, МПК < 2мкг/мл). Культура пневмококка с повышенной устойчивостью к пенициллину в диапазоне $0,5 < \text{МПК} < 1$ мкг/мл принадлежащая серотипу 6А, не показала устойчивость к цефотаксиму, но оказалась устойчива к ко-тримаксозолу, ампициллину и эритромицину. Все (100%) выделенные штаммы пневмококка оказались высоко чувствительными к ванкомицину (МПК > 1 мкг/мл). Анализ особенностей формирования устойчивости пневмококков к антибиотикам, показал, что среди выделенных нами пневмококков значительную часть составляли штаммы, устойчивые к триметоприм-сульфаметоксазолу (53,3%), эритромицину (36,2%). Устойчивость пневмококков по отношению к ципрофлоксацину составила 13,3%, к ампициллину составила 4,4% (умеренная устойчивость 14,1%). В целом полученные данные позволяют предположить, что в популяции штаммов *S. pneumoniae*, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания, развиваются процессы формирования резистентности к препаратам ряда макролидов, ампициллину и фторхинолонов (табл. 2).

Таким образом, несмотря на современные данные о повышении устойчивости пневмококков к пенициллину, наши результаты показали высокую чувствительность к пенициллину (у 94,8% изолятов МПК \leq 2мг/л). Следует отметить, что важной в эпидемиологическом отношении проблемой является появление изолятов, устойчивых к макролидам, фторхинолонам и ампициллину при преобладании штаммов, устойчивых к эритромицину и триметоприм-сульфаметоксазолу. Кроме этого, регистрируется значительный удельный вес нетипируемых штаммов, что требует дальнейшего эпидемиологического мониторинга данной инфекции, в том числе и с применением молекулярно-биологических методов.

Однако, наши данные не могут дать полную информацию о распространенности инвазивных пневмококковых заболеваний по республике. Так как, во-первых, исследо-

вание не охватывало все детские лечебные учреждения республики (неврологические отделения детских больниц, центры неотложной помощи), куда также поступают дети с менингеальными симптомами, но лабораторно-диагностические исследования ликвора по этиологической идентификации возбудителя не проводятся. Во-вторых, прием антибиотиков на догоспитальном этапе и задержка доставки биоматериала в баклабораторию заметно снижает результативность культурального исследования. К сожалению, в ежедневной практике этиология пневмонии часто остается не установленной, что затрудняет проведение этиотропной терапии и обуславливает неблагоприятные исходы заболевания.

По литературным данным [1, 5, 13], этиологическая гиподиагностика пневмонии связана с низким уровнем бактериологических и серологических исследований или с их проведением на фоне начавшейся антибиотикотерапии, при этом пневмококк из доступных для исследования секретов исчезает, а возможность высева условно-патогенной флоры существенно возрастает [1]. В последние годы применяются различные методы идентификации *S. pneumoniae* у больных с внебольничной пневмонией. «Золотым стандартом» в постановке диагноза остается выделение *S. pneumoniae* из крови или плевральной жидкости бактериологическим методом, однако положительный результат при этом достигается лишь в 15–30% случаях. Исследование мокроты является низко специфичным с учетом того, что не всегда микрофлора ротовой полости соответствует микрофлоре нижних дыхательных путей. Низкая чувствительность этих методов объясняется тем, что около 30% больных с внебольничной пневмонией начинают антибактериальную терапию до постановки диагноза. Инвазивные пробы, такие как бронхоальвеолярный лаваж, бронхоскопия позволяют получить пробы для точной постановки диагноза. Однако, инвазивные методы не могут быть использованы рутинно, в силу высокого риска присоединения различных осложнений [13]. В связи с этим выявленные нами основные клинические симптомы, характерные для пневмококковых пневмоний и менингитов у детей, помогут повысить знание о выраженности специ-

фических клинических проявлений инвазивных пневмококковых заболеваний у детей в ранние сроки болезни.

Несмотря на длительность и трудоемкость культурального метода диагностики пневмококковых заболеваний, данный метод остается основным методом диагностики при всех инвазивных бактериальных инфекциях [5, 6]. В то же время применение в последние годы современных тестов, таких как, реакция латекс-агглютинации, Binax-Now тест и ПЦР позволяют идентифицировать *S. pneumoniae* на раннем этапе и поставить правильный диагноз [14].

Известно, что в странах Европы, США и России ведется мониторинг за антибиотикорезистентностью *S. pneumoniae* к широко используемым антибиотикам [5, 6]. Анализ чувствительности к антимикробным препаратам 135 выделенных штаммов *S. pneumoniae*, показал, что чувствительность к пенициллину выявлена в 94,8% случаев. Тревогу вызывает умеренная чувствительность 2,2% пневмококковых изолятов к цефалоспорином III поколения (цефотаксим), так как рост устойчивости приведет к тому, что лечение инвазивных пневмококковых заболеваний цефалоспорином III поколения в ближайшие годы будет невозможным, а альтернативные антимикробные препараты, такие как ванкомицин, являются дорогими и не доступны для многих больных.

Определение серотипов имеет огромное значение в эпидемиологическом надзоре за пневмококковыми инфекциями. При сопоставлении серотипов, входящих в состав 13-валентной вакцины (ПКВ-13), с серотипами *S. pneumoniae*, выделенными у обследованных детей, конъюгированные вакцины включают 71,1% выделенных пневмококков. Однако, в связи с малой выборкой штаммов для достоверных статистических данных необходимо проведение дополнительных исследований.

Таким образом, учитывая тяжесть течения инвазивных пневмококковых заболеваний у детей, высокие показатели осложнений, возможной летальности и преимущественное поражение детей младшего возраста, следует активно развивать лабораторную диагностическую службу лечебных учреждений, улучшить материально-техническую базу лабораторий, активно использовать современные методы диагностики (латекс-агглютинацию, полимеразно-цепную реакцию), что даст возможность определять этиологию бактериальных инфекций и проводить качественный и достоверный учет. Пневмококковые инфекции, несмотря на неэпидемический характер распространения, имеют эпидемиологические особенности, позволяющие выработать эффективную систему профилактики.

Выводы

1. В нашем исследовании пневмококковые менингиты чаще встречались у детей в возрасте старше 5 лет (68,5%). Клиника пневмококкового менингита характеризуется крайне тяжелым течением, с отеком головного мозга, инфекционно-токсическим шоком и остается одной из основных инфекционных патологий детского возраста с отягощающими последствиями и исходами.

2. При пневмококковой пневмонии характерным клинико-лабораторным признаком является долевой (или лобарный) процесс, с частым правосторонним поражением

легких с развитием бактериальной деструкции легких и гнойным плевритом (6/16,2%), повышение уровня лейкоцитов (62,2%), С-реактивного белка (43,7%).

3. Сохраняется высокая чувствительность 94,8% изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину. Отмечается формирование устойчивости к триметоприм-сульфаметоксазолу в 53,3% случаях. Рекомендуется рациональное использование макролидов при лечении инвазивных пневмококковых заболеваний у детей, учитывая распространение штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к препаратам этих групп.

4. Выявленные серотипы пневмококков входят в состав современных пневмококковых вакцин, что вполне обосновывает необходимость внедрения в календарь профилактических прививок Республики Узбекистан вакцинацию детей против пневмококковой инфекции.

5. Для оценки реальной доли пневмококковой инфекции в нашем регионе требуется расширить исследования с охватом пациентов лечебных учреждений экстренной медицинской помощи детям и неврологических отделений.

6. С целью снижения полипрогмазии и неправильного применения антибактериальной терапии требуется повышение осведомленности медицинского персонала о состоянии резистентности пневмококков к АМП.

7. Необходимо укрепление эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями, слежение за уровнями заболеваемости и носительства, организация иммунологического контроля напряженности иммунитета, слежение за циркуляцией серотипов пневмококковых инфекций, а также разъяснительная работа среди населения о безопасности и эффективности пневмококковых вакцин.

Литература / References:

1. Зайцева О.В. Современные подходы к диагностике и лечебной тактике при лобарной пневмонии и ее осложнениях у детей и подростков // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 4. — С. 49–54. Zaytseva O.V. Sovremennye podhodi k diagnostike i lechebnoy taktike pri lobarnoy pneumonii i yeyo oslojneniyah u detey i podrostkov // *Pediatriya*. — 2012. — Т. 91. — № 4. — С. 49–54. (In Russ.)
2. Королева И.С. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом / Королева И.С., Белошицкий Г.В., Миронов К.О. // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 13–20. Koroleva I.S. Serotipovaya harakteristika pnevmokokkov, videlenih ot bolnih pnevmokokkovim meningitom / Koroleva I.S., Belochitskiy G.V., Mironov K.O. // *Voprosi Sovremennoy Pediatrii*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 13–20. (In Russ.)
3. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленская мед академия. — 2005. — 128 с. Kozlov R.S. *Pnevmokokki: proshloe, nastoyzcheye i buducheye*. [Pneumococci: Past, Present and Future]. Smolenskaya med akademiya. — 2005. — 128 s. (In Russ.)
4. Williams E.J., Thorson S., Maskey M. et al. Hospital Based Surveillance of Invasive Pneumococcal diseases among young Children in Urban Nepal. — S. 114–122. — CID 2009 : 48 (Suppl 2).
5. Yoshioka C.R., Martinez M.B., Brandileone M.C. et al. (2011). Analysis of invasive pneumonia-causing strains of Streptococcus pneumoniae: serotypes and antimicrobial susceptibility // *J. Pediatr*. — 87 (1) : 70–75.
6. Shah A.S., Deloria K.M., Sharma P.R. et al. Invasive Pneumococcal Disease in Kanti Children Hospital, Nepal as observed by South Asian Pneumococcal alliance Network // *Clinical Infectious Diseases*. — 2009 : 48 (Suppl 2). — S. 123–128.

7. Van der Poll T., Opal S.M. (2009). Pathogenesis, treatment and prevention of pneumococcal pneumonia // *Lancet*. — 374 (9700) : 1543—1556.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам. МУК 4.2. 1890—04. — РФ. — 2004. *Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antibakterialnyim sredstvam*. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents.] МУК 4.2. 1890—04. — RF. — 2004. (In Russ.)
9. Performans Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard — Eleventh Edition. — M02-A11. — V. 32. — № 1. — CLSI. — January. — 2012.
10. Performans Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twenty-Second Informational Supplement. — M100-S22. — V. 32. — № 3. — CLSI. — January. — 2012.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. (2000). Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis // *Pediatrics*. — 106 : 362—366.
12. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. (1997). Therapy for children with invasive pneumococcal infections // *Pediatrics*. — 99 : 289—299 (Reaffirmed January 2004).
13. Naheed A., Saha S.K., Breiman R.F. et. al. Multi Hospital Surveillance of Pneumonia Burden among Children < 5 years Hospitalized for Pneumonia in Bangladesh // *Clinical Infectious Disease*. — 2009 : 48 (Suppl 2). — S. 82—89.
14. Moisi J.C., Saha S.K., Falade A.G., Lafourcade B.M.N. et.al. Enhanced diagnosis of Pneumococcal Meningitis with Use of the Binax NOW Immunochromatographic Test of Streptococcus pneumoniae antigen: A Multisite Study // *Clinical Infectious Disease*. — 2009 : 48 (Suppl 2). — S. 49—56.

Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей

Г. В. ВОЛЫНЕЦ¹, Д. Л. БЕЛЯЕВ², Ф. П. ФИЛАТОВ³, Т. А. СКВОРЦОВА¹, А. С. ПОТАПОВ¹,
Н. Н. ЕВЛЮХИНА¹, М. М. ВЕНЕДИКТОВА¹, М. А. ВАРИЧКИНА¹

¹ФГБНУ Научный центр здоровья детей,

²ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи,

³ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, Москва

Обследовано 43 ребенка с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Активность ВЗК, кроме клинико-эндоскопических проявлений заболевания, оценивалась по показателям общего белка, γ -глобулинов, иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови. Всем детям проведено серологическое исследование крови методом ИФА на антитела к вирусам простого герпеса 1—2 типов (HSV1—2), Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусу (CMV), герпеса зостер (VZV). Всем пациентам проводилось определение специфических ДНК HSV1—2, вируса герпеса 6 типа (HHV6), CMV и EBV в клетках крови и/или биоптатах кишечника методом ПЦР. 25 детям проведено определение показателей системы интерферонов (IFN).

Установлен дисбаланс системы IFN, характеризующийся повышением уровня сывороточного IFN и снижением индуцированного синтеза клетками крови IFN α и IFN γ . Активные герпесвирусные инфекции у детей с ВЗК встречались в 88,4% случаев. В 30,2% случаев определялись моногерпесвирусные инфекции, в 58,1% случаев — активные микстгерпесвирусные инфекции. Лабораторные показатели активности при ВЗК были значительно выше у детей с активными герпесвирусными инфекциями, что свидетельствует о негативном влиянии хронических активных герпесвирусных инфекций на течение ВЗК у детей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, система интерферонов, герпесвирусные инфекции, дети

Inflammatory Bowel Disease and Chronic Active Herpesvirus Infections in Children

G. V. Volynets¹, D. L. Belyaev², F. P. Filatov³, T. A. Skvortsova¹, A. S. Potapov¹,
N. N. Evlyukhina¹, M. M. Venediktova¹, M. A. Varichkina¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Center of Children's Health»,

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named honorary academician N. F. Gamalei»,

³Federal State Budgetary Institution «Research Center for Hematology» Minzdrav Russia

Examined 43 children with inflammatory bowel disease (IBD). IBD activity, except clinical and endoscopic manifestations of the disease was evaluated in terms of total protein, γ -globulin, immunoglobulin (Ig) G, A, M, fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMC), C-reactive protein (CRP), serum. All children performed a serological examination of blood by ELISA for antibodies to herpes simplex virus types 1—2 (HSV1—2), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes zoster virus (VZV). All patients underwent determination of specific DNA HSV1—2, herpes virus type 6 (HHV6), CMV and EBV in blood cells and/or intestinal biopsies using PCR. 25 children held definition of indicators of interferon (IFN).

Set imbalance of IFN, characterized by increased levels of serum IFN-induced synthesis and decreased blood cells IFN α and IFN γ . Active herpes virus infection in children with IBD occurred in 88.4% of cases. In 30.2% of cases were determined monogerpesvirusnye infection in 58.1% of cases — mikstgerpesvirusnye active infection. Laboratory indicators of activity in IBD were significantly higher in children with active herpes virus infection, indicating that the negative effects of chronic active herpesvirus infections on the course of IBD in children.

Keywords: inflammatory bowel disease, interferon system, herpesvirus infection, children

Контактная информация: Волынец Галина Васильевна — д.м.н., главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, строение 1; (499) 134-06-97; e-mail: volynec_g@mail.ru.

Galina Volynets, MD, Chief Scientific Officer gastroenterology department with hepatology group in Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Centre of Children Health»; 119991, Moscow, Russian Federation, Lomonosovsky prospekt, 2, b. 1; (499) 134-06-97, e-mail: volynec_g@mail.ru

УДК 616.9:578.825.11

Вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включающих болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), на современном этапе развития медицины остаются недостаточно изученными и представляют серьезную проблему для современной гастроэнтерологии. Известно о генетической предрасположенности и о роли аутоиммунных механизмов в развитии ВЗК [1, 2]. Триггерами, запускающими процесс аутоиммунного воспаления, могут выступать неправильное питание [3], стрессовые факторы [3], а также различные патогенные микроорганизмы [4]. В последние годы большое внимание уделяется влиянию герпесвирусных инфекций на течение ВЗК [5–7]. Значительное влияние на развитие ВЗК оказывают нарушения иммунной системы, которая обеспечивает защиту организма и участвует в процессе регенерации поврежденных тканей [8–10]. При БК и ЯК четко прослеживается неспособность иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишки, контролировать воспалительный процесс [11]. Различные антигены, в том числе вирусы, в избытке попадают в организм через желудочно-кишечный тракт. Имунокомпетентная (лимфоидная) ткань желудочно-кишечного тракта, представленная как организованными структурами (Пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины, лимфатические узлы), так и отдельными клеточными элементами, является важным органом иммунитета [12]. Одной из первых линий защиты против вирусов, действующую еще до того, как иммунные механизмы оказываются полностью мобилизованными, выполняют неспецифические факторы, к которым в первую очередь относится система интерферонов (IFN) [2, 13, 14]. IFN — это высокоактивные белки (гликопротеины), которые вырабатываются всеми клетками организма, но 99% всех ИНФ образуются клетками крови и костного мозга [14].

Интерфероны-альфа — (IFN α) образуются в основном в лейкоцитах и эпителиальных клетках, интерфероны-бета — IFN β — синтезируются в основном в фибробластах, а интерферон-гамма (IFN γ), или «иммунный», образуется преимущественно специфически стимулированными Т-лимфоцитами.

Взаимодействие ИНФ с клетками начинается со связывания интерферона со специфическими интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток. Установлено, что разные клетки чувствительны к интерферонам различных типов. IFN α и β на поверхности клеток имеют общий рецептор, IFN γ — отдельный. Попадая внутрь клетки, IFN активирует гены, кодирующие эффекторные белки, которые ответственны за противовирусный эффект [15].

IFN являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов [1]. Так, интерферон-альфа (IFN α) стимулирует функцию нормальных киллеров, обладающих неспецифической цитотоксичностью к зараженным вирусом клеткам.

Кроме этого, он стимулирует функции фагоцитоза и усиливает экспрессию HLA антигенов, чем способствует запуску специфических факторов защиты, в частности цитотоксических Т-лимфоцитов [12].

Эффективность защиты клетки зависит от концентрации интерферонов и множественности заражения — при высокой множественности защитное действие интерферонов преодолевается. При этом в организме могут быть созданы условия, при которых интерфероны защищают клетки от цитопатического действия вирусов, но не ликвидируют инфекцию полностью [16].

Многочисленные биологические эффекты интерферонов могут быть объединены в три группы: противовирусное действие, иммуномодуляция и антипролиферативные эффекты. Экспериментальные работы показали, что система IFN участвует в обеспечении постоянства внутренней среды организма — гомеостаза [14].

При обследовании здоровых людей в сыворотке крови определяются очень низкие количества циркулирующего IFN при высокой способности лейкоцитов продуцировать IFN *in vitro*. При патологических состояниях изменяется соотношение циркулирующего и индуцированного IFN, а также способность лейкоцитов периферической крови продуцировать IFN. Анализируя изменения в интерфероновом статусе на примере вирусных инфекций следует отметить, что состояние системы IFN изменяется в течение заболевания и отражает динамику развития иммунопатологического процесса. Острая вирусная инфекция сопровождается повышением содержания общего сывороточного IFN на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных типов IFN, что отражает нормальную реакцию организма на вирусную активность. В случае выраженной депрессии активности IFN — и иммунной систем (рецидив хронической инфекции, активная репродукция вируса) можно выявить углубление дисбаланса систем IFN: существенное снижение или повышение сывороточного IFN может сочетаться с резким понижением индуцированной продукции лейкоцитами IFN α и IFN γ до 5–10% от уровня нормы [4]. Таким образом, уровень сывороточного IFN, а также способность лейкоцитов синтезировать IFN α и IFN γ в ответ на вирус-индуктор отражают резервные возможности иммунной системы [13].

Цель работы: определить изменения в системе интерферонов и установить частоту встречаемости активных герпесвирусных инфекций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, выявить их влияние на активность заболевания.

Материалы и методы исследования

На базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН (директор — академик РАМН, профессор А. А. Баранов) было обследовано 43 ребенка с воспалительными заболеваниями ки-

щечника в возрасте от 1,5 до 18 лет (средний возраст $12,3 \pm 0,8$ лет). Среди них 22 пациента с болезнью Крона в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст $13,7 \pm 0,7$ лет) и 21 ребенок с язвенным колитом в возрасте от 1,5 до 17 лет (средний возраст $10,4 \pm 1,4$ лет). Диагностика ВЗК проводилась на основании клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических методов исследования.

Активность ВЗК, кроме клинико-эндоскопических проявлений заболевания, оценивалась по показателям общего белка, γ -глобулинов, иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови. В связи с разницей в различные возрастные периоды показателей уровня иммуноглобулинов G, A, M был произведен их пересчет в проценты от возрастной нормы, а показатели уровня СРБ — в проценты от максимально допустимой нормы.

Всем детям проведено серологическое исследование крови методом ИФА на антитела к вирусам простого герпеса 1—2 типов (HSV1—2), Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусу (CMV), герпеса зостер (VZV). Всем пациентам проводилось определение специфических ДНК HSV1—2, HHV6, CMV и EBV в клетках крови и/или биоптатах кишечника методом ПЦР. Исследование проводилось в лаборатории клинико-вирусологической диагностики гепатитов и СПИД ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России.

Хроническая активная EBV инфекция устанавливалась на основании выявления антинуклеарных антител к EBV (IgG-NA1-EBV) в количестве, превышающем допустимые показатели в 4 и более раз, а также наличия IgM-VCA-EBV и/или IgG-EA-EBV и определения ДНК EBV в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

Хроническая активная CMV инфекция устанавливалась на основании выявления специфических антител класса IgG в титре не менее 1 : 3200 (т. е. в 4 раза превышающем допустимую норму) и/или IgM и обнаружении ДНК CMV в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

Хроническая активная инфекция HSV1—2 устанавливалась на основании выявления специфических антител класса IgG в титре не менее 1 : 3200 (т. е. в 4 раза превышающем допустимую норму) и/или IgM-антител и обнаружении ДНК HSV1—2 в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

Активная инфекция HHV6 устанавливалась на основании выявления ДНК этого вируса в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

25 детям с воспалительными заболеваниями кишечника (13 детей с БК и 12 — с ЯК) проведено определение показателей системы интерферонов (IFN). Исследование проводилось в лаборатории интерферонов ФГБУ «Науч-

но-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи». Проводилось исследование уровня IFN в плазме крови и индуцированную продукцию клетками крови IFN α и IFN γ . Исследование проводили по методу Соловьева и Бектирова (1981 г.). Индуктор IFN α — вирус болезни Ньюкасла, а для индукции IFN γ использовали фитогемагглютинин Р (фирмы Difco, USA). Титрование IFN проводили на монослойной культуре диплоидных фибробластов эмбриона человека против вируса энцефаломиокардита мышей. За единицу активности интерферона принимали последнее его разведение, при котором наблюдается 50% защиты монослоя клеток от цитопатического действия вируса. Нормальными считались показатели сывороточного интерферона $1,25 \pm 0,25$ ед/мл с учетом всех интерферонположительных и интерферонотрицательных сывороток и для подгруппы интерферонположительных сывороток $4,0 \pm 2,2$ (от 0 до 4—6 ед/мл, при этом нулевые значения выявлены у 75%). Показатели индуцированного синтеза IFN α в группе условно здоровых составили $323,0 \pm 7,6$ ед/мл, а по IFN γ — $32,3 \pm 0,759$ ед/мл, полученные при исследовании крови условно здоровых лиц (контрольная группа $n = 80$).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических методов при помощи пакета прикладных программ «БИОСТАТИСТИКА», а также статистической программой для Windows (StatSoft Inc.). Анализ полученных данных включал расчет: при анализе количественных исследований — средней арифметической вариационного ряда (M) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по t -критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний уровень сывороточного IFN у детей с воспалительными заболеваниями кишечника был повышенным и составил $14,4 \pm 3,7$ ед/мл, что значительно ($p < 0,001$) превышало показатели в контрольной группе (табл. 1). Его повышение отмечалось у 17 из 25 обследованных детей (68,0%). При этом общий средний уровень сывороточного интерферона у детей с болезнью Крона был $9,2 \pm 2,8$ ед/мл, а у детей с язвенным колитом — $20,0 \pm 7,1$ ед/мл, что в обоих случаях достоверно превышало показатели в контрольной группе ($p < 0,001$). У 7 детей (28,0%) с воспалительными заболеваниями кишечника сывороточный IFN был повышен до 8 ед/мл, у 5 (20%) — до 16 ед/мл, у 3 (12,0%) — до 32 ед/мл, у 2 детей (8%) — до 64 ед/мл.

Средний уровень индуцированного синтеза IFN α у детей с воспалительными заболеваниями кишечника был значительно ниже ($p < 0,001$), чем у условно здоровых детей и составил $228,8 \pm 18,8$ ед/мл. У пациентов с БК уровень IFN α был $246,2 \pm 23,7$ ед/мл, а у пациентов с ЯК уровень IFN α был $210,0 \pm 30,6$ ед/мл, что с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) отличалось от пока-

Таблица 1. Показатели системы интерферонов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Формы заболеваний	IFN сывороточный общий (ед/мл)	IFN α (ед/мл)	IFN γ (ед/мл)
Условно здоровые дети (n = 80)	1,25 ± 0,25	323,0 ± 7,6	32,3 ± 0,759
Воспалительные заболевания кишечника (n = 25)	14,4 ± 3,7*	228,8 ± 18,8*	14,2 ± 1,6*
Болезнь Крона (n = 13)	9,2 ± 2,8*	246,2 ± 23,7*	15,7 ± 2,3*
Язвенный колит (n = 12)	20,0 ± 7,1*	210,0 ± 30,6*	12,5 ± 2,2*

* — $p < 0,001$ в сравнении с показателями условно здоровых лиц

зателей контрольной группы. Его снижение отмечалось у 13 из 25 обследованных детей (52,0%). При этом у 10 пациентов (40,0%) IFN α был снижен до 160 ед/мл, а у 3 (12,0%) — до 80 ед/мл.

Средний уровень индуцированного синтеза IFN γ у детей с воспалительными заболеваниями кишечника также был значительно ниже, чем у условно здоровых детей ($p < 0,001$) и составил 14,2 ± 1,6 ед/мл. У пациентов с БК уровень IFN γ был 15,7 ± 2,3 ед/мл, а у детей с ЯК уровень IFN γ был 12,5 ± 2,2 ед/мл, что свидетельствует о его значительном снижении ($p < 0,001$) как у детей с БК, так и у детей с ЯК. Снижение уровня индуцированного синтеза IFN γ отмечалось у 22 из 25 обследованных детей (88,0%). При этом у 10 пациентов (40,0%) IFN γ был снижен до 16 ед/мл, а у 12 (48,0%) — до 8 ед/мл и ниже.

Одновременное снижение уровня IFN α и IFN γ выявлено у 13 (52%) из 25 обследованных больных: у 6 детей с БК и 7 детей с ЯК.

Оценивая результаты исследования, мы учитывали, что в состав терапии воспалительных заболеваний кишечника включались иммуносупрессивные препараты, такие как глюкокортикостероиды, азатиоприн, ремикейд. Статистически значимых различий показателей сыворо-

точного IFN, индуцированного синтеза IFN α и IFN γ у детей, получающих иммуносупрессивную терапию и не получавших ее, не отмечалось (уровень сывороточного ИФН был 12,0 ± 5,3 против 16,9 ± 7,9 ед/мл; уровень IFN α был 253,3 ± 25,0 против 217,8 ± 34,6 ед/мл; уровень IFN γ был 16,0 ± 2,5 против 13,3 ± 2,8 ед/мл).

Из полученных данных следует, что у 68% обследованных детей с ВЗК имеет место повышение сывороточного интерферона. Учитывая, что повышением содержания общего сывороточного IFN сопровождаются острые вирусные инфекции, рецидивы хронических инфекций, активная репродукция вирусов, а также выраженная депрессия иммунной системы, можно предположить, что у наблюдаемых детей имеет место активность воспалительного процесса, вероятно, ассоциирующаяся с наличием вирусной инфекции, сопровождающейся репликацией вирусов, и, возможно угнетение различных звеньев иммунитета.

Уровень индуцированного синтеза лейкоцитами IFN α был снижен у 52,0% наблюдаемых детей с ВЗК. Учитывая, что IFN α стимулирует функцию нормальных киллеров, обладающих неспецифической цитотоксичностью к зараженным вирусом клеткам, стимулирует функции фагоцитоза, можно предположить, что у на-

ООО «ФЕРОН» — производитель препаратов TM ВИФЕРОН® подтвердил соответствие производимой продукции международным стандартам.

Компания «ФЕРОН» в числе первых в стране получила заключение о соответствии производства стандартам GMP по всем формам выпуска препарата: суппозитории, гель, мазь (Заключение Минпромторга России GMP-0017).

С 1 января 2014 года в России начали действовать Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP/ Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика), которые были разработаны для российской фармацевтической отрасли в соответствии с международными требованиями. Соответствие системе международных стандартов GMP является гарантией качества лекарственного средства для пациента и врача. Для того чтобы получить заключение о соответствии фармпроизводители должны подтвердить, что контроль за соблюдением всех норм, технологий и стандартов ведется на каждом из этапов производственного процесса. Только в этом случае, согласно международным требованиям, можно гарантировать качество продукции.

Дополнительная информация:

Компания «ФЕРОН» была основана в 1998 году ведущими отечественными специалистами в области биологии и фармацевтической технологии. ВИФЕРОН®: — Противовирусный иммуномодулирующий препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон альфа – 2b и комплекс антиоксидантов. Выпускается в форме суппозиториев различной дозировки, мази и геля. Препарат широко применяется в педиатрической практике, в неонатологии, гинекологии, в том числе для лечения беременных женщин с 14 недели гестации, а также в дерматологии, урологии, терапии и инфектологии.

За более чем 17 летний опыт работы, компанией накоплен огромный опыт применения препаратов ВИФЕРОН®: при лечении широкого спектра заболеваний (ОРВИ и гриппа, герпесвирусной и урогенитальной инфекции, вирусных гепатитов В, С и D), подтвержденный многочисленными исследованиями, проведенными в ведущих клиниках России.

блюдаемых детей имеет место снижение индуцированного синтеза IFN α , а вирус-ассоциированное поражение эпителиальных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта связано с имеющейся депрессией иммунной системы.

Снижение уровня индуцированного синтеза IFN γ у детей с ВЗК достоверно отмечалось у 88% обследованных пациентов. Значение IFN γ при ВЗК остается недостаточно изученным. Учитывая, что IFN γ образуется специфически стимулированными Т-лимфоцитами и является провоспалительным цитокином, активирующим моноцитарно-макрофагальную систему, фибробласты, Т- и В-лимфоциты, можно предположить, что у наблюдаемых детей имеет место значительное угнетение клеточного звена иммунитета, обусловленное поражением иммунокомпетентных клеток и их предшественников вирусами и/или хронической интоксикацией.

Отсутствие статистически значимых различий в уровне индуцированного синтеза IFN α и IFN γ в зависимости от проводимой терапии, в том числе с использованием иммуносупрессоров, может свидетельствовать о том, что угнетение иммунологической реактивности обусловлено не введением препаратов, а связано с иммунодефицитным состоянием, вызванным иммунотропными вирусами и/или, возможно, генетическими особенностями реагирования на контакт с вирусными инфекциями.

Таким образом, изменения продукции интерферонов у детей с ВЗК связаны с повышением уровня сывороточного интерферона и снижением индуцированного синтеза клетками крови IFN α и IFN γ , что может свидетельствовать о влиянии вирусных инфекций на течение этих забо-

леванний у детей, вызывая значительный дисбаланс различных звеньев иммунитета, усиление вторичных иммунодефицитов и развития новых хронических инфекционных заболеваний микробной и вирусной этиологии.

Активные герпесвирусные инфекции у детей с ВЗК встречались в 88,4% случаев (у 38 из 43 обследованных детей): у 19 из 22 (86,4%) детей с болезнью Крона и у 19 из 21 (90,5%) — с язвенным колитом (рис. 1).

Наиболее часто выявлялись вирус герпеса 6 типа (HHV6) — у 27 из 43 (62,8%) пациентов (у 11 из 22—50,0% — с болезнью Крона и у 16 из 21—76,2% — с язвенным колитом): 7 случаев как моно-инфекция и 20 — в составе микст-герпесвирусных инфекций, и вирус Эпштейна-Барр (EBV) — у 25 из 43 (58,1%) обследованных детей (у 16 из 22—72,7% — детей с болезнью Крона и у 9 из 21—42,9% — детей с язвенным колитом): 5 случаев как моно-инфекция и 20 — в составе микст-герпесвирусных инфекций. Активная инфекция HSV1—2 обнаруживалась в составе микст-герпесвирусных инфекций у 30,2% пациентов (13 из 43 больных). Активная CMV инфекция выявлялась в 16,3% случаев (7 из 43 больных): 1 случай как моно-инфекция и 6 — в составе микст-герпесвирусных инфекций.

У 13 из 43 детей (30,2% случаев) определялись моногерпесвирусные инфекции (4 из 22—18,2% — случаев при болезни Крона и 9 из 21—42,9% — случаев при язвенном колите), в структуре которых выделялись: HHV6—7 случаев (53,8%) из 13 (все дети с язвенным колитом) и EBV — 5 случаев из 13 (38,5%) — 3 пациента с болезнью Крона и 2 — с язвенным колитом. У одного пациента, страдающего болезнью Крона, определялась активная моноинфекция CMV.

Активные микстгерпесвирусные инфекции определялись у 25 из 43 (58,1%) обследованных детей с ВЗК: в 68,2% случаев при болезни Крона и в 47,6% — при язвенном колите.

В структуре микст-герпесвирусных инфекций наиболее часто выявлялась комбинация HHV6 + EBV (8 случаев из 25—58,1%): 6 из 15 (40,0%) при болезни Крона и 2 из 10 (20,0%) при язвенном колите. Второе ранговое место по частоте встречаемости занимает комбинация EBV + HSV1—2 (4 случая из 25—16,0%): 3 из 15 (20,0%) при болезни Крона и 1 из 10 (10,0%) при язвенном колите.

У детей с ВЗК, не имеющих активных герпесвирусных инфекций, уровень сывороточного IFN был несколько ниже, чем у пациентов с активными герпесвирусными инфекциями и составил $8,0 \pm 0,3$ ед/мл. Индуцированный синтез IFN α у всех детей, не имеющих активных герпесвирусных инфекций, сниженным не был, составлял 320,0 ед/мл, в отличие от сниженных показателей у пациентов с активными герпесвирусными инфекциями ($p < 0,05$). Индуцированный синтез IFN γ у детей с ВЗК, не имеющих активных хронических герпесвирусных инфекций, был значительно выше, чем у пациентов с активными герпесвирусными инфекциями, и составил $22,4 \pm 4,1$ ед/мл

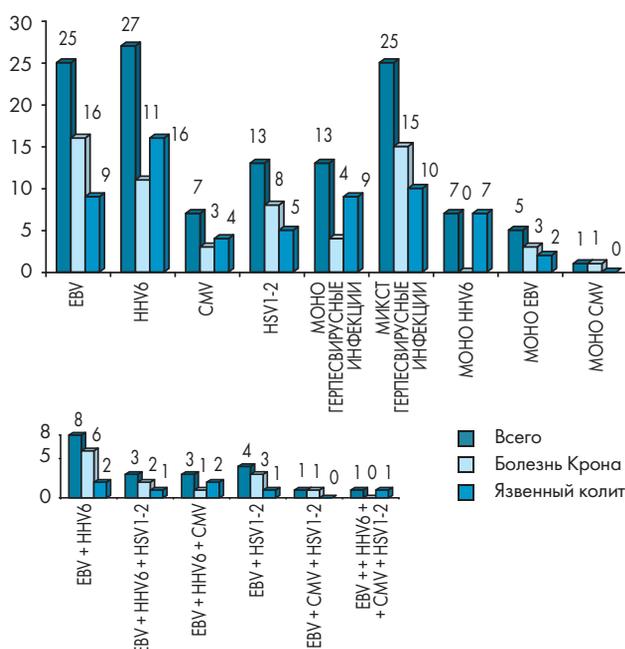


Рисунок 1. Частота выявления активных герпесвирусных инфекций при воспалительных заболеваниях кишечника у детей (в абсолютных числах)

Таблица 2. Показатели активности при воспалительных заболеваниях кишечника у детей в зависимости от присутствия различных хронических активных герпесвирусных инфекций

Наличие или отсутствие активных герпесвирусных инфекций	Показатели активности									
	Общий белок	γ-глобулины	IgG	IgA	IgM	Фибриноген	РФМК	СРБ	ЦИК	
		%	% от возрастной нормы			г/л	мкг/мл	% от верхней границы нормы	мВ	
Активная EBV (n = 25/18)	+	74,1±1,8	24,1±0,9	111,5±7,4	178,7±17,0*	123,4±12,2	5,4±0,6	118,3±13,7*	298,7±31,2***	1030,7±58,7*
	-	72,2±1,4	20,7±2,6	109,2±7,0	114,6±10,2	139,7±13,0	4,5±0,4	79,4±7,4	89,2±8,9	864,3±47,1
Активная CMV (n = 7/36)	+	71,9±4,2	23,8±1,8	126,2±8,9*	176,7±12,2**	176,7±12,2**	7,2±0,5***	162,5±11,7**	333,6±68,8**	1179,8±114,2**
	-	73,5±1,0	21,9±1,8	106,6±3,9	134,5±11,2	120,9±8,8	4,4±0,2	82,9±12,4	122,6±31,4	893,7±35,1
Активная HHV6 (n = 27/16)	+	73,8±1,6	24,3±1,4	112,1±6,8	152,1±14,1	140,6±11,0	5,7±0,6	115,0±16,8*	242,4±32,5**	968,9±89,6
	-	72,5±1,6	21,3±1,8	104,9±16,2	134,7±28,1	120,2±29,1	4,4±0,7	64,2±15,7	116,8±17,3	829,4±130,8
Активная HSV1-2 (n = 13/30)	+	76,6±6,5	30,8±2,4*	118,8±10,0	165,2±16,4	143,6±15,4	6,8±0,7**	142,5±14,2**	263,3±21,9*	805,8±89,6
	-	72,4±0,9	22,1±2,1	114,0±6,4	129,4±12,2	142,4±11,2	4,7±0,4	88,8±11,4	132,4±36,1	993,2±81,3

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 при сравнении с показателями детей, не имеющих данной инфекции

(p < 0,01). Это свидетельствует о том, что активные хронические герпесвирусные инфекции вызывают дисбаланс системы интерферонов у детей с ВЗК.

Показатели активности воспалительного процесса в зависимости от присутствия хронических активных герпесвирусных инфекций у детей с ВЗК представлены в таблице 2.

Из представленных данных следует, что показатели общего белка статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов не имели. Уровень γ-глобулинов был выше у детей, имеющих активные инфекции HSV1-2, чем у больных, не имеющих этих инфекций. Уровень IgG был значительно выше у пациентов с активной CMV инфекцией, IgA – у больных с активной EBV инфекцией, IgM – у детей с CMV инфекцией.

Показатели уровня фибриногена, РФМК, СРБ и ЦИК наиболее высокими были у пациентов с активной CMV инфекцией. Значительно выше были показатели фибриногена у детей с активными HSV1-2 инфекциями, чем у пациентов, не имеющих данных инфекций. Уровень РФМК был также выше у детей с активными инфекциями EBV, HHV6 и HSV1-2, чем у больных, не имеющих этих инфекций. Уровень СРБ, и ЦИК также значительно выше был у детей с активными EBV, HHV6 и HSV1-2 инфекциями, чем у пациентов, не имеющих этих инфекций.

Выводы

1. Показана высокая частота встречаемости хронических активных герпесвирусных инфекций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, сопровождающихся выраженным дисбалансом системы интерферонов.

2. Установлены достоверно более высокие лабораторные показатели активности процесса при наличии

герпесвирусных инфекций, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Литература/References:

- Himmler A., Hauptmann R., Adolf G.R., Swetly P. Structure and expression in Escherichia coli of canine interferon alpha gene // J. Interferon Res. — 1987. — V. 7. — P. 173–178.
- Kirchner H., Jacobson H. Interferone: Hormone der körpereigenen Abwehr und Medikamente. — 1988. — 198 s.
- Myren Y. Inflammatory bowel disease. Oxford University Press. — 1993. — P.17–42.
- Рачкова Н.С., Хавкин А.И. Воспалительные заболевания кишечника. Проблемы Дифференциальной диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14. — № 3. — С. 154–157.
Rachkova N.S., Khavkin A.I. [Inflammatory bowel disease. Problems of differential diagnosis and treatment] // Russian Journal of Medicine. — 2006 — V. 14. — № 3. — 154–157 s. (In Russ).
- Kim C.H., Bahng S., Kang K.J., Ku B.H., Jo Y.C., Kim J.Y., Chang D.K., Son H.J., Rhee P.L., Kim J.J., Rhee J.C., Kim Y.H. Cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease: a single center study // Scand J Gastroenterol. — 2010. — V. 45 (11). — P. 1295–301.
- Lawlor G., Moss A. Cytomegalovirus in Inflammatory Bowel Disease: Pathogen or Innocent Bystander? // Inflammatory Bowel Diseases. — V. 16. — Issue 9. — P. 1620–1627.
- Roblin X., Pilet S., Oussalah A., Berthelot P., Del Tedesco E., Phelip J.M., Chambonnière M.L., Garraud O., Peyrin-Biroulet L., Pozzetto B. Cytomegalovirus Load in Inflamed Intestinal Tissue Is Predictive of Resistance to Immunosuppressive Therapy in Ulcerative Colitis // The American Journal of Gastroenterology. — 2011. — 106 (11) : 2001–8.
- Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П., Астахова Н.И., Мурашкин В.Ю., Гаранжа Т.А. Заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией // Российский педиатрический журнал. — 2004. — № 6. — С. 51–53.
Volynets G.V., Khavkin A.I., Filatov F.P., Astakhov N.I., Murashkin V.Y., Garanzha T.A. Diseases of the upper digestive system in chil-

- dren with chronic Epstein-Barr virus infection [Infectious diseases and viral hepatitis] // *M.: Russian Journal of Pediatrics*. — 2004. — № 6. — 51–53 s. (In Russ).
9. Плахута Т.Г., Ларина Л.Е., Тихоненко Т.А., Сосков Г.И. Инфекционная природа лимфоаденопатий у детей // Тез. докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». — Москва. — 2004. — С. 189.
Plakhuta T.G., Larina L.E., Tihonenko T.A., Soscov G.I. Infectious nature of lymphadenopathy in children // *Proc. Dokl. III Congress of Pediatric infectious disease Russia [Actual issues of infectious diseases in children. Infection and Immunity]*. — M.: Medicine. — 2004. — 189 s. (In Russ).
10. Ройзман Б., Баттерсон У. Герпесвирусы и их репликации // Вирусология: Пер. с англ. / Под ред. Б. Филдса, Д. М. Найпа. — М.: Мир. — 1989. — Т. 3. — С. 186–227.
Roizman B., Batterson W. [Herpesviruses and their replication] // *Virology: Per. with Eng.* / Ed. B. Fields, D. M. Naypa. — M.: Mir. — 1989 — V. 3. — 186–227 s. (In Russ).
11. Гвидо Адлер. Болезнь Крона и язвенный колит М.: ГЭОТАР-МЕД. — 2001. — 527 с.
Guido Adler. [Crohn's disease and ulcerative colitis]. — M.: Geotar Meditsina. — 2001. — 527 s. (In Russ).
12. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека (этиология, патогенез, принципы диагностики и этиопатогенетической терапии) // Перинатология сегодня. — 1997. — № 3. — С. 5–9.
Khakhalin L.N. [Herpesvirus human disease (etiology, pathogenesis, diagnosis and principles of etiopathogenic therapy)] // *Perinatology Today*. M.: 1997. — № 3. — 5–9 s. (In Russ).
13. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина. — 1996. — 240 с.
Ershov F.I. [Interferon system in health and disease]. — M.: Medicine. — 1996. — 240 s. (In Russ).
14. Соловьев В.Д., Бектимиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. / М.: 1981. — С. 178–201.
Soloviev V.D., Bektimirov T.A. [Interferons in the theory and practice of medicine] // М.: 1981. — 178–201 s. (In Russ).
15. Хесин Я.Е., Наровлянский А.Н., Амченкова А.М. Клеточные рецепторы для интерферонов / Система интерферона в норме и при патологии. — Москва. — 1996. — С. 39–52.
Hesin Y.E., Narovlyansky A.N., Amchenkova A.M. Cellular receptors for interferon [Interferon system in health and disease]. — M.: 1996. — 39–52 s. (In Russ).
16. Simmons P., Kaushansky K., Storb B.T. Mechanisms of cytomegalovirus-mediated myelosuppression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1990. — V. 87. — P. 1386.
17. Исаков В.А., Рыбалкин С.В., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей / СПб. — 2006. — 96 с.
Isakov V.A., Ribalkin S.V., Romantsov M.G. [Herpesvirus infections. Recommendations for Physicians].- SPb. — 2006. — 96 s. (In Russ).

Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией

Л. Г. ГОРЯЧЕВА, И. В. ШИЛОВА, С. М. ХАРИТ

ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

В статье представлены результаты наблюдения детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией и особенности течения у них первично-хронического гепатита В.

Ключевые слова: дети, вакцинация, НВV-инфекция

The Course of Chronic Hepatitis B in Infants Born to Mothers with HBV-infection

L. G. Goriacheva, I. V. Shilova, S. M. Kharit

Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Children's Infections of Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg

The article presents the result of observation of children born to mothers with HBV infection and peculiarities of primary chronic hepatitis B in the dynamics.

Keywords: children, vaccination, HBV-infection

Контактная информация: Шилова Ирина Васильевна — к. м. н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; 8 (812) 234-34-16, e-mail: babuin2004@list.ru
Shilova Irina — PhD, researcher of the Department of viral hepatitis and liver diseases of Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Children's Infections of Federal Medical Biological Agency of Russia; Professor Popov Str., 9, St. Petersburg, 197022, Russia

УДК 616.34-022:578.891

Проблема вирусного гепатита В (ВГВ) остается актуальной во всем мире. В настоящее время около 2 млрд человек инфицировано вирусом ГВ, более 360 млн человек являются больными хроническим гепатитом В (ХГВ), и ежегодно около 600 тысяч умирают от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), развитие которых связано с НВ-вирусом [1]. В последние годы отмечается неуклонное снижение частоты острых форм ГВ (с 43,8 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 1,33 на 100 тыс. населения в 2013 г.), однако в России остаются высокими частота заболеваемости ХГВ и частота носитель-

ства НВsAg, в том числе и среди женщин детородного возраста [2, 3]. Следовательно, сохраняется риск заражения детей за счет реализации естественных путей передачи инфекции (перинатального и гемоконтактного). Высокая инфицированность вирусом ГВ сохраняется в семьях, где есть больные хроническими формами и здесь нередко формируются мощные, длительно неугасающие очаги инфекции с медленно развивающимся эпидемическим процессом, в который вовлекаются новые поколения. Сегодня в С-Петербурге у детей с выявленным ГВ источником их инфицирования в 75% случаев оказывается

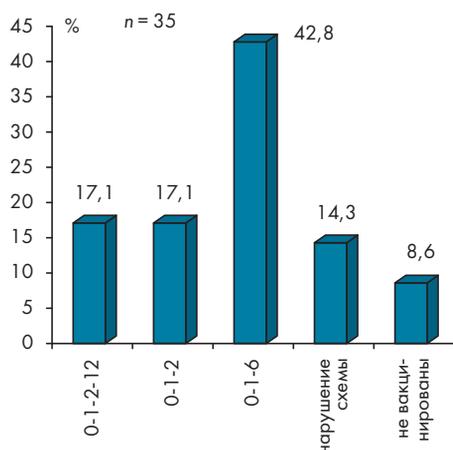


Рисунок 1. Схемы проведенной вакцинации против гепатита В детей с ХГВ, поставленных на учет с 2006 г.

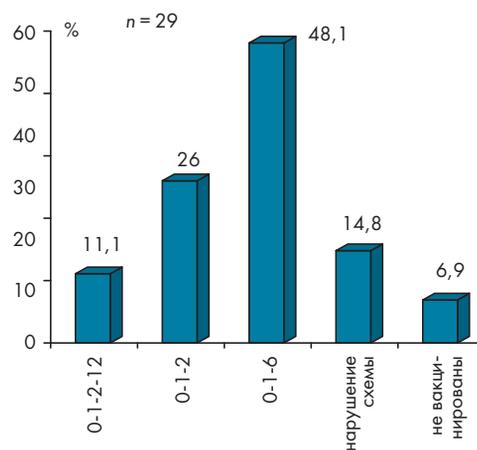


Рисунок 2. Схемы проведенной вакцинации против гепатита В детей с ХГВ, рожденных от матерей с НВV-инфекцией

мать [2, 3]. Заражение вирусом ГВ преимущественно происходит во время родов, но риск заражения сохраняется и в постнатальном периоде при тесном контакте с матерью во время кормления и ухода за ребенком. Имеется прямая корреляция между высокой степенью риска передачи НВ-инфекции ребенку и наличием НВеАg в крови матери. У НВеАg-положительных матерей вероятность заражения ребенка составляет 70–90%, а у матерей НВеАg-отрицательных — менее 10–30%. Считается, что у матерей, больных ВГВ, НВеАg, проходя через плаценту, вызывает развитие иммунной толерантности, способствующей развитию хронического гепатита (ХГ) у младенцев в 50–60% случаев [3]. Борьба с ГВ в России имеет государственный характер. Плановая вакцинация против ГВ в рамках Национального календаря закреплена в законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» [4–7]. Мировой опыт подтверждает высокую эффективность и безопасность вакцины против ГВ [8–10]. В связи с тем, что вакцинация против ГВ привела к более чем двукратному снижению числа случаев первичного рака печени, этот вакцинный препарат считают первой противоопухолевой вакциной. По результатам мировых исследований, наилучшей профилактикой вертикальной трансмиссии вируса ГВ является комбинация активной и пассивной иммунизации [9]. Рекомендуется проведение пассивной иммунизации специфическим иммуноглобулином НВlg совместно с введением современной рекомбинантной вакцины в первые 12 часов после рождения детей, рожденных от матерей, имеющих высокую вирусную нагрузку НВV и серопозитивных по НВеАg, а также от рожениц с выявленным НВsАg, но не обследованных на вышеуказанные показатели. Согласно исследованиям, введение специфического иммуноглобулина НВlg позволяет увеличить эффективность иммунизации новорожденных на 2–3%, по сравнению с моновакцинацией рекомбинантной вакциной, и достичь уровня эффективности, равной 97–99% [10].

Цель исследования: оценка течения хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Группа больных с ХГВ, находившаяся на диспансерном учете в НИИДИ, с 2000 до 2013 г. уменьшилась в 2,7 раза, сегодня она состоит из 112 человек. В последние 7 лет под наблюдение взято всего 35 человек, из которых 32 получили 1–4 прививки против ГВ.

Исследование включало сбор анамнеза, осмотр, биохимический анализ крови, обследование на наличие протективного уровня анти-НВs IgG и определение маркеров НВV-инфекции с помощью ИФА тест-системами производства ЗАО «Вектор-Бест», определение уровня вируса в крови тест-системами «Амплисенс», УЗИ органов брюшной полости, фиброэластографию и у 5 пациентов пункционную биопсию печени.

Результаты и их обсуждение

Из 35 больных, взятых под наблюдение за последние 7 лет, 6 человек (17,1%) были привиты по графику, предусмотренному для детей, рожденных от матерей с ВГВ (0–1–2–12); 15 (42,8%) были привиты трехкратно, 6 имели 1–2 введения вакцины (17,1%); 5 привиты с различными нарушениями схемы введения (14,3%) и 3 детей не вакцинированы вовсе (8,6%) (рис. 1).

Наибольшую группу составили дети, рожденные от матерей с НВV-инфекцией — 29 человек (82,6%). Из них привиты были 27 пациентов (93,1%), без вакцинации оказались двое (6,9%). Полную вакцинацию (0–1–2–12 мес.) получили 3 детей (11,1%), незаконченную схему (0–1–2 мес.) — 7 (26%), стандартную, но не для детей, рожденных женщинами с гепатитом В (0–1–6 мес.) — 13 (48,1%), и у 4 (14,8%) детей отмечались различные нарушения схемы вакцинации. Таким образом, 23 из 27 (85,2%) детей с перинатальным контактом по гепатиту В получили не менее 3 прививок и заболели, то есть даже полученные 3 дозы вакцины не смогли защитить их от инфицирования (рис. 2).

Выявлялся ГВ у детей преимущественно на первом году жизни (у 57,1%), с 1 до 5 лет — у 25,7% и с 10–14 лет — у 17,2%.

У всех пациентов был диагностирован первично-хронический гепатит В. У большинства детей НВВ-инфекция протекала малосимптомно в безжелтушной (25%) или субклинической, инаппарантной (65%) формах. Показатели уровня трансфераз в первые годы жизни в 62% случаев достигали высоких цифр (АлАТ — до 400—1200 ед/л), затем цитолитическая активность снижалась, и у детей со сроком ХГВ более 5 лет таковая сохранялась не более, чем у 25%, а более 7—10 лет — у 16,1%. У остальных пациентов уровни ферментов были нормальными или минимально повышены. С течением заболевания выраженная гиперферментемия сохранялась лишь у 6,5% детей, никогда не получавших противовирусной терапии. Клиническая симптоматика была не выражена, жалобы ограничивались проявлениями астено-вегетативного в 56,5% случаев (немотивированная утомляемость, слабость, эмоциональная лабильность) и диспептического синдромов (снижение аппетита, редкие боли в животе, тошнота) в 87%. Ближе к подростковому возрасту в 14,2% случаев наблюдался артралгический синдром, а также в 9,6% отмечалось появление экстрапеченочных знаков в виде пальмарной эритемы. Гепатомегалия до 2-х см ниже реберной дуги выявлялась у 80% пациентов, при этом печень была средней плотности.

Сопутствующие заболевания сопровождали ХГВ в 85%. Из этой патологии чаще встречались заболевания желудочно-кишечного тракта — хронический гастрит и гастродуоденит (58%), дискинезии желчевыводящих путей (80,6%), также регистрировались — хронический тонзиллит (32,2%), бронхиальная астма (16,1%) и atopический дерматит (48,3%).

Изменения на УЗИ у детей с ХГВ с минимальной или низкой цитолитической активностью в фазе активной репликации вируса—возбудителя выявлялись в виде равномерного повышения эхогенности паренхимы за счет множественных мелкоочаговых структур (в 80,6%), слабого увеличения размеров печени (в 48,3%), а в фазе ремиссии при отсутствии репликации вируса характер ультразвуковых сигналов не отличался от нормальных или был к ним приближен. В дальнейшем, у больных со сроком заболевания более 5 лет в 80,6% случаев наблюдались диффузные изменения паренхимы печени, у 31,2% отмечалось утолщение и уплотнение стенок желчных протоков, желчного пузыря.

При проведении фиброэластографии 12 пациентам с ХГВ степени фиброза печени по METAVIR распределялись следующим образом: F-0 — 58,4%, F-1 — 25% и F-2 — 16,6%, при этом фиброз степеней 1—2 определялся у больных со сроком заболевания более 5 лет. Также у 5 пациентов была проведена пункционная биопсия печени. Срок инфицирования у 2-х из этих детей был невелик (1—3 года), у троих превышал 5 лет. F-0 зарегистрирован у 60% детей, у которых при разных сроках инфекции биохимическая активность была минимальной или отсутствовала. У остальных больных с постоянной умеренной биохимической активностью наблюдался F-1—2.

Дети с выявленным ГВ в раннем возрасте (82,8%), находились в фазе иммунной реактивности, которая сохра-

нялась от 1 до 3 лет и переходила в фазу иммунной толерантности. Спонтанная сероконверсия по НВеАг с появлением НВеАВ наблюдалась в 9,7% случаев. У пациентов с впервые выявленным гепатитом после 10 лет в 20% случаев зарегистрировано неактивное носительство.

Показатели репликации вируса у детей до 3-х лет определялись как низкая или средняя вирусная нагрузка (до 250 000 МЕ/мл) у 88% пациентов, с увеличением сроков заболевания уровни вируса в крови повышались, и у детей с более чем 5-летним стажем заболевания выявлялись выше 1 000 000 МЕ/мл в 72%. Определение генотипа вируса ГВ показало, что в 87% инфекция была обусловлена генотипом D.

Все дети с ХГВ получали базовую симптоматическую терапию, включающую гепатопротекторы, желчегонные средства. Противовирусную терапию получали 25 человек. 15 детей на сроках заболевания до 3-х лет получили комбинированную терапию препаратом интерферона- α (ВИФЕРОН) с его индуктором (Циклоферон). Обусловленное лечением прекращение продукции НВеАг и появлением антител к нему составила 25%, в дальнейшем 19 детям проведен курс аналога нуклеозидов (Ламивудин); ремиссия после лечения составила 57,9%.

Таким образом, полученные данные указывают на необходимость совершенствования мер профилактики, в первую очередь, перинатального ГВ, который принимает хроническое течение в 90% случаев. Несмотря на то, что наблюдаемые нами дети, рожденные от матерей с НВ-вирусной инфекцией в 82,7% случаев получили не менее 3-х введений вакцины против гепатита В, они заболели с формированием первично-хронического гепатита В. Течение ХГВ у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией, не отличается от течения ХГВ у детей, инфицированных в раннем возрасте, и характеризуется установлением к подростковому возрасту стойкой биохимической, вирусологической и морфологической ремиссии в 54,8%. Своевременно начатая противовирусная терапия обеспечивает выход в ремиссию у 57,9% пролеченных детей с ХГВ.

Заключение

Для увеличения числа защищенных детей новорожденным, имеющим высокий риск заражения вирусом ГВ (активная репликация вируса, неизвестная активность ГВ у матери) в первые 12 часов после рождения одновременно с первой вакцинацией против ГВ рекомендуется проводить дополнительно пассивную иммунизацию специфическим иммуноглобулином. Такой метод позволяет защитить ребенка от вируса с первых часов в течение первого месяца жизни, пока синтезируются антитела в ответ на вакцинацию. Методом профилактики вертикальной передачи вируса ГВ является также проведение специфической противовирусной терапии у беременных. В дальнейшем, с учетом того, что гепатит В у детей, рожденных инфицированными НВВ-женщинами, выявлялся в 56,5% на втором году жизни и позднее, этим детям необходим контроль уровня титров анти-НВс после завершения иммунизации, в 12 мес.

Литература:

1. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко. — М.: Новая волна, 2003. — 431 с.
2. Вирусные гепатиты в РФ. Аналитический обзор, Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера. — 2005. — Вп. 5. — С. 59—68, 90—98.
3. Горячева Л.Г., Мукомолова А.Л. Особенности диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей, инфицированных на первом году жизни // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. — 2005. — № 2. — С. 57—62.
4. Приказ МЗ РФ от 27.06.01 № 229. О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям.
5. Профилактика вирусного гепатита В. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341—08, Москва, 2008. — Регистрационный № 11411.
6. Чередниченко Т.В. Вакцинопрофилактика вирусных гепатитов А и В у детей // Журнал Лечащий врач. — № 3. — 2006. — С. 15—18.
7. Вирусные гепатиты В и С (клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты) / под ред. М.П. Костинова, Т.В. Чередниченко, Асади Мобархан Али Хоссейн. — Ижевск: Медицинский центр «Авиценна», 2004. — 133 с.
8. Goldstein S.T., Alter M.J., Williams I.T., Moyer L.A. et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982—1998: implications for vaccination programs // J. Infect. Dis. — 2002. — Mar 15; 185 (6): 713—9.
9. Fitzsimons D., François G., Hall A., McMahon B. et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants // Vaccine. — 2005. — Jul 14; 23 (32): 4158—66.
10. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. 2 October 2009, 84th year. — № 40. — 2009. — 84. — Р. 405—420 <http://www.who.int/wer>.

References:

1. Uchaykin V.F. [Viral hepatitis A through TTV in children] / V. F. Uchaykin, N.I. Nicevich, T.V. Cherednichenko. — M.: Novaya volna. — 2003. — 431 p. (In Russ.)
2. [Viral hepatitis in the Russian Federation]. Analiticheskiy obzor, SRIEM Pastera, Sankt-Peterburg. — 2005. — Vp. 5. — P. 59—68, 90—98 (In Russ.).
3. Goryacheva L.G., Mukomolova A.L. [Diagnosis and treatment of viral hepatitis B and C in children infected in the first year of life] // Vestnik SPbGMA im. I. I. Mechnikova. — 2005. — № 2. — P. 57—62. (In Russ.)
4. [Order of the Russian Ministry of Health from 27.06.01 № 229. On the National Immunization Schedule and calendar of preventive vaccination on epidemic indications] (In Russ.)
5. [Prevention of viral hepatitis B] Sanitary rules SP 3.1.1.2341—08, Moscow. — 2008. — Registration № 11411 (In Russ.)
6. Cherednichenko T.V. [Vaccine viral hepatitis A and B in children] // Zhurnal Lechashchiy vrach. — № 3. — 2006. — P. 15—18 (In Russ.)
7. [Viral hepatitis B and C (clinical, diagnostic and therapeutic and preventive aspects)] / pod red. M.P. Kostinova, T.V. Cherednichenko, Asadi Mobarkhan Ali Khosseyyn. — Izhevsk: Meditsinskiy tsentr «Avitsenna», 2004. — 133 p. (In Russ.)
8. Goldstein S.T., Alter M.J., Williams I.T., Moyer L.A. et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982—1998: implications for vaccination programs // J. Infect. Dis. — 2002. — Mar 15; 185(6): 713—9.
9. Fitzsimons D., François G., Hall A., McMahon B. et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants // Vaccine. — 2005. — Jul 14; 23(32): 4158—66.
10. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. 2 October 2009. — 84th year. — №. 40. — 2009. — 84. — R. 405—420 <http://www.who.int/wer>.

Заболевания гастродуоденальной зоны, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, у детей — коренных жителей Тывы и Эвенкии

Т. В. ПОЛИВАНОВА, В. А. ВШИВКОВ, Н. Г. МУРАВЬЕВА

ФГБНУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск

Проведено клинико-морфологическое обследование 80 эвенков (Эвенкия — Север Сибири) и 90 тувинцев (Республики Тыва — Юг Сибири) в возрасте 7—17 лет с целью изучения инфицирования *H. pylori* и ассоциации инфекции с заболеваниями гастродуоденальной зоны у детей. Установлено увеличение инфицирования и его связь с синдромом диспепсии у эвенков. В обеих этнических популяциях прослеживалась ассоциация инфекции с активностью гастрита. Тогда как увеличения инфицирования детей с эрозивно-язвенными поражениями слизистой гастродуоденальной зоны не отмечено. Однако у эвенков с деструктивными изменениями имелось увеличение степени бактериальной обсемененности *H. pylori* слизистой.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, дети, этнос, Тыва, Эвенкия

Association of Gastroduodenal Diseases with *Helicobacter Pylori*-Infection in Native Children of Tuva and Evenkia

T. V. Polivanova, V. A. Vshivkov, N. G. Muravjeva

Federal State Budgetary Scientific Institution «Medical Scientific Research Institute for Northern Problems», Krasnoyarsk

We carried out clinical morphological examination for 80 Evenks (Evenkia is in the North of Siberia) and 90 Tyvins (Tyva Republic is in the South of Siberia) in the ages of 7 to 17 years aimed at studying *H. pylori* infection and its associations with gastroduodenal diseases in children. We found increased level of contamination and its connection with dyspepsia syndrome in the Evenks. Both ethnic populations show the association of the infection with gastric activity. At the same time we didn't mark the higher rate of contamination in children with erosive ulcer lesion of gastroduodenal mucosa. We found the increased level of mucosa bacterial dissemination with *H. pylori* in the Evenks who had destructive changes.

Keywords: *Helicobacter pylori*, children, ethnos, Tyva, Evenkia

Контактная информация: Поливанова Тамара Владимировна — д.м.н., заведующая клиническим отделением патологии пищеварительной системы у детей «НИИ медицинских проблем Севера»; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 г; (3912) 228-06-83; tamara-polivanova@yandex.ru

Polivanova Tamara Vladimirovna — Full Professor (Medicine), Head of Clinical Department for Pathology of Digestive System in Children of Medical Scientific Research Institute for Northern Problems; Partizana Zheleznyaka 3 G, Krasnoyarsk, 660022, Russia; +7 (3912) 228-06-83; tamara-polivanova@yandex.ru

УДК 616.9:579.835

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается одним из ведущих этиологических факторов формирования заболеваний гастродуоденальной зоны [1], инфицирование которой у большинства происходит в детском возрасте и увеличивается с возрастом [2, 3]. Санитарно-гигиенические и экономические условия жизни в значительной степени определяют показатели здоровья [4], и различия инфицирования *H. pylori* населения развитых и развивающихся стран [5], что находит отражение в распространенности заболеваний гастродуоденальной зоны, в том числе, ассоциированных с инфекцией. Не менее важными в формировании здоровья населения являются этнические и экологические факторы [3, 4, 6–8]. Сравнительный анализ инфицированности бактерией *H. pylori* и ее ассоциации с заболеваниями гастродуоденальной зоны у детей в популяциях коренного населения Сибири не проводился, что и определило наш интерес к проведению данного исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей инфицирования *H. pylori* и ассоциацию заболеваний гастродуоденальной зоны у детей коренных жителей Республики Тыва и Эвенкии с инфекцией.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное, поперечное клиническое обследование 299 школьников эвенков в пп. Байкит и Тура (Эвенкийский автономный округ — северная территория Сибири) и 558 тувинцев в пп. Сарыг-Сеп и Туран Республики Тыва (южная территория Сибири) в возрасте от 7 до 17 лет. Охват учащихся в населенных пунктах составил 79,0%. Параллельно заполнялись анкеты для выявления клинических признаков синдрома диспепсии (СД), который диагностировался при систематически повторяющихся жалобах на боли или дискомфорт в эпигастральной области (Рим II) [9].

Из числа детей с диспептическими жалобами в обеих популяциях методом случайного отбора были сформированы репрезентативные группы, которым проведена эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсий из слизистой антрального отдела желудка (у 90 тувинцев и 80 эвенков). При диагностике гастрита использован Сиднейский подход [10]. Оценка активности гастрита осуществлялась в биопсийных срезах после их окраски гематоксилин-эозином по выраженности нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки. Определялись 3 ее качественные степени (ст.): 1 степень — умеренная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки; 2 степень — инфильтрация захватывает, помимо собственной пластинки, эпителий; 3 степень — выраженная инфильтрация, определяются «внутриямочные абсцессы» [10]. С учетом преимущественной колонизации бактерией антрального отдела желудка, в работе представлены данные об ассоциации инфекции с активностью гастрита антрального отдела. Морфологическое исследование на наличие бактерии *H. pylori* осуществлялось в

биопсийных срезах после окраски по Гимзе [10]. Наличие бактерии оценивали количественно: до 20 бактериальных клеток в поле зрения ($\times 630$) — слабая степень обсеменения, до 50 средняя и более 50 — высокая.

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией дети и их родители были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями при исследовании с подписанием информированного согласия в его участии.

Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса при наличии признака в группе менее 10, а менее 5 — двусторонний точный критерий Фишера. Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В обеих популяциях инфекция *H. pylori* у детей имеет широкое распространение, но показатели были значительно выше у школьников Эвенкии (86,3% у эвенков и 65,6% у тувинцев; $p = 0,0017$) (табл. 1). В обеих популяциях имелась лишь тенденция к увеличению бактериальной обсемененности слизистой *H. pylori* у школьников с возрастом. Результат, на наш взгляд, обусловлен ранним инфицированием, достигающим высоких показателей распространенности инфекции младшей возрастной группе школьников, особенно у эвенков (79,6% у эвенков и 58,6% у тувинцев; $p < 0,05$).

Вышеизложенное свидетельствует о более раннем инфицировании детей данной этнической популяции.

Известно, что у большинства детей раннее инфицирование *H. pylori*, обусловлено внутрисемейной трансмиссией бактериального агента, которая связана с увеличением тесного бытового контакта в семье, в связи с длительным зимним периодом на Севере, при практически 100,0% распространенности *H. pylori* среди взрослых. Аналогичная территориальная закономерность в распространенности инфекции была отмечена и в европеоидных популяциях данных регионов, хотя показатели были ниже [3]. Помимо этого у детей в экологических условиях Севера может изменяться иммунный ответ, что не способствует самопроизвольной элиминации микроорганизма, которая возможна у 5,5–20,0% инфицированных [11, 12].

Учитывая этиопатогенетическую роль микроорганизма в формировании антрального гастрита и последующего его прогрессирования, несомненно, вызывает интерес, оказывают ли на него влияние этно-экологические факторы. При анализе полученного материала установлено, что у тувинцев с синдромом диспепсии диагностированный гастрит характеризовался высокой степенью активности, в значительной мере за счет детей инфицированных *H. pylori* (табл. 2). Тогда как у части детей эвенков, в отличие от тувинцев, определялись и неизменная слизистая и реже гастрит с 2–3 степенью активности.

Таблица 1. Инфицированность школьников Восточной Сибири с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны

Дети	Группы детей	n	<i>H. pylori</i> +		Обсемененность			
					1 степень		2—3 степень	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эвенки	1. С эрозивно-язвенными дефектами	5	5	100,0	—	—	5	100,0
	2. Без эрозивно-язвенных дефектов	75	64	85,3	51	68,0	13	17,3
	3. Всего	80	69	86,3	51	63,8	18	22,5
Тувинцы	4. С эрозивно-язвенными дефектами	13	9	69,2	3	23,1	6	46,1
	5. Без эрозивно-язвенных дефектов	77	50	64,9	16	20,8	34	44,2
	6. Всего	90	59	65,6	19	21,1	40	44,5
p1—2		0,3564				< 0,0001		
p4—5		0,7630		0,8510		0,8933		
p1—4		0,1595				0,0358		
p2—5		0,0036		< 0,0001		0,0003		
p3—6		0,0017		< 0,0001		0,002		

Таблица 2. Инфицированность и ассоциация инфекции с активностью гастрита у коренных детей Эвенкии и Тывы

Дети	Группы детей	n	Без изменений		Активность I ст.		Активность II—III ст.	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тувинцы	1. <i>H. pylori</i> +	59	—	—	14	23,7	45	76,2
	2. <i>H. pylori</i> –	31	—	—	18	58,1	13	41,9
	3. Всего	90	—	—	32	35,5	58	64,4
Эвенки	4. <i>H. pylori</i> +	69	9	13,04	48	69,5	12	17,4
	5. <i>H. pylori</i> –	11	4	36,3	4	36,3	3	27,2
	6. Всего	80	13	16,2	52	65	15	18,7
p1—2		0,0515		0,0012		0,0012		
p4—5				0,0320		0,4555		
p1—4				< 0,0001		< 0,0001		
p2—5				0,2156		0,3896		
p3—6				< 0,0001		< 0,0001		

Выявленные особенности в ассоциации инфекции *H. pylori* с активностью гастрита у детей Тывы и Эвенкии, очевидно, отражают региональную специфику манифестации патологии (т. к. значительная часть обследованных детей обеих территорий имели клинические признаки диспепсии). Известно, что комплексное воздействие экологических факторов Севера: длительная и суровая зима, короткое лето, резкие нарушения фотопериодичности с явлениями или «светового голодания» или светового излишества, магнитные возмущения и др. сопряжено с дестабилизацией гомеостаза функциональных систем организма. Одним из проявлений которой являются нарушения кортиковисцеральных отношений [13], сопровождаемое изменением висцеральной чувствительности. С этих позиций объяснима клиническая манифестация гастродуоденальных заболеваний у детей Севера, в том

числе ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, при меньших морфологических изменениях в слизистой желудка.

В настоящее время *H. pylori* рассматривается и в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора формирования язвенной болезни. Несомненный интерес представляет состояние этой проблемы в популяциях коренных жителей Севера в связи с тем, что на фоне высокой или идентичной инфицированности *H. pylori*, чем у европеоидного пришлого населения у них определяется меньшая распространенность язвенной болезни, в том числе и у детей [3]. В связи с тем, что ЯБ в структуре гастродуоденальной зоны представлена в единичных случаях, мы изучили ассоциацию инфекции с наличием деструктивного процесса (эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит, язвенная болезнь) в слизистой оболочке (табл. 1). Выявлено, что в обеих популяциях не наблюдается увеличения

инфицирования детей при заболеваниях, характеризующихся наличием эрозивно-язвенных дефектов слизистой желудка и ДПК. Однако у данной категории пациентов в Эвенкии имелось увеличение степени обсемененности *H. pylori* слизистой.

Таким образом, генетические (этнические) особенности организма человека, а также внешнесредовые факторы оказывают влияние на течение *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии у школьников. Отражением этого является более раннее и высокое инфицирование детей эвенков (Север), в сравнении с тувинцами (Юг), а также особенности течения *H. pylori*-ассоциированного гастрита. В определенной степени, очевидно, данные показатели опосредованы и уровнем социально-экономического развития территории.

Столь широкая распространенность и негативная роль инфекции *H. pylori* в формировании гастрита и его прогрессировании в детских популяциях коренного населения Сибири, диктует необходимость улучшения работы по диагностике инфекции, в том числе у родственников, что предотвратит внутрисемейную трансмиссию бактерии. Очевидна и необходимость повышения уровня жизни, качества водоснабжения коренного населения, что особо актуально для северных территорий. Не менее важным в вопросах снижения распространенности инфекции является воспитание у детей и членов семей санитарно-гигиенических навыков (отдельная посуда, гигиена рук и пр.).

Литература:

1. Корсунский А.А. Хеликобактериоз как инфекционное заболевание: поиски решения проблемы / А.А. Корсунский, О.Ф. Выхристюк // Детские инфекции. — 2004. — № 3. — С. 56–60.
2. Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with a long-term increased risk of *H. pylori* infection in Israeli Arab children / K. Muhsen, A. Athamna, A. Bialik, G. Alpert et al. // *Helicobacter*. — 2010. — V. 15. — № 2. — P. 108–113.
3. Региональные особенности течения инфекции *Helicobacter pylori* у детей европеоидного населения Сибири / Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков, В.И. Фурцев, М.В. Гончарова // Вопросы детской диетологии. — 2012. — № 4. — С. 9–13.
4. Роль социально-экономического статуса семьи в формировании физического здоровья школьников / Т.В. Поливанова, В.Т. Манчук, В.Л. Грицинская, С.Г. Кадричева // Здравоохранение Российской Федерации. — 2010. — № 3, С. 51–53.
5. *Helicobacter pylori* infection does not influence the efficacy of iron and vitamin B(12) fortification in marginally nourished Indian children / P. Thankachan, S. Muthayya, A. Sierksma et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2010. — V. 64. — № 10. — P. 1101–1107.
6. Онтогенетические особенности формирования атеросклероза // Л.С. Поликарпов, Е.И. Прахин, И.И. Хамнагадаев, Л.С. Эверт // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2007. — № 5. — С. 110–116.
7. Wyeth J. W. Functional gastrointestinal disorders in New Zealand. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — V. 26. — № 3. — P. 15–18.
8. Клинико-морфологические особенности гастрита у школьников Эвенкии в этнических популяциях / В.Т. Манчук, Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков, М.В. Гончарова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2012. — № 2–1. — С. 45–49.
9. Functional gastrointestinal disorders / N. J. Talley, V. Stanghellini, R. C. Heading et al. // *Gut*. — 1999. — V. 45. — № 2. — P. 1137–1142.
10. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков // М.: Триада-Х. — 1998. — С. 272.
11. Ozen A. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection / A. Ozen, D. Ertem, E. Pehlivanoglu // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — V. 42. — № 4. — P. 398–404.
12. Buzás G.M. *Helicobacter pylori* — 2010 // *Orv. Hetil.* — 2010. — V. 151. — № 49. — P. 2003–2010.
13. Зайцева О.И. Вариации индивидуальной адаптации детей, проживающих в различных регионах Сибири / О.И. Зайцева, В.Т. Манчук, Т.А. Колодяжная // Якутский медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 60–63.

References:

1. Korsunskiy A. A. [*Helicobacteriosis (Helicobacter Pylori)* as infectious disease: search for solutions] / A.A. Korsunskiy, O.F. Vykhristyuk // *DETSKIE INFEKTSII*. — 2004. — № 3. — С. 56–60 (In Russ.).
2. Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with a long-term increased risk of *H. pylori* infection in Israeli Arab children / K.Muhsen, A. Athamna, A. Bialik, G. Alpert et al. // *Helicobacter*. — 2010. — V. 15. — № 2. — P. 108–113.
3. [Regional characteristics of the course of *Helicobacter pylori* in European children of Siberia] / T.V. Polivanova, V.A. Vshivkov, V.I. Furtshev, M.V. Goncharova // *VOPROSYI DETSKOY DIETOLOGII*. — 2012. — № 4. — С. 9–13 (In Russ.).
4. [Role of social economic status of family in the formation of physical health in schoolchildren] / T.V. Polivanova, V.T. Manchuk, V.I. Gritskinskaya, S.G. Kadriчева // *ZDRAVOOHRANENIE ROSSIYSKOY FEDERATSII*. — 2010. — № 3. — С. 51–53 (In Russ.).
5. *Helicobacter pylori* infection does not influence the efficacy of iron and vitamin B(12) fortification in marginally nourished Indian children / P. Thankachan, S. Muthayya, A. Sierksma et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2010. — V. 64. — № 10. — P. 1101–1107.
6. [Ontogenetic characteristics of atherosclerosis formation] // L.S. Polikarpov, E.I. Prakhin, I.I. Hamnagadaev, L.S. Evert // *BYULLETEN SIBIRSKOGO OTDELENIYA ROSSIYSKOY AKADEMII MEDITSINSKIH NAUK*. — 2007. — № 5. — С. 110–116 (In Russ.).
7. Wyeth J.W. Functional gastrointestinal disorders in New Zealand // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — V. 26. — № 3. — P. 15–18.
8. [Clinical morphological characteristics of gastritis in Evenkia schoolchildren in ethnic populations] / V.T. Manchuk, T.V. Polivanova, V.A. Vshivkov, M.V. Goncharova // *BYULLETEN VOSTOCHNO-SIBIRSKOGO NAUCHNOGO TSENTRA SO RAMN*. — 2012. — № 2–1. — С. 45–49 (In Russ.).
9. Functional gastrointestinal disorders / N.J. Talley, V. Stanghellini, R.C. Heading et al. // *Gut*. — 1999. — V. 45. — № 2. — P. 1137–1142.
10. Aruin L.I. *Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika* [Morphologic diagnostics of stomach and intestine diseases] / L.I. Aruin, L.L. Kapuller, V.A. Isakov // М.: Triada-H. — 1998. — С. 272 (In Russ.).
11. Ozen A. Natural history and symptomatology of *Helicobacter pylori* in childhood and factors determining the epidemiology of infection / A. Ozen, D. Ertem, E. Pehlivanoglu // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — V. 42. — № 4. — P. 398–404.
12. Buzás G.M. *Helicobacter pylori* — 2010 // *Orv. Hetil.* — 2010. — V. 151. — № 49. — P. 2003–2010.
13. Zaytseva O.I. [VARIATIONS OF INDIVIDUAL ADAPTATION IN CHILDREN, INHABITANTS OF DIFFERENT REGIONS OF SIBERIA] / O.I. Zaytseva, V.T. Manchuk, T.A. Kolodyazhnaya // *YAKUTSKIY MEDITSINSKIY ZHURNAL*. — 2010. — № 2. — С. 60–63 (In Russ.).

Антибиотико-ассоциированные диареи и *Cl. difficile*-инфекция у детей: факторы риска

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, С. Г. ПЕРЛОВСКАЯ²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, кафедра детских инфекционных болезней, Москва,

²ГБУЗ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ

В обзоре литературы представлены данные о частоте развития и особенностях течения антибиотико-ассоциированных диарей (ААД) у детей. Изложены материалы исследований отечественных и зарубежных ученых о факторах риска активации токсигенных штаммов *Cl. difficile*, показана связь между глубиной микробиологических метаболомных нарушений и *Cl. difficile*-инфекцией у детей.

Ключевые слова: антибиотики, диарея, дети, *Cl. difficile*-инфекция

Antibiotic-associated Diarrhea and *Cl. difficile*-infection in Children: Risk Factors

L. N. Mazankova¹, S. G. Perlovskaya²

¹Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

²Children's City Clinical Hospital № 9 named after G. N. Speransky, Moscow

The review of literature presents data on the incidence and characteristics of the current development of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in children. Presented research materials of Russian and foreign scientists on risk factors activation toxigenic strains *Cl. difficile*, showed the relationship between the depth microecological metaboloal violations and *Cl. difficile*-infection in children.

Keywords: antibiotics, diarrhea, children, *Cl. difficile*-infection

Контактная информация: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28; +7 (495) 949-17-22

Mazankova L. N. — doctor of Medical Science, Department of Infectious Diseases, Professor; mazankova@list.ru

УДК 616.34-008.11-03

В последние годы на фоне широкого применения антибактериальных препаратов в педиатрии возросла актуальность изучения антибиотико-ассоциированных диарей (ААД) [1, 2]. По данным ВОЗ (2004 год), ААД — это 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2-х или более последовательных дней, развившихся на фоне приема антибактериальных средств и в течение 8 недель после их отмены, если не выявлено других причин. Факторы риска ААД в настоящее время изучены не достаточно.

В отечественной и зарубежной литературе нет точных данных относительно частоты развития ААД в детской популяции, в проведенных ранее исследованиях этот показатель колеблется от 5 до 40% [3–5]. В работах этих авторов чаще всего ААД наблюдалась у детей в возрасте от 2-х месяцев до 2-х лет независимо от способа введения антибиотика и преимущественно на фоне лечения амоксициллином/клавуланатом (10–25%), эритромицином (16%) и цефалоспорины (9–43%). В амбулаторной педиатрической практике ААД, по результатам исследований А. Damrongtanee [6], встречается в 6,2% случаев. Изучение частоты развития ААД у детей грудного возраста не проводилось.

Причины развития антибиотико-ассоциированных диарей

Возникающие на фоне приема антибиотиков диареи могут иметь инфекционную и неинфекционную природу. В исследованиях Hogenauer С. (1998–2006 г.) было установлено, что патогенез развития ААД напрямую может быть связан с подавляющим воздействием антибиотиков на облигатную нормофлору кишечника и зависеть от класса антибактериальных препаратов [7–10].

К неинфекционным причинам развития ААД можно отнести аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков. Прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника некоторых ан-

тибиотиков (например, неомицина, канамицина, тетрациклинов) вызывает мальабсорбцию и диарею [11]. Эритромицин и другие 14-членные макролиды за счет стимуляции мотилиновых рецепторов желудочно-кишечного тракта увеличивают скорость желудочной эвакуации и время транзита кишечного содержимого в проксимальных отделах толстой кишки, а клавулановая кислота стимулирует перистальтику тонкого кишечника [10, 12]. Бета-лактамы антибиотики (преимущественно цефалоспорины) могут также стимулировать моторику кишечника за счет воздействия на постсинаптические рецепторы гамма-аминомасляной кислоты в мезентеральных сплетениях [13]. Назначение цефоперазона и цефиксима может приводить к гиперосмолярной диарее из-за неполного всасывания из просвета кишечника самих антибиотиков и их метаболитов. На фоне приема ампициллина, клиндамицина, нетилмицина, метронидазола и эритромицина снижается количество анаэробов в полости толстой кишки и, соответственно, нарушается гидролиз углеводов, что сопровождается повышением осмолярности в просвете кишечника и развитием диареи осмотического типа [10]. Уменьшение количества анаэробов в полости толстого кишечника, облигатной интестинальной микрофлоры и нарушение гидролиза углеводов на фоне антибактериальной терапии приводит к уменьшению продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в частности масляной кислоты, которая регулирует всасывание натрия и воды, что способствует развитию диареи секреторного типа [14]. Кроме того, КЖК служат основным источником энергии для эпителиоцитов кишечника человека, а также участвуют в секреции слизи, регуляции ионного обмена в толстой кишке, угнетают рост патогенной микрофлоры [15, 16]. Роль метаболических нарушений в патогенезе диарейного синдрома наиболее вероятна в тех случаях, когда он развивается на 1–3 день от начала антибактериальной терапии [12]. Таким

образом, при нарушении микробного пейзажа на фоне приема антибиотиков существенно изменяются пищеварительные процессы на уровне просвета желудочно-кишечного тракта, что сопровождается многокомпонентным синдромом нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции/мальабсорбции).

В большинстве случаев неинфекционные ААД обычно имеют легкое и среднетяжелое течение, протекают без развития осложнений и признаков колита и купируются даже без специального лечения уже в течение ближайших 2-х суток после отмены антибиотика. Однако есть сообщения о более тяжелом их течении. Так, Maha Barakat и др. [17] наблюдали 23 ребенка в возрасте от 2-х до 11 месяцев, у которых развилась диарея с примесью крови в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Лихорадка и/или лейкоцитоз отмечались у 8 пациентов (34,8%). При ректороманоскопии у 18 детей (78%) выявлены различные виды эритемы (пятна, кольца, диффузное поражение слизистой) и язв (афт) и в 5 случаях (22%) псевдомембраны, однако инфекционная природа колита, обусловленного *Cl. difficile* была доказана только у 3 пациентов.

Инфекционный генез ААД этиологически может быть связан с различными патогенами — *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*), *Clostridium perfringens* типа А, *Klebsiella oxytoca* (геморрагический колит) и *Candida albicans* (особенно у пациентов с ИДС, требующих более длительных сменных курсов антибиотикотерапии) [7–9].

По данным Sparks S. [18], *Cl. perfringens* является причиной 5–20% случаев ААД, чаще остальных отмечается выделение энтеротоксигенных *Cl. perfringens* типа А. Энтеротоксин *Cl. perfringens* представляет собой полипептид 35 кДт, продуцируемый 2–5% изолятами. Он не всасывается в кишечнике и не обнаруживается в крови больных, ограничивая область повреждения слизистой оболочки кишечника.

По результатам исследований Zollner-Schweiz I. et al. [19] и Hoffmann K. M. et al. [20] ААД, вызванная *Klebsiella oxytoca* (антибиотико-ассоциированный геморрагический колит), в отличие от других колитов, возникает чаще у пациентов, амбулаторно получавших производные пенициллина, реже — хинолоны и цефалоспорины. Эндоскопически у этих пациентов отмечается отечность, кровоточивость слизистой кишечника, а также сегментарный характер поражения преимущественно (50–70%) правых отделов или поперечно-ободочной кишки. Исследования на наличие токсинов клостридий, *E. coli*, *Staph. aureus* у всех пациентов были отрицательными. Цитотоксический эффект *Klebsiella oxytoca* был доказан культуральным методом в 50% случаев.

При изучении роли *Candida albicans* при ААД у детей и взрослых Krause R. с коллегами [21] пришел к выводу, что повышенный рост этой бактерии в образцах стула связан именно с лечением антибиотиками, нежели является самостоятельной причиной антибиотико-ассоциированной диареи. Позднее этими же учеными было доказано, что метаболизм углеводов и дегидроксилирование первичных желчных кислот бактериальными ферментными системами приводит к производству КЖК и вторичных желчных кислот (SBA), которые являются ингибиторами факторов роста и прикрепления *Candida albicans* к слизистой кишечника [22].

Антибиотики — факторы риска *Cl. difficile*-инфекции

Большинство зарубежных исследователей считают, что наиболее значимым инфекционным агентом ААД является

Clostridium difficile, и с ней ассоциировано до 10–25% всех ААД и до 90–100% случаев псевдомембранозного колита [5, 23]. В немногочисленных работах российских авторов [24] установлено, что *Clostridium difficile*-диарея составляет 14,7% от общего числа антибиотико-ассоциированных колитов.

По современной классификации вид *Clostridium difficile* относится к роду клостридии (*Clostridium*), семейству *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, классу *Clostridia*, типу *Firmicutes*, царству *Eubacteria* [25]. *Cl. difficile* имеют широкое распространение в окружающей среде, в том числе в почве, воде и фекалиях многих диких, домашних, и сельскохозяйственных животных [12].

Для того чтобы *Cl. difficile* могла вызвать заболевание, должны быть соблюдены ряд условий. Человек должен иметь контакт со спорами токсин-продуцирующих штаммов *Cl. difficile* в сочетании с изменением нормальной микробиоты толстого кишечника, что будет способствовать колонизации этим микроорганизмом. Моделирование подобных ситуаций на животных и исследования микробиома кишечника человека прояснили некоторые микробные и клеточные взаимодействия в рамках этой сложной кишечной экосистемы [26]. Важную роль играет иммунная система хозяина, о чем свидетельствуют более высокая скорость инфицирования и тяжелое течение заболевания у лиц, не имеющих эффективного гуморального иммунного ответа [27, 28].

Как было показано в многочисленных работах зарубежных авторов [29–33], антибиотики являются ключевым фактором риска развития *Cl. difficile*-инфекции в связи с гибелью эндогенной микрофлоры, что позволяет *Cl. difficile*, не только присутствовать, но размножаться и продуцировать токсины. Так, Bartlett J. G. [34] связывает с высоким риском развития *Cl. difficile*-инфекции такие препараты как клиндамицин, цефалоспорины, пенициллины (особенно аминопенициллины), а в последние несколько лет и фторхинолоны.

Результаты исследований ряда авторов показывают [35, 36], что антибактериальная терапия может привести к *Cl. difficile*-инфекции не только через нарушение колонизационной резистентности, но и путем индукции бактериальной реакции на стресс (субингибирующие дозы антибиотиков, снижение pH и др.). В результате чего увеличивается экспрессия факторов колонизации у самой *Cl. difficile*, что более характерно для фторхинолонрезистентных штаммов NAP1/027.

В недавнем докладе Stevens V. et al. [37] отметили госпитализм и совокупное воздействие антибиотиков как факторы, предрасполагающие к развитию клостридиозной инфекции. По результатам наших исследований [38] установлено, что на фоне приема антибиотиков группы цефалоспоринов III поколения в условиях стационара, возрастает риск *Cl. difficile*-инфекции до 72,88%, значительно превышая частоту амбулаторных случаев — 27,12%. Напротив, антибиотики группы аминопенициллинов гораздо чаще вызывали клостридиозную инфекцию при приеме амбулаторно, чем в стационаре (85,71 против 14,29% соответственно). Таким образом, по результатам наших исследований к факторам риска *Cl. difficile*-инфекции у детей следует относить прием цефалоспоринов III поколения в условиях стационара и аминопенициллинов в поликлинической практике.

В 2004 году Paterson D. L. в своей работе о «сопутствующем ущербе» («Collateral damage») антибактериальных

препаратов пришел к выводу, что антибиотико-индуцированные изменения структуры сообществ коренных представителей микрофлоры кишечника человека являются одним из основных факторов, определяющих уменьшение сопротивления против колонизации *Cl. difficile* [39]. Доказательства этого положения неоднократно были продемонстрированы на животных моделях — хомяки, мыши [36, 40] и на лигированной петле толстой кишки человека [41]. В своей работе Theriot [42], изучая антибиотик-индуцированные нарушения микробиома и метаболомные изменения в кишечнике мышей, определил устойчивость к спорам *Clostridium difficile* до антибиотикотерапии (цефоперазон) и через 6 недель после ее прекращения, а все грызуны, получавшие курс цефоперазона уже на 2-е сутки терапии теряли колонизационную резистентность к этой бактерии.

Описано, что у пациентов, выздоравливающих после *Cl. difficile*-инфекции, рецидив может быть связан с недостаточным восстановлением предшествующего разнообразия микроорганизмов в кишечнике [43, 44]. Последнее наблюдение объясняет, почему трансплантация фекальной микробиоты так эффективна в лечении пациентов с рецидивирующим течением *Cl. difficile*-инфекции [45, 46]. Точные защитные механизмы нормальной микрофлоры в предотвращении развития заболевания изучены недостаточно. Существует несколько гипотез.

Почти 30 лет назад в экспериментах *in vitro* было показано, что желчь стимулирует прорастание спор *Clostridium difficile*. Доказано, что холат (перичные желчные кислоты) стимулирует прорастание спор, а дезокси- и хенодезоксихолат (вторичные желчные кислоты) обладают мощным ингибирующим действием на споры и вегетативные формы *Clostridium difficile*. Sorg и Sonenshein, исследуя влияние желчных кислот на *Cl. difficile*, пришли к выводу, что лечение антибиотиками подавляет микрофлору (*Firmicutes* и *Bacteroidetes*), ответственную за трансформацию первичных желчных кислот, что приводит к увеличению концентрации холата и как следствие процветания *Cl. difficile* в толстом кишечнике [26]. Это было доказано также на мышиной модели Theriot С. М. [42].

При изучении внутренних механизмов сопротивления, была выявлена способность микробиоты кишечника продуцировать бактериоцины (противомикробные вещества), которые непосредственно ингибируют рост *Cl. difficile* [26, 41]. Существуют также предположения о врожденных защитных иммунных реакциях через Toll-рецепторы (TLR), активация которых способна предотвратить заболевание. В исследованиях Jagshum установлено, что активации флагеллина TLR5 иммунных клеток мышей было достаточно, чтобы предотвратить развитие *Cl. difficile*-инфекции после лечения антибиотиками [47]. Некоторые ученые считают, что конкуренция между нормальной микрофлорой и *Cl. difficile* за ограниченные пищевые ресурсы также может вести к подавлению роста *Cl. difficile* [26].

Данные по изучению эпидемиологии *Cl. difficile*-инфекции у детей немногочисленны из-за ограниченного эпиднадзора и недостаточного количества исследований, проводимых в педиатрической популяции. Например, в Англии детей младше 2-х лет исключают из обследования на *Cl. difficile*-инфекцию, ссылаясь на высокий процент бактерионосительства в данной возрастной группе [48]. Подобная практика существует и в большинстве европейских стран и Америке.

Несмотря на это, английскими учеными в 2012 году [48] было проведено исследование, в которое было включено 75 детей с *Cl. difficile*-инфекцией, где максимум заболеваемости был в группе детей младше 2-х лет. Почти половина — 37 случаев (49,3%) имели внутрибольничную этиологию, 55 пациентов (74%), получали антибиотики за месяц до исследования, из них у 50 (91%) отмечался обильный жидкий стул до 5 раз в день. Существенного увеличения заболеваемости детей в Англии в возрастном аспекте не выявлено. Наиболее часто назначаемыми антибиотиками в данном исследовании были цефалоспорины, что может отражать более широкое их применение у детей в целом. В то время как в исследованиях Kim J., Smathers S. A., Prasad P. et al. [49] сообщается о неуклонном увеличении ежегодной заболеваемости *Cl. difficile*-инфекцией среди детей в стационарах США (за 5-летний период с 2001 по 2006 год с 2,6 до 4 случаев на 1000 госпитализаций). Средний возраст детей составил 4 года, из них 26% госпитализированных были в возрасте до 1 года, и 5% — новорожденные. Они также зафиксировали увеличение случаев заболеваемости *Clostridium difficile*-инфекцией в возрастной группе от 5 до 17 летнего возраста.

В исследовании Adlerbertha I. et al. [50] с помощью ПЦР риботипирования и картирования генов изучена стойкость риботипов *Cl. difficile* в микрофлоре детей: исследованы фекальные образцы 42 детей при рождении и в 12, 18 или 36 месяцев. Среди 59 штаммов *Cl. difficile*, 71% были токсинпроизводящими. Этот показатель выше на 40%, чем рассчитанный по данным 9 объединенных исследований в недавнем обзоре за 2010 год [51]. Более половины штаммов, выделенных от новорожденных в шведском исследовании, принадлежали к 001 и 014 риботипам (32 и 19% соответственно). С риботипом 001 связывают рецидивирующее течение заболевания, возможно это связано с эффективным производством токсина и высокой скоростью споруляции [52, 53]. Почти все штаммы риботипа 014 были выделены от 25% детей после 2-месячного возраста, что свидетельствовало о приобретении их за пределами больницы или роддома.

В исследовании Khanna S. [54], проведенного в США за период 1991—2009 гг., были зафиксированы 92 случая *Cl. difficile*-инфекции среди детского населения, из них 75% случаев были отнесены к внебольничной *Cl. difficile*-инфекции. Средний возраст детей составлял 2,3 года. За этот период наблюдений отмечено увеличение общей заболеваемости *Cl. difficile*-инфекцией в 12,5 раз — с 2,6 (1991—1997) до 32,6 (2004—2009) на 100 000 ($P < 0,0001$). Одновременно в 10,5 раз увеличилась внебольничная заболеваемость — с 2,2 до 23,4 на 100 000 детей соответственно. В 72% случаев прослеживалась явная связь с применением антибиотиков за 10—12 недель до заболевания.

От бессимптомного носительства до развития *Cl. difficile*-инфекции у детей раннего возраста

Одной из основных особенностей микроэкологии кишечника у детей раннего возраста является высокий уровень колонизации токсигенными штаммами *Clostridium difficile* при отсутствии клинической картины заболевания. Наиболее высокая колонизация *Cl. difficile* регистрируется у новорожденных (до 70%). Однако наличие токсигенных штаммов у них не приводит к диарее, что объясняется отсутствием у этой группы пациентов высокоаффинных рецепторов к токсину А [10, 55].

По результатам исследований Jangi S., Lamont J. T. [51] у здоровых детей младше 1 месяца жизни *Cl. difficile* обнаруживается в среднем в 37% образцов стула. Затем, к 6-и месячному возрасту этот показатель снижается до 30%, а к 1 году составляет около 10%. После года процент бессимптомного носительства *Clostridium difficile* снижается, достигая к 3-м годам уровня 3%, характерного для взрослого населения. Есть предположение, что высокий уровень колонизации у младенцев наблюдается из-за низкой колонизационной резистентности кишечной микрофлоры, не способной подавить рост *Cl. difficile* [50].

В отличие от европейских и американских исследований, в исследовании, проведенном в Японии Shinichirou Matsuki и др. в 2005 году, показатели колонизации у детей в возрасте до 2 лет был значительно выше (84,4%), чем у детей 2-х лет и старше (30,3%). Когда авторы проанализировали по возрастным группам, уровни носительства составили 100,75, 45,5, 24, 38,5, и 23,5% у детей 0, 1, 2, 3, 4 и 5 лет соответственно. С помощью ПЦР и риботипирования доказано, что максимум заражения детей *Cl. difficile* в Японии происходит в детских дошкольных учреждениях. Изоляты *Cl. difficile* чаще соответствовали штаммам, найденным на объектах в этих учреждениях [56].

Признанным фактором риска увеличения колонизации новорожденных считается пребывание в отделении интенсивной терапии — 54,9% против 11% в обычных палатах. Что может быть связано с более высокой плотностью заселения спорами этого микроорганизма и частым контактом новорожденных в этих отделениях с медперсоналом и медицинским оборудованием [56].

Результаты проведенных исследований С. Rousseau [57] показывают, что присутствие *Cl. difficile* в микробиоте кишечника, в том числе токсигенных штаммов, в значительной степени связаны с изменениями в составе микробиологической экосистемы. Любые факторы, потенциально влияющие на состояние микрофлоры кишечника, являются потенциальными факторами риска активации токсигенных штаммов *Cl. difficile* в зависимости от доношенности ребенка, возраста и типа вскармливания. Были изучены образцы стула от 53 детей в возрасте от 0 до 13 месяцев, 27 негативных и 26 положительных на *Cl. difficile*. Доминирующие профили микробиоты были оценены с помощью современных методов ПЦР риботипирования. Установлено, что триггерную роль в колонизации кишечника токсигенными штаммами *Clostridium difficile* могут играть бактерии группы *Ruminococcus* и *Klebsiella*. В микрофлоре кишечника при *Cl. difficile*-инфекции наблюдается увеличение количества факультативных анаэробов и снижение *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, играющих решающую роль в колонизационной резистентности против *Cl. difficile* [58].

В отличие от взрослых пациентов, в фекальной микрофлоре у детей преобладают *Bacteroidetes*, с возрастом соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* увеличивается [59, 60]. Индекс *Firmicutes/Bacteroidetes* считается характеризующим состояние здоровья, а также может отражать эубиоз или дисбактериоз желудочно-кишечного тракта. В исследовании Zongxin Ling [61] повышенное соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* использовалось в качестве индикатора для прогнозирования предрасположенности к заболеванию *Cl. difficile*-инфекцией. Даже при отсутствии лечения антибиотиками у новорожденных возможна колонизация токсигенными штаммами *Cl. difficile* при низком индексе соотноше-

ния *Firmicutes/Bacteroidetes* и увеличения количества факультативных анаэробов.

Дети, находящиеся на грудном вскармливании, имеют показатели колонизации кишечника *Cl. difficile* в 2 раза ниже (14%), чем на искусственном вскармливании (30%) [62]. Другие исследователи также подтверждают связь между видом вскармливания и уровнем колонизации [63]. Снижение колонизации кишечника *Cl. difficile* у детей на грудном вскармливании объясняется ежедневным дробным поступлением с грудным молоком IgA, защищающим слизистые оболочки ЖКТ от возбудителей кишечных инфекций, и других ценных компонентов — лизоцим, лактоферрин, пропердин, пероксидаза, материнские макрофаги и лимфоциты, выполняющих протективную роль и опосредованно способствующие формированию нормального биоценоза пищеварительного тракта ребенка. В ряде исследований достоверно доказано, что бифидобактерии играют защитную роль против колонизации *Cl. difficile* на фоне повышения местного иммунитета (IgA) [64]. При снижении количества бифидобактерий уменьшается синтез секреторного IgA, повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи и условно-патогенных микроорганизмов, что способствует развитию аллергических реакций и инфекционного процесса [65].

***Cl. difficile*-инфекция у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), болезнью Гиршпрунга и онкологическими заболеваниями**

Возможность развития клостридиозной инфекции у пациентов с ВЗК в последнее время привлекает особый интерес ученых. Одной из причин является несвоевременная постановка диагноза клостридиоза при наличии у пациента сопутствующего хронического воспалительного заболевания кишечника ввиду сходной клинической картины. Исследование образцов кала на токсины *Cl. difficile* обычно проводится только тогда, когда не отмечается улучшения состояния больного, несмотря, казалось бы, на адекватно проводимую терапию. Крупнейшее исследование по данной проблеме было проведено в начале XXI века на базе отделений гастроэнтерологии и лабораторной диагностики университетских клиник Бельгии под руководством Peter Bossuyt и соавторов [66].

Крайне тяжелые и летальные случаи *Cl. difficile*-инфекции в большинстве случаев отмечаются у детей с выраженной нейтропенией, у младенцев с болезнью Гиршпрунга и у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Отдельные исследования позволяют предположить, что тяжелые *Cl. difficile*-инфекции могут встречаться у детей раннего возраста. Например, *Cl. difficile*-псевдомембранозный колит был диагностирован при вскрытии у детей с болезнью Гиршпрунга, а также у недоношенного ребенка с некротическим энтероколитом [24, 67].

Исследования последних лет ярко показывают тесную связь с наличием сопутствующих заболеваний, таких как гематоонкология, иммунодефициты и ВЗК, сопровождающихся иммуносупрессивным состоянием [66]. В исследовании Sumita Pai [48], среди 68 пациентов 12 (17,6%) имели злокачественные заболевания крови и 20 (29%) солидные опухоли органов. Обе группы пациентов получали химиотерапию во время исследования или ранее. В этих группах заболеваемость внутрибольничной *Cl. difficile*-инфекцией имела самые высокие показатели (59,5%) [68, 69].

Больные с онкологическими заболеваниями крови могут быть источником распространения *Cl. difficile* в педиатрических стационарах [29, 69]. Есть данные, что это является следствием сочетания таких факторов как частые госпитализации, длительное применение антибиотиков, иммуносупрессия, нейтропения и др. У 62,5% пациентов с онкогематологией отмечалась нейтропения, в то время как нейтрофилы играют ключевую роль в патофизиологии *Cl. difficile*-инфекции [70].

Заключение

Развитие у детей на фоне применения антибактериальных препаратов ААД остается актуальной проблемой практической педиатрии и в настоящее время. ААД могут протекать в различных формах — от среднетяжелой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного и фульминантного колита. Широкое применение антибактериальных препаратов в стационарах различного профиля придает данной проблеме общеклиническое значение. В 15–25% случаев причиной развития ААД является *Cl. difficile*. В числе эпидемиологических факторов, имеющих значение в развитии инфекции, большое значение играют: возраст пациента, факт госпитализации в стационар, его профиль, прием антибактериальных препаратов различных групп. Например, на фоне приема антибиотиков группы цефалоспоринов в условиях стационара риск развития *Cl. difficile*-инфекции у детей возрастает до 72,8%.

В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению кишечного микробиома, изменениям в его структуре под влиянием антибиотикотерапии, поиску факторов риска развития *Cl. difficile*-инфекции, а также изучению отдаленных последствий носительства токсигенных штаммов у детей раннего возраста.

Литература/References:

- Баранов А.А. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Стречунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — № 9 (3). — С. 200–210. Baranov A.A., Strachunskiy L.S. [Antibiotics use in children in outpatient practice] // Metodicheskii rekomendatsii // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. — 2007. — 9 (3) : S. 200–210. (In Russ)
- Sommet A., Sermet C., Boelle P.Y., Tafflet M., Bernède C. et al. (2004) No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community // *J. Antimicrob Chemother* 54 : 524–528.
- Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. — 2004. — Т. 12 : 3. — С. 148–151. Belmer S.V. Antibiotic-associated intestinal dysbacteriosis // *RMJ*. — 2004. — 12 (3) : 148–151. (In Russ)
- Turke D., Bernet J. P., Marx J., Kempf H., Giard P., Welbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2003. — 37 : 22–26.
- Alam S., Muchataq M. Antibiotic associated diarrhea in children. // *Indian Pediatr*. — 2009. — Jun. — 46 (6) : 491–6.
- Damrongmanee A., Ukarapol N., 2000: Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting // *J of the Med Assoc of Thailand*. — 90 (3) : 513–517.
- Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis*. — 1998. — 27 : 702–10.
- Hogenauer C., Langner C., Beubler E. et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis // *N Engl J. Med*. — 2006. — 355 : 2418–26.
- C. Hogenauer et al. *Klebsiella oxytoca* as a Causative Organism of Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis // *N Engl J. Med*. Dec. — 7. — 2006. — 355 : 2418–26.
- Лобзин Ю.В. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* / Ю.В. Лобзин, С.М. Захаренко, Г.А. Иванов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 3. — Т. 4. — С. 200–232. Yu.V. Lobzin, S.M. Zakharenko, G.A. Ivanov. [Current Understanding of *Clostridium difficile* Infection] // *Clin. Microb. and Antimicrob. Chemoth.* — 2002. — № 3. — V. 4. — S. 200–232. (In Russ)
- Bose S., Han K.W., Lee M.J., Kim H. (2013) Intestinal Protective Effects of Herbal-Based Formulations in Rats against Neomycin Insult. // *Evid Based Complement Alternat Med*. — 2013 : 161278
- Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 1. — Т. 4. — С. 22–32. Malov V.A. [Antibiotic-Associated Diarrhea] // *Clin. Microb. and Antimicrob. Chemoth.* — 2002. — № 1. — V. 4. — S. 22–32. (In Russ)
- David M.S., Donald H.A., Fabio B. Association Between Antibiotic Use and Primary Idiopathic Intussusception // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. — 2003. — Suppl. 157 (1). — P. 54–59.
- Acar J.F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora // *Chemotherapy* 2001. — 47 (3) : 15–23.
- Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. — 2005. — № 6. — Т. 7. — С. 437–443. Bondarenko V.M. [Metabolic probiotics: mechanisms of therapeutic effect in microecological disorders] // *Consilium Medicum. Gastroenterology*. — 2005. — № 6 (7). — S. 437–43. (In Russ)
- Ардатская М.Д. Дисбактериозы кишечника: эволюция взглядов, современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. — 2006. — № 2. — С. 4–17. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. [Dysbacteriosis of the intestine: evolution of views, modern principles of diagnosis and pharmacological correction] // *Consilium Medicum. Gastroenterology*. — 2006. — № 2. — S. 4–17. (In Russ)
- M. Barakat, Z. El-Kady, M. Mostafa, N. Ibrahim, H. Ghazaly. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles // *J. of Ped Gastroint and Nutr*. — 52 (1). — 60–64.
- Sparks S., Carman R.J., Sarker M., McLane B. Genotyping of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* fecal isolates associated with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America // *J Clin Microbiol*. — 2001. — 39 (3) : 883–8.
- Zollner-Schwetz I. et al. — 2008. Role of *Klebsiella oxytoca* in antibiotic-associated diarrhea // *Clin. Infect. Dis*. — 47 : e74–e78.
- Hoffmann K.M. et al. 2010. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis caused by cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* // *Pediatrics*. — 125 : e960–e963.
- Krause R., Schwab E., Bachhiesl D., Daxböck F., Wenisch C., Krejs G.J., Reisinger E.C. Role of *Candida* in antibiotic-associated diarrhea // *J Infect Dis*. — 2001. — Oct. 15. — 184 (8) : 1065–9. — Epub. — 2001. — Aug 31.
- Krause R., Krejs G., Wenisch C., Reisinger E.C. Elevated fecal *Candida* counts in patients with antibiotic-associated diarrhea: role of soluble fecal substances // *Clin and Diagn Lab Immunol*. — 2003. — V. 10 (1). — 167–168.
- Thomas C., Stevenson M., Riley T.V. (2003). Antibiotics and hospital acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of published epidemiological studies // *J. of Antimicrob Chemoth.* — 51 (6). — 1339–1350.
- Захарова И.Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение. Учебное пособие для врачей / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова. - М., 2011. — 48 с. Zaharova I.N., Mazankova L.N. [Antibiotic-associated diarrhea in children the problem and the solution] (training manual for doctors). — Moscow. — 2011. — 48 s. (In Russ)
- Захаренко С.М. Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile* / С.М. Захаренко, С.В. Пономарев // Лечение и профилактика. — 2012. — № 3. — С. 82–89. Zakharenko S.M., Ponomarev S.V. [The diseases associated with *Clostridium difficile*] // *Treatment and Prevention*. — 2012. — № 3. — S. 82–89. (In Russ)
- Britton R.A., Young V.B. 2012. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance // *Trends Microbiol*. — 20 : 313–319.
- Kelly C.P., Kyne L. 2011. The host immune response to *Clostridium difficile*. // *J. Med. Microbiol*. — 60 : 1070–1079.
- Loo V.G. et al. 2011. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization // *N. Engl. J. Med*. — 365 : 1693–1703.

29. Morinville V., McDonald J. (2005) Clostridium difficile — associated diarrhea in 200 Canadian children // *Can J Gastroenterol.* — 19 (8) : 497–501.
30. Spivack J.G., Eppes S.C., Klein J.D. (2003) Clostridium difficile associated diarrhea in a pediatric hospital // *Clin Pediatr (Phila).* — 42 (4) : 347–52.
31. Klein E.J., Boster D.R., Stapp J.R., Wells J.G., Qin X. et al. (2006) Diarrhea etiology in a Children's Hospital Emergency Department: a prospective cohort study // *Clin Infect Dis.* — 43 (7) : 807–13.
32. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. (2009) Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis // *Nature.* — 7 : 526–36.
33. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. 2008. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing // *PLoS Biol.* — 6:e280. doi: 10.1371/journal.pbio. — 0060280.
34. Bartlett J.G. Clostridium difficile: progress and challenges // *Ann N. Y. Acad Sci.* — 2010. — 1213 : 62–69.
35. Denève C., Bouttier S., Dupuy B., Barbut F., Collignon A., Janoir C. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on colonization factor expression by moxifloxacin-susceptible and moxifloxacin-resistant Clostridium difficile strains // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2009. — Dec. — 53 (12) : 5155–62.
36. Razaq N. et al. Infection of hamsters with historical and epidemic BI types of Clostridium difficile // *J. Infect Dis.* — 2007. — 196 : 1813–1819.
37. Stevens V. et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection // *Clin Infect Dis.* — 2011. — 53 : 42–48.
38. Юнес Б. Роль *Clostridium difficile* в формировании антибиотик-ассоциированной диареи у детей: Автореф. ... к.м.н. - М., 2013. — 25 с.
Yunes B. [Role *Clostridium difficile* in the formation of antibiotic-associated diarrhea in children] (abstract). — М., 2013. — 25 s. (In Russ)
39. Paterson D.L. Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy // *Clin Infect Dis.* — 2004. — 38 (Suppl 4). — S. 341–345.
40. Reeves A.E. et al. The interplay between microbiome dynamics and pathogen dynamics in a murine model of Clostridium difficile Infection // *Gut Microbes.* — 2011. — 2 : 145–158.
41. Rea M.C. et al. Microbes and Health Sackler Colloquium: Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on Clostridium difficile and microbial diversity in a model of the distal colon // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2010.
42. Theriot C.M., Koenigsnecht M.J., Carlson P.E. Jr, Hatton G.E., Nelson A.M., Li B., Huffnagle G.B., Z Li J., Young V.B. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to Clostridium difficile infection // *Nat Commun.* — 2014. — 5 : 3114.
43. Dethlefsen L., Relman D.A. 2011. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 108 (Suppl 1) : 4554–4561.
44. Gough E., Shaikh H., Manges A. R. 2011. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection // *Clin. Infect. Dis.* — 53 : 994–1002.
45. Van Nood E et al. 2013. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile // *N. Engl. J. Med.* — 368 : 407–415.
46. Maribeth R. Nicholson, Isaac P. Thomsen and Kathryn M. Edwards. Controversies Surrounding Clostridium difficile Infection in Infants and Young Children // *Children.* — 2014. — 1 (1). — 40–47.
47. Jarchum I. et al. Toll-like receptor-5 stimulation protects mice from acute Clostridium difficile colitis // *Infect Immun.* — 2011. — 79 : 1498–1503.
48. Pai S., Aliyu S.H., Enoch D.A., Karas J.A. Five years experience of Clostridium difficile infection in children at a UK tertiary hospital: proposed criteria for diagnosis and management // *PLoS One.* — 2012. — 7 (12) : e51728.
49. Kim J., Smathers S.A., Prasad P. et al. Epidemiological features of Clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States. — 2001–2006 // *Pediatrics.* — 2008. — 122 : 1266–1270.
50. Adlerbertha I., Huangb H., Lindberga E. et al. Toxin-Producing Clostridium difficile Strains as Long-Term Gut Colonizers in Healthy Infants // *J. Clin. Microbiol. January.* — 2014. — V. 52. — № 1. — 173–179.
51. Jangi S., Lamont J.T. 2010. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life // *J. Pediatr. Gastroenterol. — Nutr.* 51.: — 2–7.
52. Magnusson C., Wullt M., Löfgren S., Iveroth P., Akerlund T., Matussek A. 2013. Ribotyping of Clostridium difficile strains associated with nosocomial transmission and relapses in a Swedish county // *APMIS.* — 121 : 153–157.
53. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., Brazier J.S., Wilcox M.H., Rupnik M., Monnet D.L., van Dissel J.T., Kuijper E.J., ECDIS Study Group. — 2011. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey // *Lancet.* — 377 : 63–73.
54. Khanna S. et al. The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study // *Clin Infect Dis.* — 2013. — May 56 (10) : 1401–6.
55. Penders J., Thijs C., Van den Brandt P. A., Kummeling I., Snijders B. et al. (2007) Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study // *Gut.* — 56 : 661–7.
56. Matsuki S., Ozaki E., Shozu M. et al. Colonization by Clostridium difficile of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan // *Int Microbiol.* — 2005. — 8 : 43–48.
57. Rousseau C. et al. Clostridium difficile colonization in early infancy is accompanied by changes in intestinal microbiota composition // *J. Clin Microbiol.* — 49 : 858–865 (2011).
58. Ling Z. et al. Pyrosequencing analysis of the human microbiota of healthy Chinese undergraduates // *BMC Genomics.* — 14.: 390 (2013).
59. Mariat D. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age // *BMC Microbiol.* — 9 : 123 (2009).
60. Ling Z., Liu X., Jia X., Cheng Y. et al. 2014. Impacts of infection with different toxigenic Clostridium difficile strains on faecal microbiota in children // *Sci Rep.* — 2014. — Dec 15. —4 : 7485.
61. Tonooka T., Sakata S., Kitahara M. et al. Detection and quantification of four species of the genus Clostridium in infant feces // *Microbiol Immunol.* — 2005. — 49 : 987–992.
62. Щеллягина Л.А. Секреторный иммунитет кишечника у детей раннего возраста / Л.А. Щеллягина, И.В. Круглова, В.А. Перцева // *Педиатрия.* — 2011. — № 3. — С. 48–50.
Sheplygina L.A., Kruglova V.I., Pertseva V.A. [The secretory immune system of the intestine in children of early age] // *Pediatrics.* — 2011. — № 3. — S 48–50. (In Russ)
63. Penders J., Vink C., Driessen C. et al. Quantification of Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Clostridium difficile in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR.// *FEMS Microbiol Lett.* — 2005. — 243 : 141–147.
64. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. 2002. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with Clostridium difficile infection // *J. Med. Microbiol.* — 51 : 448–454.
65. Эпидемиология и клинические варианты Clostridium difficile-инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, Б. Юнес, С.Г. Горбунов, И.С. Курохтина // *Детские инфекции.* — 2012. — № 3. — С. 39–42.
Mazankova L.N., Yunes B., Gorbunov S.G., Kurokhtina I.S. [Epidemiology and clinical variants of Clostridium difficile infection on the background of antimicrobial therapy in children] // *Children Infections.* — 2012. — № 3. — S. 39–42. (In Russ)
66. Bossuyt P., Verhaegen J., Van Assche G., Rutgeerts P., Vermeire S. Increasing incidence of clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis.* — 2009. — 3 : 4–7.
67. Parsons S.J., Fenton E., Dargaville P. Clostridium difficile associated severe enterocolitis: a feature of Hirschsprung's disease in a neonate presenting late // *J. of paed and child health.* — 41 : 12. — 2005. — Dec. — Pg 689–90.
68. El-Mahallawy H.A., El-Din N.H., Salah F., El-Arousy M., El-Naga S. A. (2004) Epidemiologic profile of symptomatic gastroenteritis in pediatric oncology patients receiving chemotherapy // *Pediatr Blood Cancer.* — 42 (4) : 338–42.
69. Castagnola E., Battaglia T., Bandettini R., Caviglia I., Baldelli I. et al (2009) Clostridium difficile — associated disease in children with solid tumors // *Support Care Cancer.* — 17 (3) : 321–4.
70. Simon A., Fleischhack G., Hasan C., Bode U., Engelhart S. et al. (2000) Surveillance for nosocomial and central line related infections among pediatric hematologyoncology patients // *Infect Control Hosp Epidemiol.* — 21 (9) : 592–596.

Пятилетний опыт применения высокоактивной антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. Н. СИМОВАНЬЯН

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Проведено клиническое, иммунологическое и вирусологическое обследование 67 ВИЧ-инфицированных детей, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) в течение 12–60 месяцев. ВААРТ способствовала подавлению репликации ВИЧ, повышению содержания Т-хелперов, уменьшению частоты и выраженности клинических симптомов. При длительном применении ВААРТ значительная часть пациентов нуждается в коррекции терапии из-за утраты эффективности стартовой схемы или развития побочных эффектов. Для повышения эффективности терапии в схемы ВААРТ необходимо включать лопинавир/ритонавир, а также осуществлять подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности вируса.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, высокоактивная антиретровирусная терапия

Five-year Experience of Highly Activity Antiretroviral Therapy in Children with HIV-infection

V. B. Denisenko, E. N. Simovanyan

Rostov on Don State Medical University

Clinical, immunological and virologic examination of 67 HIV infected children receiving highly activity antiretroviral therapy (HAART) within 12–60 months is conducted. HAART promoted suppression of HIV replication, increase of T-helpers count, reduction of clinical symptoms frequency and its expressiveness. At long HAART application the considerable part of patients needs therapy correction because of loss of efficiency of the starting scheme or development of side effects. For increase of therapy efficiency it is necessary lopinavir/ritonavir to include in HAART schemes, and also to carry out selection of preparations taking into account HIV drug resistance.

Keywords: HIV infection, children, highly activity antiretroviral therapy

Контактная информация: Денисенко Валентин Борисович — доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29; 8(863) 232-73-58; dvalentinb@gmail.com
Denisenko Valentin Borisovich, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov on Don State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky, 29; 8(863) 232-73-58; dvalentinb@gmail.com

УДК 616.98:578.828

Неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции у пациентов детского возраста, быстрое формирование глубоких нарушений в иммунной системе, присоединение тяжелых оппортунистических инфекций (ОИ), развитие летального исхода диктуют необходимость своевременного назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [1–3]. Специалистами Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией разработаны показания к назначению ВААРТ с учетом стадии заболевания, степени иммуносупрессии и уровня вирусной нагрузки крови (ВНК) [4]. Предложены схемы ВААРТ, которые подразделяются на предпочтительные, альтернативные и используемые в особых случаях, а также критерии эффективности и неэффективности терапии, принципы составления схем второго ряда. Многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями доказана эффективность ВААРТ у детей, которая заключается в подавлении репликации ВИЧ, улучшении состояния иммунного статуса, уменьшении частоты и тяжести ОИ, скорости прогрессирования инфекционного процесса, летальности [5–9].

Применение антиретровирусной терапии имеет ряд особенностей. Так, современные схемы ВААРТ не позволяют полностью элиминировать ВИЧ, поэтому лечение проводят пожизненно [3, 10]. В результате высокой генетической изменчивости ВИЧ, а также из-за недостаточной приверженности пациента лечению возможно формирование лекарственной резистентности вируса и сни-

жение эффективности терапии, что диктует необходимость перехода на схемы второго и последующих рядов [4, 11]. Кроме того, используемые препараты вызывают побочные эффекты, что также заставляет корректировать применяемые схемы лечения [12].

В связи с этим представляется актуальным анализ результатов наблюдения за пациентами, длительно получающими антиретровирусную терапию, что позволит оценить ее клинико-лабораторную эффективность в долгосрочном плане, выявить причины неэффективности, обосновать наиболее оптимальные варианты замены препаратов, установить частоту побочных эффектов. Это будет способствовать повышению эффективности ВААРТ у пациентов детского возраста.

Цель исследования — охарактеризовать опыт использования ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией за пятилетний период.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 67 детей с ВИЧ-инфекцией, получавших ВААРТ. Возраст пациентов в момент начала противовирусной терапии колебался от 24 до 36 мес. (медиана 30 мес., интерквартильный интервал 26–33 мес.). До начала лечения, согласно рекомендациям Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией, проводили углубленное обследование больных, включавшее изучение анамнеза, клиническое обследование, консультацию специалистов (окулиста,

Таблица 1. Динамика клинических симптомов ВИЧ-инфекции у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию

	До лечения		Через 12 месяцев	
	п	%	п	%
ВИЧ-ассоциированные с-мы				
ГЛАП	67	100	67	100
Гепатомегалия	67	100	53	79,1*
Спленомегалия	29	43,3	3	4,5*
Дефицит массы тела	54	80,6	35	52,2*
ВИЧ-энцефалопатия	6	8,9	0	0*
Миокардиопатия	20	29,9	5	7,5*
Нефропатия	6	8,9	0	0*
Энтеропатия	7	10,4	1	1,5*
Анемия	50	74,6	13	19,4*
Тромбоцитопения	5	7,5	0	0*
Лихорадка	12	17,9	0	0*
Оппортунистические инфекции				
Локализованные ОИ	67	100	48	71,6*
Бактериальные ОИ	64	95,5	45	67,2*
Активная форма туберкулеза	6	8,9	0	0*
Активная форма ИППГ	22	32,8	11	16,4*
Активная форма ЦМВИ	23	34,3	3	4,5*
Активная форма ЭБВИ	27	40,3	6	8,9*
Кандидоз	31	46,3	3	4,5*
Пневмоцистоз	5	7,5	0	0*
Генерализованные ОИ	12	17,9	0	0*

* — достоверность различий показателей до лечения и через 12 месяцев

невролога, ЛОР-врача), инструментальные методы (рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови [4]. Исследовали состояние иммунного статуса. Количество Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), Т-хелперов (CD4+CD3+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+CD3+), В-лимфоцитов (CD19+CD3-), естественных киллерных клеток (CD16+CD56+) в крови изучали в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двупараметрических моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «Epic-XL Coulter» (Франция). Содержание IgA, IgM и IgG определяли по G. Mancini, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом их преципитации полиэтиленгликолем. Метаболическую

активность нейтрофилов и ее адаптационные возможности оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ). Коэффициент стимуляции НСТ-теста высчитывали по формуле:

$$K \text{ ст.} = \text{НСТ сп.} / \text{НСТ ст.}$$

Уровень вирусемии ВИЧ (вирусную нагрузку крови — ВНК) исследовали методом количественной полимеразной цепной реакции (тест-системы «Амплисенс», Россия) с регистрацией полученных результатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия).

Антитела IgM и IgG классов к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ), токсоплазмам, антитела IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам вируса Эпштейна-Барр определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

Схемы ВААРТ составляли в соответствии с рекомендациями Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией [4]. Схемы ВААРТ включали два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) в сочетании с одним ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы (ИП) вируса. В стартовой схеме ВААРТ сочетание 2 НИОТ выбора получали 49 (73,1%) человек, в том числе зидовудин + ламивудин — 44 (65,7%) пациентов, абакавир + ламивудин — 5 (7,5%) детей. Альтернативные сочетания 2 НИОТ назначали 18 (26,9%) больным, в том числе фосфазид + диданозин — 11 (16,4%), фосфазид + ламивудин — 5 (7,5%), диданозин + ламивудин — 2 (3%) пациентам. В качестве третьего компонента стартовой схемы у 22 (32,8%) больных использован ННИОТ (невирапин — НВП, вирамун, производство «Boehringer Ingelheim International», Германия), у 45 (67,2%) пациентов — ИП, в том числе лопинавир/ритонавир (ЛПВ/РТВ, калетра, производство «Abbot Laboratories LTD», США) — у 24 (35,8%), нелфинавир (НФВ, вирасепт, производство «Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцария) — у 21 (31,3%) ребенка.

После начала ВААРТ повторное клиническое обследование, в соответствии с рекомендациями Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией, проводили через 2 недели, в последующем клинико-лабораторное обследование осуществляли один раз в 4 недели [4]. При оценке клинической, иммунологической и вирусологической эффективности и неэффективности ВААРТ использовали критерии, предложенные специалистами Научно-практического центра Минздрава России по оказанию помощи беременным и детям с ВИЧ-инфекцией [4]. При неэффективности схемы противовирусной терапии или развитии тяжелых побочных эффектов переходили на схемы второго и, при необходимости, третьего ряда [4]. У 12 (17,9%) пациентов подбор схемы второго и третьего ряда осуществляли с учетом результатов исследования лекарственной резистентности ВИЧ (тест-системы «Viraseq HIV-1 genotyping system» производства «Abbot», США, «Амплисенс-HIV-Resist-seq» производства «Интерлабсервис», Россия).

Таблица 2. Динамика показателей иммунного статуса у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, Me (ИКИ)

Показатели	До лечения	Через 12 месяцев	Здоровые дети
CD3+CD19-, %	73 ⁰ (66–80)	77 ^{0,1} (71–80)	79,5 (75,5–84)
CD3+CD19-, 10 ⁹ /л	1,5 ⁰ (1–2)	1,7 ^{0,1} (1,1–2)	3,18 (3,02–3,36)
CD4+CD3+, %	19 ⁰ (13–24)	30 ^{0,1} (24–35)	49,5 (45,5–53,5)
CD4+CD3+, 10 ⁹ /л	0,45 ⁰ (0,2–0,72)	0,88 ^{0,1} (0,58–1,35)	1,98 (1,82–2,14)
CD8+CD3+, %	40 ⁰ (27–52)	34 ^{0,1} (27–43)	21,5 (17,5–26)
CD8+CD3+, 10 ⁹ /л	1,1 ⁰ (0,6–1,5)	1,1 ⁰ (0,8–1,4)	0,86 (0,7–1,04)
CD4+CD3+ / CD8+CD3+	0,5 ⁰ (0,3–1)	0,9 ^{0,1} (0,7–1,6)	1,86 (1,79–3,11)
CD19+CD3-, %	18,5 (13–23)	15 (12–23)	21,5 (17–25,5)
CD19+CD3-, 10 ⁹ /л	0,5 ⁰ (0,3–0,8)	0,6 ⁰ (0,4–0,8)	0,86 (0,68–1,02)
IgA, г/л	1,3 ⁰ (0,8–1,8)	0,8 ¹ (0,7–1,1)	0,74 (0,7–0,79)
IgM, г/л	1,4 ⁰ (0,8–2)	0,9 ^{0,1} (0,8–1,1)	0,79 (0,75–0,82)
IgG, г/л	13,4 ⁰ (9,6–15,8)	10,5 ^{0,1} (9,3–12,5)	9,05 (8,65–9,5)
ЦИК, усл. ед.	95 ⁰ (56–99)	89,5 ^{0,1} (52–93)	47,5 (43–51,5)
CD16, %	6,6 (5,6–9)	6 (5–7)	6,05 (5,65–6,5)
CD16, 10 ⁹ /л	0,2 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,3)	0,24 (0,2–0,29)
НСТ сп., усл. ед.	137,5 ⁰ (115–180)	134 ⁰ (128–159)	161,5 (149–174)
К ст. НСТ	1,1 ⁰ (1–1,3)	1,4 ^{0,1} (1,2–1,5)	1,7 (1,66–1,73)

⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей до начала лечения и через 12 месяцев

Продолжительность наблюдения за детьми колебалась от 12 до 60 мес. (медиана 30 мес., интерквартильный интервал 13–41 мес.). В течение 12 мес. после начала ВААРТ наблюдение осуществлено за 67 (100%) детьми, 24 мес. — за 49 (73,1%), 36 мес. — за 44 (65,7%), 48 мес. — за 36 (53,7%), 60 мес. — за 27 (40,3%) больными.

С целью выработки нормативных иммунологических показателей обследованы 15 детей первой группы здоровья аналогичного возраста.

Обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «R». В связи с тем, что большинство рядов абсолютных показателей не соответствовали закону нормального распределения ($p < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). Достоверность различий абсолютных показателей несвязанных и связанных групп оценивали с помощью критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, относительных показателей — с использованием точного теста Фишера и критерия МакНемара.

Результаты и их обсуждение

Обследование до начала ВААРТ выявило высокую частоту ВИЧ-ассоциированных симптомов и ОИ (табл. 1). Среди ВИЧ-ассоциированных симптомов наиболее часто (у половины и более пациентов) встречались генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП), гепатомегалия, дефицит массы тела и анемия, у менее половины больных — спленомегалия, миокардиопатия, длительная немотивированная лихорадка, энтеропатия, ВИЧ-энцефалопатия, нефропатия и тромбоцитопения. Что касается

ОИ, то у подавляющего большинства имели место локализованные бактериальные инфекции, у менее половины — кандидоз, активные формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции простого герпеса (ИПГ), туберкулеза, а также пневмоцистоз, генерализованные формы ОИ.

Через 12 месяцев после начала ВААРТ выявлена отчетливая положительная динамика клинических показателей в виде достоверного уменьшения частоты гепатомегалии, спленомегалии, отставания в физическом развитии, миокардиопатии, энтеропатии, анемии, исчезновения проявлений ВИЧ-энцефалопатии, нефропатии, тромбоцитопении, длительной немотивированной лихорадки. Происходило уменьшение выраженности ГЛАП — количество пациентов с размером лимфоузлов 1 см и более в диаметре снижалось в 73,1 до 29,9% ($p < 0,05$). Наблюдалось уменьшение размеров печени с Me 2 см (ИКИ 1,5–3 см) до Me 1,5 см (ИКИ 1–2 см; $p < 0,05$) ниже края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Регистрировалось улучшение физического развития пациентов — дефицит массы тела уменьшался с Me 18% (ИКИ 12–22%) до Me 10,5% (ИКИ 10–17,5%; $p < 0,05$). Отмечалось снижение частоты бактериальных инфекций, кандидоза, активных форм ЦМВИ, ЭБВИ, ИПГ, исчезала симптоматика активной формы туберкулеза, пневмоцистоза, генерализованных ОИ.

При исследовании иммунного статуса до начала ВААРТ обращало внимание, прежде всего, значительное снижение по сравнению с возрастной нормой количества основных клеток-мишеней ВИЧ — Т-хелперов (табл. 2). Выявлены также изменения в Т-клеточном звене — уменьшение Т-лимфоцитов, увеличение цитотоксических Т-лим-

Таблица 3. Характеристика высокоактивной антиретровирусной терапии с учетом длительности ее проведения

Схема ВААРТ	Продолжительность ВААРТ									
	12 мес., n = 67		24 мес., n = 49		36 мес., n = 44		48 мес., n = 36		60 мес., n = 27	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Порядковый номер										
Первая	67	100	38	77,6 ¹	29	65,9 ¹	21	58,3 ¹	14	51,9 ^{1,2}
Вторая	0	0	10	20,4 ¹	13	29,5 ¹	11	30,6 ¹	8	29,6 ¹
Третья	0	0	1	2	2	4,5	4	11,1	5	18,5 ¹
Состав схемы										
2 НИОТ + ЛПВ/РТВ	24	35,8	33	67,3 ¹	33	75 ¹	29	80,6 ¹	23	85,7 ¹
2 НИОТ + НФВ	21	31,3	8	16,3	6	13,6 ¹	3	8,3 ¹	2	7,4 ¹
2 НИОТ + НВП	22	32,8	9	18,3 ¹	5	11,4 ¹	4	11,1 ¹	2	7,6 ¹
Эффективность										
Эффективна	54	80,6	40	81,6	40	90,9	34	94,4 ¹	26	96,3 ¹
Неэффективна, в т.ч.	13	19,4	9	18,4	4	9,1	2	5,6 ¹	1	3,7 ¹
Клинически	0	0	0	0	1	2,3	0	0	0	0
Вирусологически	13	19,4	9	18,4	4	9,1	2	5,6 ¹	1	3,7 ¹
Побочные эффекты	12	17,9	7	14,3	2	4,5 ¹	0	0 ^{1,2}	0	0 ^{1,2}

¹ — достоверность различий показателей по сравнению с 12 месяцами ВААРТ; ² — достоверность различий показателей по сравнению с 24 месяцами ВААРТ

фоцитов, инверсия коэффициента CD4+CD3+/CD8+CD3+, со стороны В-клеточного звена — снижение абсолютного числа В-клеток, увеличение содержания IgA, IgM, IgG, ЦИК, со стороны факторов врожденной резистентности — уменьшение метаболической активности нейтрофилов (НСТ сп.) и ее адаптационных возможностей (К ст. НСТ).

Через 12 месяцев после начала ВААРТ наблюдалось достоверное увеличение количества Т-хелперов. Кроме того, имели место положительные сдвиги со стороны Т-клеточного звена в виде увеличения Т-лимфоцитов, уменьшения относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов, повышения коэффициента CD4+CD3+/CD8+CD3+. Со стороны В-клеточного звена отмечались нормализация содержания IgA, уменьшение уровня IgM, IgG, ЦИК, со стороны факторов врожденной резистентности — увеличение показателя К ст. НСТ. Следует отметить, что большинство иммунологических показателей, за исключением содержания IgA, не достигали уровня возрастной нормы.

Что касается ВНК, то до начала ВААРТ Ме данного показателя составляла 252 083 коп./мл, ИКИ — 114590—755808 коп./мл. Через 12 месяцев ВНК ниже уровня чувствительности тест-системы (менее 50 коп./мл) имела место у 54 (80,6%) детей. У 13 (19,4%) пациентов сохранялся определяемый уровень ВНК, однако он был достоверно ниже, чем до лечения (Ме 2174 коп./мл, ИКИ 1220—11701 коп./мл; $p < 0,05$).

Через 12 мес. после начала ВААРТ все пациенты получали схемы стартовой терапии, которые были эффективны у 54 (80,6%) пациентов (табл. 3). Неэффективность применявшейся схемы ВААРТ имела место у 13 (19,4%) больных. У всех пациентов отмечена вирусологическая неэффективность — отсутствие снижения ВНК ниже опре-

деляемого уровня или повторное появление вируса в крови. Реже, у 2 (3%) детей, наблюдалась иммунологическая неэффективность — отсутствие положительной динамики количества Т-хелперов. В отличие от лабораторных показателей, клинические проявления неэффективности ВААРТ у обследованных детей не регистрировались.

Динамическое наблюдение показало, что после первого года применения стартовой схемы ВААРТ у части пациентов проводилась коррекция лечения. В связи с этим начиная с 24 мес. лечения происходило достоверное увеличение числа пациентов, получавших вторую схему ВААРТ, с 60 мес. — третью схему. У 12 (17,9%) детей подбор схемы ВААРТ второго и третьего ряда осуществляли с учетом результатов исследования резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам.

Что касается состава применяемых схем ВААРТ, в течение первого года лечения количество пациентов, получавших схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, 2 НИОТ + НФВ и 2 НИОТ + НВП, было практически одинаковым. При переходе на схемы второго и третьего ряда преимущество отдавали сочетанию 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ. В связи с этим число детей, получавших эту схему, к 24 мес. от начала терапии достоверно возрастало. В этот срок происходило уменьшение числа детей, получавших схему 2 НИОТ + НВП, через 36 мес. — 2 НИОТ + НФВ.

Следует отметить, что переход на схемы второго и третьего ряда, а также подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности ВИЧ способствовали повышению эффективности схемы ВААРТ — через 48 мес. зарегистрировано достоверное увеличение числа детей, у которых схема ВААРТ была эффективной. Наиболее частой причиной изменения схемы ВААРТ на протяжении всего периода наблюдения оставалась вирусологическая неэффективность, однако ее частота неуклонно снижа-

Таблица 4. Содержание Т-хелперов у детей, получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, Me (ИКИ)

Показатели	До лечения	Продолжительность ВААРТ					Здоровые дети
		12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	60 мес.	
CD3+CD4+, %	19 ⁰ (13–24)	30 ^{0,1} (24–35)	33 ^{0,1,2} (27–37)	35 ^{0,1,2,3} (29–38)	34 ^{0,1,2,3} (27–38)	34 ^{0,1,2,3} (28–39)	49,5 (45,5–53,5)
CD3+CD4+, 10 ⁹ /л	0,45 ⁰ (0,2–0,72)	0,88 ^{0,1} (0,58–1,2)	0,95 ^{0,1,2} (0,68–1,45)	0,98 ^{0,1,2} (0,64–1,24)	0,89 ^{0,1,2} (0,73–1,06)	0,8 ^{0,1,2} (0,64–1,05)	1,98 (1,82–2,14)

⁰ — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей по сравнению с началом ВААРТ; ² — достоверность различий показателей по сравнению с 12 месяцами ВААРТ; ³ — достоверность различий показателей по сравнению с 24 месяцами ВААРТ

лась, особенно заметно через 48 мес. после начала ВААРТ.

Побочные эффекты ВААРТ за весь период наблюдения зарегистрированы у 21 (31,3%) ребенка. Наиболее часто возникали тошнота — у 14 (20,9%) пациентов (в том числе при приеме зидовудина — у 5, ЛПВ/РТВ — у 4, диданозина — у 3, НФВ — у 2 пациентов), рвота — у 9 (13,4%) больных (в том числе при приеме зидовудина — у 4, ЛПВ/РТВ — у 3, НФВ — у 2 больных). Указанные симптомы купировались, как правило, симптоматической терапией в течение первого месяца ВААРТ и не требовали коррекции схемы лечения. У 9 (13,4%) детей развились серьезные побочные эффекты, потребовавшие схемы ВААРТ. К ним относились аллергическая сыпь — у 6 (8,9%) детей (в том числе при приеме НВП — у 2, зидовудина — у 2, диданозина — у 1, НФВ — у 1 ребенка), липодистрофия — у 2 (3%) больных на фоне приема НФВ, лекарственный гепатит — у 1 (1,5%) ребенка, получавшего НВП. У этих пациентов схема ВААРТ была изменена. Следует отметить, что по мере увеличения продолжительности ВААРТ в связи с подбором оптимальной схемы отмечалось неуклонное уменьшение числа детей с побочными эффектами, которое через 36 мес. после начала терапии достигло статистически значимой величины, а через 48 мес. снизилось до нуля.

При анализе динамики иммунного статуса установлено, что на протяжении 36 мес. после начала ВААРТ происходило неуклонное увеличение относительного числа Т-хелперов с последующей стабилизацией данного показателя (табл. 4). Абсолютное количество этих клеток достигало максимального значения через 24 мес. после начала ВААРТ и в последующем достоверно не изменялось.

Что касается показателя ВНК, то по мере увеличения продолжительности ВААРТ отмечалось неуклонное сокращение числа детей с вирусемией более 50 коп./мл с 19,4% через 12 мес. лечения до 18,4% через 24 мес., до 9,1% — через 36 мес., до 5,6% — через 48 мес. ($p < 0,05$), до 3,7% — через 48 мес. ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ВААРТ при длительном использовании сохраняет высокую эффективность, которая заключается в уменьшении выраженности клинических проявлений заболевания, в том числе ВИЧ-ассоциированных симптомов и ОИ. Это достигалось за счет стойкого подавления репликации ВИЧ. При этом происходило улучшение состояния иммунного статуса, о чем свиде-

тельствовало, прежде всего, стойкое увеличение количества Т-хелперов, а также положительные сдвиги показателей, характеризующих иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам, факторы врожденной резистентности.

Вместе с тем, наблюдение на протяжении пяти лет показало, что у почти половины больных возникла необходимость в изменении стартовой схемы ВААРТ. У подавляющего большинства пациентов причиной являлась неэффективность применяемой схемы, чаще обусловленная невозможностью полностью подавить репликацию ВИЧ. Вместе с тем, использование в качестве схемы второго и третьего ряда сочетания 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, а также подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности вируса способствовали повышению эффективности ВААРТ.

Как показало проведенное исследование, ВААРТ хорошо переносится большинством детей. Побочные эффекты чаще представлены диспепсическими симптомами, которые купируются симптоматическими средствами и не влияют на проведение терапии. Лишь у 9 пациентов развились тяжелые побочные эффекты, потребовавшие коррекции схемы ВААРТ.

Указанные закономерности следует учитывать при планировании, контроле эффективности и безопасности ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. ВААРТ способствует стойкой положительной динамике клинико-лабораторных показателей и хорошо переносится детьми с ВИЧ-инфекцией.
2. При длительном применении ВААРТ значительная часть пациентов нуждается в коррекции терапии из-за утраты эффективности стартовой схемы или развития побочных эффектов.
3. Для повышения эффективности ВААРТ в схемы второго и третьего ряда следует включать сочетание 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, а также осуществлять подбор препаратов с учетом лекарственной резистентности вируса.

Литература:

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский и др. — М.: Геотар-Медицина, 2004. — 496 с.
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.

- Особенности АРВТ у детей, больных ВИЧ-инфекцией / Л.Ю. Афонина, О.Г. Юрин, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. // ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. — М.: Геотар-Медиа, 2013. — С. 345—360.
- Тимченко В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В.Н. Тимченко, Ю. А. Архипова, Н. Д. Джангавадзе // Журнал инфектологии. — 2013. — № 1. — С. 63—68.
- Денисенко В.Б. Опыт применения ингибиторов вирусной протеазы у детей с ВИЧ-инфекцией / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян, Е.В. Бекетова // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 1. — С. 62—67.
- Симованьян Э.Н. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 2. — С. 41—45.
- Calmy A.L. Improving treatment outcome for children with HIV / A.L. Calmy, N. Ford // Lancet. — 2011. — V. 377. — № 9777. — P. 1546—1548.
- Eisenhut M. An update on HIV in children // Paediatrics and Child Health. — 2013. — V. 23. — № 3. — P. 109—114.
- Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. — Geneva: World Health Organization (WHO). — 2010. — 194 p.
- Бобкова М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция. — М.: Олимпия Пресс, 2006. — 160 с.
- Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции — 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент. — 2012. — 528 с.
- Rahmanova A.G. *VICH-infektsiya u detey* [HIV infection in children] / A.G. Rahmanova, E.E. Voronin, Yu.A. Fomin. — St. Petersburg: Piter. — 2003. — 448 p. (In Russ.)
- Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner et al. — Cambridge. — 2005. — 784 p.
- [Features of ART in children with HIV infection] / L.Yu. Afonina, O.G. Jurin, E.E. Voronin, Yu.A. Fomin. // *VICH-infektsiya i SPID: natsionalnoe rukovodstvo* [HIV and AIDS: national guidelines] / Ed by V.V. Pokrovsky. — Moscow: Geotar-Media, 2013. — P. 345—360. (In Russ.)
- Timchenko V.N. [Immunological and laboratory features of HIV infection in children in the first year of life] / V.N. Timchenko, Yu.A. Arhipova, N.D. Dzhangavazde // *Zhurnal Infektologii*. — 2013. — № 1. — P. 63—68. (In Russ.)
- Denisenko V.B. [Experience of using viral protease inhibitors in children with HIV infection] / V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan, E.V. Beketova // *Pediatricheskaya Farmakologiya*. — 2010. — № 1. — P. 62—67. (In Russ.)
- Simovanyan E.N. [Efficacy of combination therapy in children with HIV infection] / E.N. Simovanyan, V.B. Denisenko // *Pediatricheskaya Farmakologiya*. — 2010. — № 2. — P. 41—45. (In Russ.)
- Calmy A.L. Improving treatment outcome for children with HIV / A.L. Calmy, N. Ford // Lancet. — 2011. — V. 377. — № 9777. — P. 1546—1548.
- Eisenhut M. An update on HIV in children // Paediatrics and Child Health. — 2013. — V. 23. — № 3. — P. 109—114.
- Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. — Geneva: World Health Organization (WHO). — 2010. — 194 p.
- Bobkova M.R. *Immunitet i VICH-infektsiya* [Immunity and HIV infection]. — Moscow: Olimpiya Press, 2006. — 160 p. (In Russ.)
- J. Bartlett. *Klinicheskie aspektyi VICH-infektsii — 2012* [Clinical aspects of HIV infection — 2012] / J. Bartlett, J. Gallant, P. Fam. — Moscow, : R. Valent, 2012. — 528 p. (In Russ.)

References:

Пероральная регидратационная терапия кишечных инфекций у детей, какой раствор выбрать?

А. А. НОВОКШОНОВ

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

В статье представлены данные литературы об истории разработки и внедрения в клиническую практику метода пероральной регидратации, клиническая эффективность стандартных гиперосмолярных глюкозо-солевых растворов, рекомендованных ВОЗ, и новых гипосмолярных растворов ESPGHAN для купирования эксикоза (синдрома дегидратации) при кишечных инфекциях различной этиологии и типа диареи у детей.

Ключевые слова: глюкозо-солевые растворы, регидратация, острые кишечные инфекции, осмолярность, дети

Oral Rehydration Therapy Intestinal Infections in Children, Which Solution to Choose?

A. A. Novokshonov

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The article presents the data of the literature about the history of the development and introduction into clinical practice the method of oral rehydration, the clinical efficacy of standard hyperosmolar glucose-saline solutions, recommended by WHO and new solutions hyperosmolar ESPGHAN for relief exsiccosis (dehydration syndrome) in intestinal infections of various etiologies and types of diarrhea in children.

Keywords: glucose-saline solutions, rehydration, acute intestinal infections, osmolarity, children

Контактная информация: Новокшонов Алексей Аммосович — к.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

Novokshonov Aleksey — professor of infectious diseases at Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Health Ministry; 119049, Moscow, 4th Dobryninsky per., 1; (499) 236-25-51

УДК 616.34-08

Острые кишечные инфекции (ОКИ) — это довольно большая группа инфекционных заболеваний с единым, независимо от этиологии, энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения и клинически проявляющихся различной степенью выраженности неспецифическими симптомами интоксикации, нередко — токсикоза и диарейным синдромом. Причины развития диареи, то есть увеличение частоты и объема испражнений за счет жидкости, многочисленны. Основными из них при кишечных инфекциях являются — нарушение всасывания (главным образом за счет гиперосмолярности химуса) или гиперсекреция воды и электролитов энтероцитами в просвет кишечника. В настоящее время для построения стартовой этиопатогенетической терапии (до получения результатов лабораторных исследований) принято разделять кишечные инфекции по типу диареи на инвазивные, секреторные, осмотические и смешанные [1].

В основе этиопатогенеза и пускового механизма диареи при «инвазивном» типе (экссудативная диарея) лежит воспалительный процесс с нарушением всасывания воды и электролитов из просвета кишечника за счет накопления осмотически активных продуктов воспаления и нарушенного пищеварения, усиления перистальтики и быстрой эвакуации кишечного содержимого. Может иметь место и повышение эксудации воды и электролитов через поврежденную воспалительным процессом слизистую кишечника. «Секреторная диарея» обусловлена прямой стимуляцией секреции (цАМФ-зависимой) воды и электролитов в просвет кишечника при действии секреторных агентов (бактериальных энтеротоксинов, простагландинов, энкефалина и других БАВ). Классическим примером секреторной диареи является холера. При секреторной диарее не только увеличивается кишечная секреция, но и уменьшается всасывание жидкости и электролитов из просвета кишечника. «Осмотическая диарея» развивается при кишечных инфекциях вирусной этиологии. Основным патогенетическим механизмом развития диареи является гиперосмолярность химуса за счет дисахаридазной (лактазной) недостаточности и накопления в просвете кишечника осмотически активных дисахаридов и нарушение всасывания воды через стенку кишечника [2–6]. Независимо от типа диареи, ведущим синдромом ОКИ, который нередко определяет течение и исход болезни, является токсикоз с эксикозом [7–9].

Основным направлением патогенетического лечения инфекционных диарей, которые сопровождаются возникновением обезвоживания, является регидратационная терапия. Пероральная регидратационная терапия (ПРТ) как метод лечения инфекционных диарей была рекомендована ВОЗ в 1979 году. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, использование ПРТ при лечении инфекционных диарей позволило снизить детскую смертность с 4,6 млн в 1980 году до 1,5 млн случаев в 2000 году [10–12].

Первоначально ВОЗ был рекомендован глюкозо-электролитный раствор (ВОЗ/ORS), содержащий 90 ммоль/л натрия (из того расчета, что содержание Na^+ должно соответствовать его потерям при диарее). В России аналогом ВОЗ ORS является Регидрон, который был разработан для взрослых пациентов, страдающих холерой и холероподобными заболеваниями, для которых характерны высокие потери натрия с испражнениями — от 80 до 120 ммоль/л. Российским аналогом Регидрона были Глюкосолан и Цитроглюкосолан, также разработанные для лечения больных холерой. Существенным недостатком многих растворов, рекомендованных ВОЗ, является то, что они, хотя и препятствуют дальнейшему нарастанию дегидратации, но не улучшают консистенцию стула и не оказывают существенного влияния на длительность диареи. Осмолярность некоторых растворов достигает 330 мОсм/л, что препятствует всасыванию воды и электролитов в просвете кишечника, особенно в тех случаях, когда ведущим патогенетическим механизмом диареи является гиперосмолярность химуса [13–14].

В дальнейшем растворы ВОЗ были предложены и для лечения ОКИ не холерной этиологии, включая и ротавирусный гастроэнтерит. Однако, потери натрия с испражнениями при этих заболеваниях не столь велики (и составляют в среднем 60 ммоль/л). Высокое содержание натрия в этих случаях создает риск развития гипернатриемии, особенно у детей раннего возраста, что может приводить к отекам и острой почечной недостаточности. Несмотря на то, что растворы первого поколения достаточно эффективно способствуют регидратации и купируют метаболический ацидоз, ВОЗ, ESPGHAN и Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) опубликовали новые рекомендации по электролитному составу растворов для регидратации кишечных инфекций не холерной этиологии у детей. Было обосновано в этих случаях применение гипоосмолярных растворов (до 245 мОсм/л) с более низкой концентрацией хлорида натрия (до 75 ммоль/л) и глюкозы (до 75 ммоль/л) [15–17] (табл. 1).

Проведенное многоцентровое сравнительное исследование эффективности оральной регидратации у 675 детей с острой диареей показало, что при применении гипоосмолярных растворов достоверно реже возникали ситуации, которые требовали инфузионной терапии. Частота возникновения гипонатриемии не зависела от осмолярности применяемых растворов (отношение шансов 1,3, 95% доверительный интервал 0,2–2,2). Присутствие бикарбонатов и/или цитратов в растворах для оральной регидратации способствовало более быстрой коррекции метаболического ацидоза [18].

На современном рынке в России линейка препаратов для ПРТ представлена средствами Регидрон, Регидрон Био, Гастролит, Гидровит, Хумана Электролит и др.

Таблица 1. Состав глюкозо-солевых растворов для пероральной регидратации

Глюкозо-солевые растворы	Натрий ммоль/л	Калий ммоль/л	Хлор ммоль/л	Бикарбонат ммоль/л	Цитрат ммоль/л	Глюкоза ммоль/л	Мальто-декстрин г/л	Осмолярность мОсм/л
Гиперосмолярные								
Рекомендации ВОЗ	90	20	80	30		110		330
Гипоосмолярные								
Рекомендации ESPGHAN	60	20	25		10	74–111		200–250

Регидрон является одним из родоначальников специальных растворов для регидратационной терапии и широко используется в нашей стране в комплексной терапии ОКИ, начиная с 1986 года [19]. В отличие от гиперосмолярных растворов ВОЗ первого поколения (ORS/Оралит, Глюкосолан, Цитроглюкосолан и др.), он обладает более низкой осмолярностью (282 мОсм/л) и уровнем концентрации глюкозы.

Состав более современных препаратов соответствует рекомендациям ESPGHAN и ВОЗ — стандарт гипоосмолярного раствора для пероральной регидратации до 240 мОсм/л, в то время как растворы с осмолярностью 300 мОсм/л и выше относятся к гиперосмолярным и использовать их при вирусных диареях «осмотического» типа у детей не рационально.

В наших исследованиях [20] было проведено сравнительное изучение клинической эффективности оральной регидратации раствором изоосмолярным и гипоосмолярным раствором у 60 больных ОКИ в возрасте от 6 мес. до 14 лет с легкими (38,3%), среднетяжелыми (55%) и тяжелыми (6,7%) формами заболевания. В большинстве случаев ОКИ протекали по типу энтерита или гастроэнтерита (80%), в 50% случаев установлен «осмотический» тип диареи, у 28,3% больных — «инвазивный» и в 21,7% случаев — «секреторный» тип. Установлено, что независимо от типа диареи, в группе больных, получавших пероральную регидратацию гипоосмолярным раствором (30 детей), быстрее исчезают симптомы токсикоза с эксикозом, рвота, болевой, диарейный синдромы и явления метеоризма. Средняя продолжительность острого периода заболевания сокращается с $4,06 \pm 0,32$ до $3,07 \pm 0,27$ ($p < 0,05$). При диареях вирусной этиологии клиническая эффективность гипоосмолярного раствора была более выраженной. Средняя продолжительность острого периода заболевания при лечении изоосмолярным раствором составила $3,27 \pm 0,31$ дня, в то время как при лечении гипоосмолярным раствором — $2,27 \pm 0,15$ дня ($p < 0,01$).

В исследованиях Л.Н. Мазанковой с соавт. [21–22] также была изучена клиническая эффективность гипоосмолярного раствора в сравнении с изоосмолярным. Под наблюдением находилось 64 ребенка с легкими (17%), среднетяжелыми (60%) и тяжелыми (23%) формами ОКИ, из них у 46 пациентов установлена ротавирусная инфекция. Было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента) сокращение длительности рво-

ты и диареи у детей основной группы, получающей гипоосмолярный раствор по сравнению с группой контроля, которая получала раствор с более высокой осмолярностью. Обращало на себя внимание, что в основной группе почти на 1,5 суток быстрее сокращалась кратность и продолжительность диарейного синдрома (с $3,7 \pm 1,5$ до $2,4 \pm 0,2$ суток). Одновременно с уменьшением объема стула к концу 1-х суток в 75% случаев купировались симптомы эксикоза, на 2-е сутки явления эксикоза сохранялись лишь у 2% больных. В группе сравнения симптомы эксикоза купированы у 68% больных.

С целью улучшения лечебных свойств регидратационных растворов рядом ученых было показано, что введение в состав раствора рисового отвара позволяет повысить клиническую эффективность препарата, не снижая при этом его регидратирующих свойств. Рисовый крахмал хорошо усваивается грудными детьми. Всасывание глюкозы, которая из него образуется, происходит более полно, чем из растворов, содержащих только глюкозу [24].

Компании производители лекарственных средств стараются реагировать на изменение в подходах терапии и стандартов лечения, в том числе это относится и к средствам для оральной регидратации. Применение гипо-, изо- и гипертонических растворов продиктовано в первую очередь патогенетическим принципом терапии, поэтому арсенал средств для приготовления растворов для оральной регидратации неизбежно расширяется.

Заслуживает внимания и новый регидратационный раствор Регидрон Био с мальтодекстрином и *Lactobacillus rhamnosus* GG с осмолярностью 225 мОсм/л. Под нашим наблюдением находилось 60 больных среднетяжелыми формами ОКИ «осмотического» (76,7%) и «инвазивного» (23,3%) типа диареи, в возрасте 3–12 лет, изучена клиническая эффективность, воздействие на водно-электролитный обмен, КЩС и микробиоценоз кишечника гипоосмолярного раствора с *Lactobacillus rhamnosus* GG Регидрон Био (30 больных) и гиперосмолярного раствора ВОЗ (30 больных). Основную группу обследованных больных ОКИ составили дети в возрасте 3–7 лет (61,7%) и заболевание чаще всего протекало по типу гастроэнтерита (61,6%), реже — энтерита (15%), энтероколита (11,7%) или гастроэнтероколита (11,7%). В большинстве случаев (76,7%) установлен «осмотический» тип диареи, свидетельствующий о вирусной этиологии ОКИ; в 23,3% случаев — «инвазивный» тип, указывающий на

бактериальную этиологию. Установлено, что независимо от типа диареи в группе больных, получавших раствор Регидрон Био, в отличие от раствора ВОЗ, быстрее исчезают симптомы интоксикации и эксикоза, абдоминальные боли, явления метеоризма и жидкий водянистый стул. Средняя продолжительность острого периода сокращается с $4,06 \pm 0,32$ до $3,07 \pm 0,27$ дней ($p < 0,05$). Уже по окончании 1-х суток от начала регидратации, практически у всех больных (90%) нормализуются нарушенные показатели электролитов крови и глюкозы, гематокрита, а на 2-е сутки — и имевший место у 80% больных метаболический ацидоз.

При кишечных инфекциях вирусной этиологии «осмотического» типа (46 больных (76,6%) темпы исчезновения клинических проявлений заболевания при использовании Регидрона Био были более выраженными, чем при регидратации раствором ВОЗ. Так, в группе больных, получавших Регидрон Био, уже к концу 1-х суток от начала регидратации у большинства (78,5%), а на 2-й день практически у всех больных (94,4%) купируются симптомы эксикоза, в то время как при регидратации раствором ВОЗ — лишь у 31,2 и 62,5% больных соответственно. Достоверно быстрее исчезают и симптомы интоксикации — уже на 2-й день они купируются у 50%, а на 3-й — у 90,9% больных, в то время как в группе сравнения лишь у 16,7 и 66,7% больных соответственно. В группе больных, получавших Регидрон Био, продолжительность рвоты не превышала 2-х дней, а в группе сравнения в 15,8% случаев она продолжалась вплоть до 3—4 дня. У большинства детей, получавших Регидрон Био, явления метеоризма купировались на 2-й (81,8%), а на 3-й день у всех больных и, соответственно связанные с ним абдоминальные боли (у 90,1 и 100%). В то время как в группе сравнения у большинства пациентов явления метеоризма (81,8%) и абдоминальные боли (93,3%) исчезли лишь на 3-й день лечения. Нормализация температуры тела наступила на 2-й день у 86,4% больных, получавших Регидрон Био, в то время как в группе сравнения в эти сроки лишь у 58,3% больных (рис. 1).

Наиболее выраженным воздействием Регидрона Био, по сравнению с раствором ВОЗ, при вирусных диареях было нормализующее действие на частоту, объём и характер стула. Так, уже по окончании 2-го дня от начала лечения нормализация стула наступила у 81,8%, а на 3-й — у всех больных, а в группе сравнения только в 20,8 и 75% случаев. Жидкий обильный водянистый характер стула купировался уже по окончании 1-х суток от начала лечения, в то время как при лечении раствором ВОЗ обильный водянистый стул сохранялся у 41,7% больных и на 2-й день, а в 25% случаев вплоть до 3-го дня. Аналогичный результат по уменьшению продолжительности диареи при ротавирусной инфекции был получен и в многоцентровом исследовании эффективности *Lactobacillus GG* с пероральным раствором у 287 детей в возрасте от 1 мес. до 3-х лет [26] (рис. 2).

У 30 больных ОКИ было изучено количественное содержание представителей нормальной микрофлоры ки-

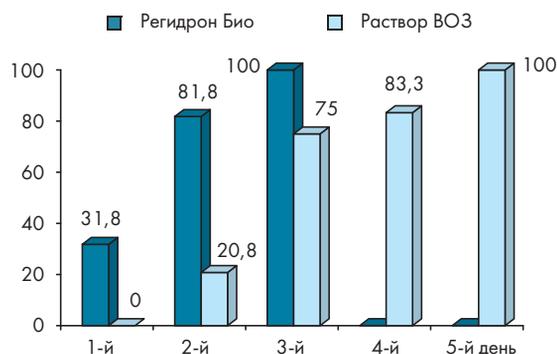


Рисунок 1. Динамика нормализации стула при вирусной этиологии ОКИ «осмотического» типа диареи (% больных)

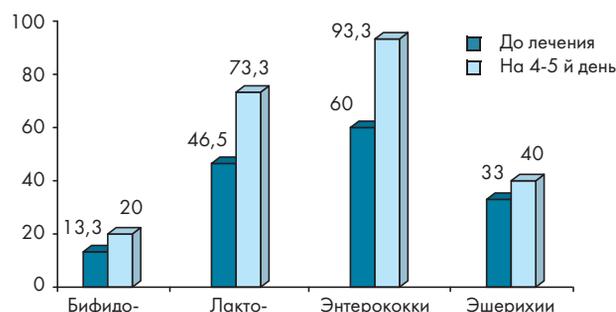


Рисунок 2. Динамика lg (KOE/г) микрофлоры кишечника в группах больных, получавших регидратационную терапию Регидроном Био (% больных с показателем lg в пределах нормы)

шечника в динамике заболевания. Установлено, что уже в начальном периоде у большинства больных имел место дисбактериоз кишечника, который характеризовался снижением показателя lg бифидобактерий менее 10^9 КОЕ/г у 86,7% больных, лактобактерий — менее 10^7 КОЕ/г у 53,3% и энтерококков менее 10^5 КОЕ/г у 40% больных. Общее количество кишечной палочки в пределах нормальных значений (10^7-8 КОЕ/г) имело место у 36,7% больных, ниже нормы — у 36,7% и выше нормы у 26,7% больных. Одновременно высевались один (у 30%) или два (у 10%) представителя условно-патогенной микрофлоры. В группе больных, получавших раствор ВОЗ (15) дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника на 4—5-й день лечения оставались без существенных изменений. Дополнительное включение в состав Регидрона Био *Lactobacillus rhamnosus GG* способствует, в отличие от раствора ВОЗ, нормализации показателя lg лактобактерий (у 73,3%) и энтерококков (у 93,3%), но не оказывает существенного положительного воздействия на количество бифидобактерий и кишечной палочки.

При статистической обработке результатов исследований установлено, что эффективность Регидрона Био при вирусных диареях, по сравнению с раствором ВОЗ, достоверно выше по всем клиническим показателям ($p < 0,05$) и особенно в отношении темпов нормализации частоты и характера стула ($p < 0,001$). Средняя продолжительность диареи и острого периода заболевания составила $2,27 \pm$

± 0,15 дня, а при использовании гиперосмолярного раствора ВОЗ — 3,27 ± 0,31 дня ($p < 0,001$).

Таким образом, гиперосмолярные растворы ВОЗ эффективно устраняют обезвоживание организма, купируют метаболический ацидоз, уменьшают интоксикацию независимо от возраста пациента и типа диареи. Главным недостатком этих растворов является отсутствие положительного влияния на диарейный синдром. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что использование гиперосмолярных растворов ВОЗ при холере и других «холероподобных» кишечных инфекциях «секреторного» типа диареи следует считать оправданным в силу доказанной их клинической эффективности.

При вирусных же диареях у детей, гипоосмолярным растворам нового поколения следует отдавать предпочтение как патогенетически более оправданным в данных случаях, а содержание в их составе дополнительных терапевтических компонентов, оказывающих синергическое лечебное действие позволяет добиться лучших результатов лечения пациентов. Среди них заслуживает внимания гипоосмолярный раствор Регидрон Био с мальтодекстрином и *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Литература / References:

1. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): Пособие для врачей / В.Ф. Учайкин, А.А. Новокшенов, Л.Н. Мазанкова, Н.В. Соколова. — М., 2003. — 34 с. *Ostryie kishhechnyye infektsii u detey (diagnostika, klassifikatsiya, lechenie)* [Acute intestinal infections in children (diagnosis, classification, treatment): Handbook for vrachey] / V.F. Uchaykin, A.A. Novokshonov, L.N. Mazankova, N.V. Sokolova. — М., 2003. — 34 s. (In Russ.)
2. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. — СПб., 2000. *Ostryie kishhechnyye zabolevaniya. Rotavirusy i rotavi-rusnaya infektsiya* [Acute intestinal diseases. Rotavirus and Rotavit-substances given] / B.Ya. Vasilev, R.I. Vasileva, Yu.V. Lobzin. — SPb., 2000. (In Russ.)
3. Современные проблемы инфекционной патологии человека / В.Г. Гудков и др. // Материалы II науч./практ. конф. М.: — 2001. — С. 217—222. *Sovremennyye problemy infektsionnoy patologii cheloveka* [Modern problems of human infectious pathology: Materials of II scientific] / V.G. Gudkov i dr. // Materialy II nauch./prakt. konf. M.: — 2001. — S. 217—222. (In Russ.)
4. Ротавирусная инфекция у детей / Ключарева А.А. и др. // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2004. — Т. 6. — № 2. *Rotavirusnaya infektsiya u detey* [Rotavirus infection in children] / Klyuchareva A.A. i dr. // Consilium Medicum. *Pediatriya*. — 2004. — T. 6. — № 2. (In Russ.)
5. Arden-Holmes S.L. et al. // *Pediatric Infect Dis. J.* — 1999. — 18 (7): 614—9.
6. Chang E.J. et al. // *Pediatric Infect Dis J.* — 2002. — 21 (2): 97—102.
7. Koletzko S., Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — V. 106. — № 33. — P. 539—547.
8. Хаертынов Х.С., Анохин В.А. Современные принципы терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста // *Казанский медицинский журнал.* — 2010. — Т. 91. — № 1. — С. 1—6. *Haertyinov H.S., Anohin V.A. Sovremennyye printsipy terapii ostryih kishhechnyih infektsiy u detey rannego vozrasta* [Modern principles

of therapy of acute intestinal infektsy in infants] // *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal.* — 2010. — Т. 91. — № 1. — С. 1—6. (In Russ.)

9. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.В. Николаева, Л.Х. Валиахметова // *Практическая медицина. Педиатрия.* Казань. — 2013. — № 6 (75). — С. 133—140. *Osobennosti ostryih kishhechnyih infektsiy, protekayuschih s sindromom obezvozhivaniya* [Features of acute intestinal infections that occur with the syndrome of dehydration] / S.V. Haliullina, V.A. Anohin, I.V. Nikolaeva, L.H. Valiahmetova // *Prakticheskaya Meditsina. Peditriya.* Kazan. — 2013. — № 6 (75). — S. 133—140. (In Russ.)
10. Claeson M., Merson M.H. Global progress in the control of diarrheal diseases // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1990. — V. 9. — № 5. — P. 345—355.
11. Uchendu U.O., Emodi I.J., Ikefuna A.N. Pre-hospital management of diarrhoea among caregivers presenting at a tertiary health institution: implications for practice and health education // *Afr. Health Sci.* — 2011. — V. 11. — № 1. — P. 41—47.
12. Victora C.G., Bryce J., Fontaine O., Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy // *Bull World Health Organ.* — 2000. — V. 78. — № 10. — P. 1246—1255.
13. Hodges K., Gill R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms // *Gut Microbes.* — 2010. — V. 1. — № 1. — P. 4—21.
14. World Health Organization, author. Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for Clinic-Based Healthcare Workers. — 2005.
15. WHO/UNICEF. WHO-UNICEF Joint statement on the clinical management of acute diarrhea. — Geneva, Switzerland: World Health Assembly. — 2004.
16. Booth I., Cunha-Ferreira R., Desjeux J.F. et al. Recommendations for composition of oral rehydration solutions from the children of Europe. Report of an ESPGHAN working group // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 1992. — 14: 113—5.
17. Захаренко С.М. Пероральная регидратационная терапия при острых кишечных инфекциях // *Журнал инфектологии.* — 2009. — Т. 1. — № 2—3. — С. 58—63. *Zaharenko S.M. Peroralnaya regidratatsionnaya terapiya pri ostryih kishhechnyih infektsiyah* [Oral rehydration therapy in acute intestinal infections] // *Zhurnal Infektologii.* — 2009. — T. 1. — № 2—3. — S. 58—63. (In Russ.)
18. CHOICE Study Group. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea // *Pediatrics.* — 2001. — V. 107. — № 4. — P. 613—618.
19. Методические указания по проведению пероральной регидратации у детей с острыми кишечными инфекциями / Приказ Минздрава СССР от 28.07.1986 № 998 «Об организации центров по проведению оральной регидратации». — М., — 1986. *Metodicheskie ukazaniya po provedeniyu peroralnoy regidratatsii u detey s ostryimi kishhechnymi infektsiyami* / Prikaz Minzdrava SSSR ot 28.07.1986 № 998 «Ob organizatsii tsentrov po provedeniyu oralnoy regidratatsii». [Guidelines for the oral rehydration in children with acute intestinal infections / Order of the Ministry of Health from 28.07.1986 № 998 «On the organization of the centers for the oral re-hydration.]. — М., — 1986. (In Russ.)
20. Клиническая эффективность пероральной регидратации при ОКИ у детей гипоосмолярным глюкозо-солевым раствором «Гастролит» / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, О.Н. Тихонова, О.Ю. Портных // *Мат. Третьего конгресса педиатров-инфекционистов России.* «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». — М., 8—10 дек. — 2004. — С. 164—165. *Klinicheskaya effektivnost peroralnoy regidratatsii pri OKI u de-tye gipoosmolyarnym glyukozo-solevym rastvorom «Gastrolit»* [The clinical efficacy of oral rehydration at AEI in children gipoosmolyarnym de glucose-saline «tour»] / A.A. Novokshonov, N.V. Sokolo-

- va, O.N. Tihonova, O.Yu. Portnyih // *Mat. Tretogo kongressa pediatrov-infektsionistov Rossii. «Aktualnyie voprosy in-fektsionnoy patologii u detey. Infektsiya i immunitet»*. М., 8—10 дек. — 2004. — С. 164—165. (In Russ.)
21. Новокшенов А.А. Пероральная регидратационная терапия при кишечных инфекциях у детей — новые стандарты состава солевых растворов / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова // *Детские инфекции*. — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 57—61.
Novokshonov A.A. Peroralnaya regidratatsionnaya terapiya pri kishchey-niyh infektsiyah u detey — novyye standarty sostava solevyih rastvorov [Oral rehydration therapy for kishchey-governmental infections in children — new standards for the composition of brines] / A.A. Novokshonov, N.V. Sokolova // *Detskie Infektsii*. — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 57—61. (In Russ.)
22. Современная патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей / Л.Н. Мазанкова, С.Г. Горбунов, Л.А. Павлова, Л.В. Бегиашвили // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 43—47.
Sovremennaya patogeneticheskaya terapiya ostrykh kishchey-niyh infektsiy u detey [Modern pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children] / L.N. Mazankova, S.G. Gorbunov, L.A. Pavlova, L.V. Begiashvili // *Detskie Infektsii*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 43—47. (In Russ.)
23. Мазанкова Л.Н. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста / Л.Н. Мазанкова, С.Г. Горбунов, Л.А. Павлова // *Лечение и профилактика. Инфекционные болезни*. — 2013. — 4 (8). — С. 54—57.
Mazankova L. N. Sovershenstvovanie patogeneticheskoy terapii ostrykh kishchey-niyh infektsiy u detey rannego vozrasta [Improving the pathogenetic therapy of acute intestinal infections in infants] / L.N. Mazankova, S.G. Gorbunov, L.A. Pavlova // *Lechenie i Profilaktika. Infektsionnyie Bolezni*. — 2013. — 4 (8). — С. 54—57. (In Russ.)
24. Murtaza A., Zulfigar I., Khan S.R. et al. The benefits of the very early introduction of powdered rice and dried edible seeds (Dal Moong) in the oral regidration solution during the treatment of acute infectious diarrhoea of infancy // *Acta Paediatr Stockh.* — 1987. — 76 : 861—4.
25. Tamura Z. Nutriology of Bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora*. — 1983. — 2 : 3—16.
26. Клинико-патогенетические аспекты применения раствора для оральной регидратации (ORS-200) при острых кишечных инфекциях у детей / Л.Н. Мазанкова и др. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005. — Т. 4. — № 5.
Kliniko-patogeneticheskie aspektyi primeneniya rastvora dlya oralnoy regidratatsii (ORS-200) pri ostrykh kishchey-niyh infektsiyah u detey [Clinical and pathogenetic aspects of oral rehydration solution (ORS-200) in acute intestinal infections in children] / L.N. Mazankova i dr. // *Voprosy Sovremennoy Peditrii*. — 2005. — Т. 4. — № 5. (In Russ.)
27. Многоцентровое исследование применения *Lactobacillus GG* с пероральным раствором для регидратации у детей с острой диареей [Multicenter trial of *Lactobacillus GG* to oral rehydration solution for children with acute diarrhea] / De Marco G., Guarino A., Passariello A., Manguso F. // *Department of Paediatrics, University of Naples Federico II, Naples, Italy*. — 2010. — <http://medstrana.com/articles/682>.

Кишечный синдром при вирусных инфекциях у детей, перспективы лечения

М. С. САВЕНКОВА

Кафедра клинической функциональной диагностики ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В статье представлена история изучения поражения кишечника вирусного происхождения. Обобщены данные литературы, касающиеся изменений в желудочно-кишечном тракте при вирусных инфекциях, передающихся не только фекально-оральным, но и воздушно-капельным путем. Представлено описание клинической картины вирусного поражения кишечника, морфологические данные, новые подходы к лечению.

Ключевые слова: дети, вирусные диареи, кишечный синдром

Intestinal Syndrome During Viral Infections in Children, the Prospects for Treatment

M. S. Savenkova

Department of Clinical functional diagnostics Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Health Ministry, Moscow

The article presents the history of the study of intestinal lesions of viral origin. The literature data was generalized, which regarding changes in the gastrointestinal tract viral infections transmitted not only by the fecal-oral route, but also airborne. The description of the clinical picture of viral infection of the intestine, morphological data, new approaches to treatment was presented.

Keywords: children, viral diarrhea, bowel syndrome

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

Savenkova Marina Sergeevna - prof. dep. functional diagnostics of Russian National Research Medical University; 117049, Moscow, 4th Dobryninsky per. 1; (499) 236-13-20

УДК 616.34

Изменения со стороны кишечника у детей — довольно частая патология, которая может возникать при различных инфекционных заболеваниях, передаваемых как воздушно-капельным, так и фекально-оральным путем. Вирусные поражения желудочно-кишечного тракта — частая, но недостаточно изученная патология, пред-

ставляющая серьезную проблему для врачей различных специальностей.

В настоящей статье в основном речь пойдет о вирусном поражении кишечника. Предположение о возможной роли вирусов в поражении кишечника возникло давно — в 1930—1940 годы [1, 2]. Вирусные поражения могут

протекать в виде абдоминального синдрома, а также кишечного (вирусные диареи).

Клинику абдоминального синдрома в 1982 году подробно описал один из основоположников детской инфектологии, крупнейший отечественный ученый — член корреспондент АМН СССР, профессор С. Д. Носов в книге «Детские инфекционные болезни» [3]. Абдоминальный синдром возникает на 1—2-й день болезни, проявляется болями в животе, рвотой и частым жидким стулом при отсутствии симптомов раздражения брюшины. Абдоминальный синдром держится 1—2 дня и исчезает у многих еще до снижения температуры. Причиной его возникновения, по-видимому, является токсическое поражение вегетативного отдела нервной системы. Боли у ребенка при абдоминальном синдроме могут быть связаны с панкреатитом, мезентериитом (заболеванием брыжейки), мезаденитом (увеличением лимфоузлов брыжейки). Такие изменения характерны для энтеровирусной, аденовирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Одними из первых в нашей стране описали клинику вирусных диарей академик Н. И. Нисевич и А. Г. Аванесова в книге «Руководство по желудочно-кишечным заболеваниям у детей» (1969). Основные исследования в этом направлении шли в плане энтеровирусной и аденовирусной инфекций.

Кишечный синдром возникает при вирусных диареях и обусловлен поражением различных отделов кишечника. Вирусные диареи — это группа инфекционных заболеваний, преимущественно детей раннего возраста, вызываемых тропными к эпителию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вирусами и клинически протекающие по типу энтерита или гастроэнтерита [4]. Вирусные диареи широко распространены во всем мире, встречаются в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек. При вирусных диареях в процесс вовлекается тонкий кишечник с клиническими проявлениями в виде энтерита и гастроэнтерита. Диареи при гриппе и парагриппе встречаются редко.

Основные патогенные для ЖКТ вирусы человека можно подразделить на 3 категории — по отделам ЖКТ [4]:

- Вирусы, вызывающие острые гастроэнтериты: ротавирусы, калицивирусы (включая Норфолк), кишечные аденовирусы, астровирусы, торовирусы;
- Вирусы, поражающие слизистую оболочку толстой кишки: вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ);
- Вирусы, вызывающие изменения в ороговевающем эпителии анального канала и перианальной кожи, в том числе вирус папилломы человека.

Источником инфекции является больной или вирусоноситель. При некоторых инфекциях, в частности, энтеровирусной и реовирусной, источником инфицирования могут быть животные — кошки, собаки, крупный и мелкий рогатый скот. Пути передачи — как воздушно-капельный (при респираторно-кишечных инфекциях), так и фекально-оральный, при котором источником инфицирования могут быть пищевые продукты и вода (водоемы, водопровод). Спорным остается вопрос о пути передачи ротави-

русной инфекции, описано два пути ее передачи — воздушно-капельный и фекально-оральный, однако убедительных данных в пользу возможного воздушно-капельного пути передачи нет [5]. Согласно статистике, официально в нашей стране регистрируется 0,7 млн. случаев ОКИ в год, из них 60% приходится на вирусные диареи [6].

Ротавирусная инфекция. А. М. Лукьяновой с соавт. в Санкт-Петербурге было проанализировано 5535 историй болезни детей с вирусными диареями, в алгоритм диагностики которых была включена полимеразная цепная реакция (ПЦР). С конца 2009 по 2013 год, по данным молекулярно-генетического исследования, среди расшифрованных диарей преобладали ротавирусная (40,44%) и норовирусная инфекции (21,18%). В большинстве своем (82%) гастроэнтериты вирусной этиологии протекали в среднетяжелой форме и превалировали у детей в возрасте до 6 лет [7]. Установлено, что ротавирус является первым по значимости в возрастной группе детей до 6 лет (56%).

Убедительных данных о том, что ротавирус может поражать другие органы, помимо ЖКТ, нет. При поражении бронхо-легочной системы, скорее имеет место смешанное инфицирование (парагрипп, грипп и др.). Репликация ротавируса возможна только в зрелых в функциональном отношении эпителиоцитах (цилиндрическом эпителии микроворсинок, вырабатывающих дисахаридазы — фермент лактазу), а трипсин потенцирует репродукцию вируса. Поэтому, поражение эпителия микроворсинок приводит к быстрому развитию дисахаридазной недостаточности с развитием диареи и метеоризма [5]. Наиболее патогномичным симптомом являются изменения со стороны ЖКТ — симптомы гастроэнтерита или энтерита. Стул жидкий, водянистый, окрашенный, без патологических примесей, с резким кислым запахом. В первые дни от начала заболевания может наблюдаться рвота, боли в животе, повышение температуры тела до 38—39 °С. Продолжительность лихорадки и рвоты 2—3 дня, диареи при адекватном лечении — 5—7 дней.

Калицивирусные диареи. Эти вирусы при электронной микроскопии имеют характерный вид «Звезды Давида». Группа включает многие вирусы, названные по месту регистрации первых вспышек гастроэнтеритов (вирус Норфолк, Гавайи, Монтгомери, Саппоро и т. д.). Их отличительная особенность, помимо формы и размера, заключается в том, что все они содержат один структурный белок и одноцепочечную РНК [8]. В настоящее время в эту группу входят норовирусы 1,2 генотипа (прежнее название вирус Норфолка) и саповирусы 1, 2 генотипа. При данной инфекции поражается проксимальный отдел тонкого кишечника, при этом нарушается всасывание жиров, ксилоты, снижается активность дисахаридаз, происходит замедленное опорожнение желудка, хотя сам желудок и толстая кишка обычно в процесс не вовлекаются. Норовирус не оказывает предпочтения какому-либо возрасту, однако его мишенями становятся чаще всего дети старшего возраста и взрослые, а передача инфекции осуществляется все тем же фекально-оральным путем.

Симптомы заболевания, как правило, нетяжелые, но разнообразны. Это диарея, тошнота, схваткообразные боли в животе, рвота, миалгии, обычно исчезающие в течение 1—2 (5) дней [4].

Диарея **энтеровирусной этиологии** наблюдается у детей раннего возраста и ассоциируется с вирусами Коксаки А (серотипы 18, 20, 21, 22, 24) и ЕСНО (многие серотипы). Энтеровирусным заболеваниям свойственно протекать в виде вспышек, особенно у детей в возрасте 3—10 лет. Для клинической симптоматики характерно течение диареи одновременно с другими симптомами — лихорадкой, энантемой, сыпью, поражением поджелудочной железы, менингоэнцефалитом, герпангиной. У новорожденных может возникнуть энцефаломиокардит. В эпидемиологическом отношении более опасны носители, выделяющие энтеровирусы из секрета носоглотки, чем кишечные носители. Данная инфекция передается фекально-оральным и воздушно-капельным путями. При энтеровирусных диареях может отмечаться стул со слизью до 5—6 раз в день. У детей первых 2-х лет жизни чаще наблюдаются тяжелые формы с токсикозом, выраженным кишечным синдромом, повышением температуры до фебрильных цифр. Стул жидкий до 12—15 раз в сутки, который может приводить к обезвоживанию. Нормализация стула происходит в последующие 7—10 дней.

Для **реовирусной инфекции** свойственно возникновение инфекции в виде вспышек в детских коллективах. Гипертермия продолжается в течение 2—3 дней. Обычно на лице и шее появляется бледно-розовая мелкоточечная сыпь, которая быстро исчезает. Склерит, небольшие катаральные явления. Стул жидкий, слегка обесцвеченный, пенистый, нормализуется через 5—7 дней.

Коронавирусная инфекция характеризуется катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, поражением ЖКТ с явлениями интоксикации. Одними из основных клинических симптомов является ринит, сопровождающийся густыми выделениями из носа, грубым «лающим» кашлем, гиперемией зева. При поражении нижележащих отделов дыхательного тракта — возникает трахеит, пневмония. Температура — субфебрильная. Поражение ЖКТ характеризуется рвотой, диареей с выделением значительного количества воды и прозрачной слизи. Продолжительность гастроэнтерита — 5—7 дней.

Гастроэнтериты, вызванные **астровирусами**, наблюдаются во всех возрастных группах. Однако наиболее часто ими болеют дети и пожилые люди. Особенно часто вспышки этого заболевания отмечаются в детских садах, школах, больницах и домах престарелых. Гастроэнтериты, вызванные астровирусами, спонтанно появляются и в группах призывников, и в туристических группах. Инфицирование, как и в случае ротавирусов, происходит при употреблении зараженной пищи, особенно устриц, через воду и фекально-оральным путем.

Аденовирусная инфекция обычно рассматривается в группе респираторных заболеваний и характеризуется довольно яркими клиническими катаральными явлениями, с выраженным экссудативным компонентом. Инкубационный период обычно 8—10 дней, для кишечных аденовиру-

сов (серотипы 31, 40, 41) — более продолжительный — до 12 дней. Клинические симптомы зависят от путей инфицирования: воздушно-капельного и фекально-орального. С этим связано преобладание тех или иных симптомов болезни. Гипертермия может продолжаться до 2-х недель, сопровождается фарингитом, конъюнктивитом, гепатолиенальным синдромом, увеличением лимфоузлов всех групп. Поэтому нередко боли в животе бывают связаны и с мезаденитом. У ослабленных детей раннего возраста пневмония может быть аденовирусной и протекать с наложением вторичной бактериальной микрофлоры. Кишечный синдром в случае кишечных аденовирусов преобладает над катаральным, характеризуется вздутием живота, жидким стулом до 3—5 раз в сутки. Тяжелые формы свойственны детям раннего возраста, в дальнейшем развивается токсикоз с эксикозом [5]. В стационарах могут возникать вспышки. У взрослых не описано развитие гастроэнтеритов, так как при контакте с больными детьми у взрослых развивается субклиническая форма. В последние годы появились сообщения о значении в развитии воспалительных заболеваний ЖКТ герпесвирусов, которые могут протекать в различных формах: дисбактериоз, язвенные поражения, энтериты, колиты, и т. д.

Вирусы простого герпеса (ВПГ 1,2), как правило, поражают слизистые глаз, губ, носа, рта, влажные места. Тяжелые формы у детей обусловлены поражением ЦНС (менингит, энцефалит), а также генерализованной инфекцией. Герпетический проктит или проктосигмоидит у взрослых — вариант развития заболевания у гомосексуалистов. При проктите типичными симптомами является интенсивная боль в прямой кишке, гнойные выделения, зуд, запоры. Интенсивная глубокая боль, симптомы радикулитопатии могут оставаться даже после того, как удалось победить острую инфекцию.

Однако поражение слизистых у новорожденных детей может происходить при инфицировании околоплодных вод, антенатально, а также при контакте с больными родителями. Везикулы могут появляться на слизистых вокруг ануса, в прямой кишке и толстом кишечнике. Везикулы размерами 0,2 см, окружены зоной гиперемии, наполнены серозным содержимым, которое через 2 дня становится мутным. Через 2—3 дня везикулы вскрываются, образуя дискретные язвы. В этот период может присоединиться бактериальная инфекция. Это особенно актуально у новорожденных, недоношенных, у которых имеется высокий риск развития дисбактериоза, а также некротического энтероколита. Чаще всего симптомы герпеса кишечника наблюдаются при генерализованной форме заболевания. Наиболее тяжело поражается тонкий кишечник, происходят изменения энтероцитов с гиперхроматозом их ядер.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) у детей проявляется в виде сиалоаденита, лимфаденита. При генерализованной инфекции у новорожденных может протекать в виде менингоэнцефалита, гепатита. При цитомегаловирусной инфекции в последние годы описаны, главным образом у взрослых, воспалительные заболевания кишечника, которые могут проявляться в виде болезни Кро-

на, язвенного колита (ЯК). Волчковой Е. В. с соавт. (2010) представлен случай язвенного колита, осложненного генерализованной ЦМВ-инфекцией у женщины 48 лет. Диагноз был установлен посмертно: при морфологическом исследовании аутопсийного материала обнаружены клетки «совиный глаз» в ткани прямой кишки, легкого, головного мозга, щитовидной железы. С помощью ПЦР диагностики было подтверждено наличие ДНК ЦМВ в прямой кишке, легком, головном мозге [9]. Аналогичное исследование было проведено в Испании у 39 пациентов с ЯК, у которых требовалось проведение резекции кишечника из-за отсутствия эффекта от лечения. Авторы отметили, что у пациентов с ЯК наблюдались серьезные осложнения из-за присутствия ЦМВ инфекции [10]. При ЦМВ-инфекции, как правило, первоначально поражаются слюнные железы. В них обнаруживаются мононуклеарные инфильтраты. Сиалоаденит может носить хронический характер. Одновременно с поражением слюнных желез наблюдается перерождение эпителия желудка и кишечника с развитием эрозий и язв и лимфогистиоцитарными инфильтратами в толще кишечной стенки. Самохин П. А. отмечает следующую последовательность частоты поражения разных отделов ЖКТ: наиболее часто поражается кишечник, реже — пищевод и желудок [11].

Известно, что после перенесенной **Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ)**, могут возникать осложнения. Изменения со стороны кишечника наблюдаются реже, чем другие. Тем не менее, в литературе имеются сообщения о развитии аутоиммунного гастрита при хроническом течении ЭБВИ. Этиология гастрита подтверждалась наличием ДНК вируса в биоптатах слизистой оболочки кишки, обнаружением аутоантител к микросомам париетальных клеток желудка в титрах 1 : 20 и более) [12]. При язвенном колите и болезни Крона с помощью ПЦР-диагностики на поверхности пораженной слизистой оболочки кишечника обнаруживали ДНК вирусов ЭБ и герпеса 6 типа [13].

Патоморфологические изменения кишечника при вирусных инфекциях

Для вирусного поражения кишечника характерно укорочение ворсинок, отек и лимфоидная инфильтрация.

При ротавирусной инфекции имеют место изменения в желудке, которые носят характер острого катарального гастрита с полнокровием сосудов, умеренным отеком стромы и незначительно выраженной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и эозинофилами. При исследовании кишки выявляется острый энтерит с десквамацией части энтероцитов, уплощением их. Значительно увеличивается количество интраэпителиальных лимфоцитов. При электронно-микроскопическом исследовании в просвете кишки, в эпителии, в том числе в бокаловидных энтероцитах и в макрофагах собственной пластинки обнаруживаются частицы вируса характерной формы в виде колеса. Изменения толстой кишки обычно носят сходный характер, нередко отмечается гиперсекреция слизи, местами мелкие кровоизлияния.

При гриппе патогенез заболевания связан с эпителиотропностью возбудителя. Характеризуется, прежде все-

го, тропизмом к эпителию дыхательных путей, клеткам цилиндрического эпителия. Вирусы гриппа, проникнув в эпителиальные клетки, способствуют поражению клеток: дистрофия, некроз, десквамация. Отличительной чертой при гриппе является нарушение расстройств кровообращения, микроциркуляции, повышение сосудистой проницаемости с возникновением кровоизлияний в различные органы, в том числе в стенку желудочно-кишечного тракта. В кишечнике — возникновение энтероколита [14]. При аденовирусной инфекции специфические изменения развиваются преимущественно в эпителиальных клетках, сходных с эпителием дыхательных путей. Такие изменения, обычно в сочетании с неспецифическими проявлениями — расстройствами кровообращения, дистрофическими, некротическими, воспалительными описаны в кишечнике, червеобразном отростке, печени, поджелудочной железе и др.

При микроскопии биоптатов кишки при герпетической инфекции выявляют признаки острого и хронического воспаления с фокальными микроабсцессами и поверхностными изъязвлениями. При цитомегаловирусной инфекции описан метаморфоз энтероцитов, клеток эндотелия сосудов, стромы слизистой оболочки. В отдельных случаях описаны изменения со стороны миоцитов, интрамуральных ганглиев и серозных оболочек. Определяется лимфогистиоцитарная инфильтрация [11].

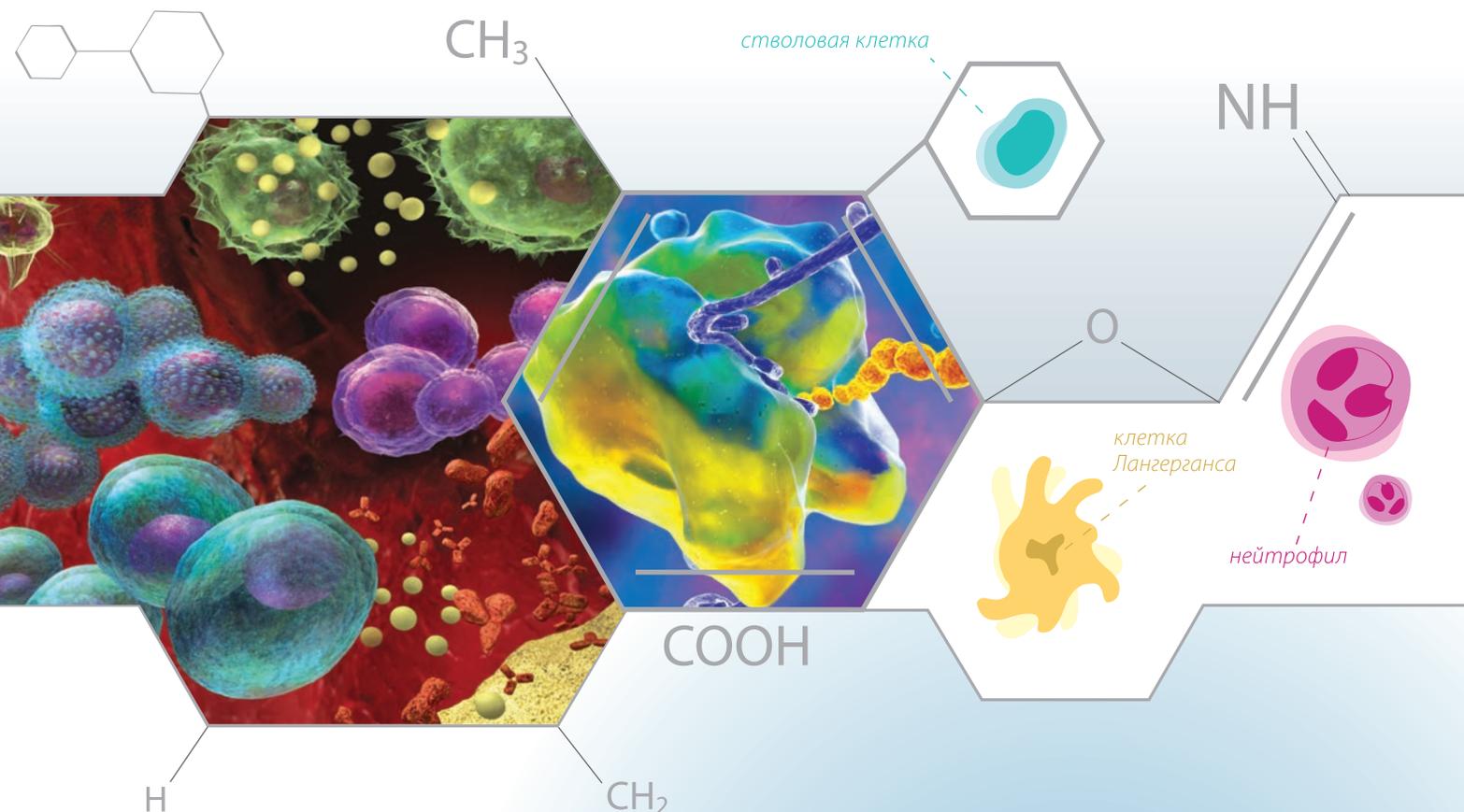
Лечение вирусных заболеваний ЖКТ

Методы этиотропной терапии до сегодняшнего дня по-прежнему не разработаны. В основном в последнее десятилетие разрабатывалась экспресс-диагностика вирусных диарей и методы профилактики — ротавирусной вакциной. Остальные находятся в стадии разработки. Важное место в лечении отводилось диетотерапии, ферментотерапии, назначению сорбентов (Смекта, Фильтрум) и пробиотиков (бифидумбактерин, споробактерин, энтерол и другие). При обезвоживании основу терапии составляют принципы пероральной регидратации. При вирусных диареях для регидратации назначают гипоосмолярные глюкозо-солевые растворы, в том числе и «Регидрон Био» с *Lactobacillus rhamnosus GG*, который способствует и нормализации микрофлоры кишечника [15]. Назначение антибактериальных препаратов в случае вирусного характера поражения может привести к появлению дисбактериоза и усугубить состояние. Вместо антибиотиков в качестве стартовой терапии целесообразно назначение специфического иммуноглобулина (КИП), который содержит высокий титр специфических антител против целого ряда возбудителей — бактериальных и ротавирусов. При вирусных поражениях ЖКТ имеются данные о применении препаратов иммуномодулирующего действия (Циклоферон, Гепон) [16, 17]. Имеются так же работы по применению интерферона альфа-2а для лечения герпес-ассоциированного воспалительного заболевания кишечника — язвенного колита и болезни Крона [13]. Однако при вирусных инфекциях целесообразно назначение и противовирусных препаратов. Ранее, в 2004 году при ротавирусной инфекции В. Ф. Учайкиным с соавт. было проведено исследование, в котором был оценен Арби-

ГРОПРИНОСИН®

инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью¹**



Уникальное двойное действие

- Блокирует размножение вирусов¹
- Активирует противовирусный иммунитет¹

Для комплексной терапии вирусных инфекций

¹. Инструкция по применению препарата Гроприносин



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

дол как противовирусный препарат при кишечных инфекциях рота- и аденовирусной этиологии [18]. Препарат назначали при среднетяжелых формах заболевания в дополнение к базисной терапии в течение 5 дней.

Однако работ по применению противовирусных препаратов при диарейных заболеваниях, вызванных респираторно-кишечными (адено-, энтеро- и другими вирусами) и герпесвирусами мало. Принимая во внимание большой спектр вирусных инфекций, обозначенный при поражении ЖКТ, целесообразным и в этих случаях представляется использование инозина пранобекс (Гроприносин). Препарат, наряду с иммуностимулирующим действием обладает выраженной противовирусной активностью в отношении широкого спектра вирусов — РНК- и ДНК-содержащих — группы ОРВИ — гриппа А и В, аденовирусов, группы герпесвирусов — Г 1, 2 типа, ЦМВ, ЭБВ, герпеса 6 типа.

Эффективность инозина пранобекс была доказана многочисленными исследованиями. Показано, что при включении его в терапию гриппа и ОРВИ у детей дошкольного и школьного возраста, в том числе и с отягощенным преморбидным фоном, он обладает доказанной лечебной эффективностью, способствуя статистически значимому сокращению продолжительности симптомов (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке) и, соответственно, всего заболевания в целом [19], а также при наличии аллергических заболеваний [20], ангины [21].

Большинство работ по применению инозина пранобекс касались нарушения иммунного статуса у больных с заболеваниями дыхательных путей: повышенной заболеваемостью ОРВИ, сочетанием вирусных и бактериальных инфекций, тяжелыми затяжными бактериальными инфекциями, при лечении ОРВИ на фоне ангины и изолированно — при ОРВИ [22]. В других работах инозин пранобекс использовался в лечебно-профилактическом режиме при ОРВИ и гриппе преимущественно у часто и длительно болеющих детей с неблагоприятным преморбидным фоном, а также для профилактики рецидивирующих вирусных инфекций [23–25]. Применение инозина пранобекс у детей в возрасте от 3 лет с ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом, стенозом гортани I степени приводило к сокращению основных симптомов заболевания в большинстве случаев уже на 2–3 сутки терапии, по сравнению с группой детей, не получавших противовирусного лечения [26].

Таким образом, на сегодняшний день вирусные заболевания занимают первое место по частоте их возникновения у детей. Вирусные поражения желудка и кишечника многообразны по клинике и формам их проявления. Однако эта проблема требует дальнейшего изучения. В связи с этим, наряду с общепринятыми методами лечения, целесообразно при ОРВИ и других вирусных заболеваниях, сопровождающихся кишечным синдромом, включение препаратов с противовирусным действием. В этих случаях обосновано назначение Гроприносина (исходя из его иммуностимулирующего и противовирусного действия) не только при ОРВИ (грипп и др.) и герпес-вирусных ин-

фекциях, но и при вирусных диареях с установленной адено-, энтеровирусной этиологией, а также при рота- и норовирусной инфекциях, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Литература:

- Freibush J.S. 1945 // N. Y. State J. Med. — 45i. — 1113.
- Reimann H.A. (1944) // Arch. Intern. Med. — 74. — 280 (see p. 303).
- Носов С.Д. Детские инфекционные болезни. — М.: Медицина, 1982. — 416 с.
- Румянцев В.Г. Вирусные заболевания кишечника // Фарматека. — 2005 — № 14. — С. 8–15.
- Новокшенов А.А. Лекции по педиатрии. М.; РГМУ. — 2001. — Т. 1. — С. 88–104.
- Годовой отчет референс-центра по мониторингу возбудителей острых кишечных инфекций (РЦКИ) за 2012 год — http://WWW.epid-oki.ru/cont/analit-pism/Godovoj_otchet-referens-centra-po-monitoringu-vozbuditelej-ostryh-kishechnyh-infekcij.pdf
- Лукьянова А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичкикова // Журнал инфектологии. — 2014. — № 1. — Т. 6 — С. 60–66.
- Blacklow N.R., Greenberg H.B. Viral gastroenteritis // N. Engl. J. Med. — 1991. — 325: 252.
- Опportunистические инфекции при воспалительных заболеваниях кишечника: цитомегаловирус — клиническое наблюдение / Волчкова Е.В. и др. // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 118–122.
- Alcala M.J., Casellas F., Pallares J., de Torres I., Malage;ada J-R. Infection por cytomegalovirus en pacientes con colitis ulcerosa tratados con colectomia // Med. clin. — 2000. — V. 11. — № 6. — С. 201–204.
- Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клинико-морфологические аспекты. — М.: Медицина, 1987. — 159 с.
- Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей / Г.В. Волынец и др. // Российск. Вестник перинат. и педиатрии. — 2007. — № 6.
- Ruther U., Nunnensiek C., Muller H.A., Bader H., Jipp P. Interferon alpha (INF alpha 2a) therapy for herpes virus-associated inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) // Hepatogastroenterology. — 1998. — May-Jun. 45 (21) : 691–699.
- Патологоанатомическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство под редакцией Т.Е. Ивановской и Л.В. Леоновой. Москва.: «Медицина», 1989. — Т. 2. — 416 с.
- Учайкин В.Ф. Клиническая эффективность применения гипосомолярного раствора с *Lactobacillus GG* для регидратации при кишечных инфекциях у детей / В.Ф. Учайкин, А.А. Новокшенов // Детские инфекции. — 2015. — № 1. — С. 20–26.
- Рациональная этиотропная терапия ОКИ бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе / А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова, О. Н. Тихонова, Т. С. Ларина // Доктор РУ. — 2007. — № 2. — С. 5–12.
- Роль иммуномодулятора Гепон в комплексной терапии ОКИ у детей / А.А. Новокшенов и др. // Лечащий врач. — 2003. — № 6. — С. 76–77.
- Противовирусный препарат Арбидол как перспектива этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей / В.Ф. Учайкин и др. // Детские инфекции. — 2004. — № 3 (8). — С. 34–39.
- Осидак Л.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей / Л.В. Осидак, Е.В. Образцова // Лечащий врач. — 2012. — № 10.

20. Абеlevич М.М. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний / М.М. Абеlevич, Е.Л. Иванова, Е.Ф. Лукушкина // *НМЖ*. — 2008. — № 1. — С. 60–64.
21. Буцель А.Ч. Клиническое обоснование применения лекарственного средства «Гроприносин» в лечении больных ангиной на фоне острой респираторной вирусной инфекции. — *Медицина*, 2007. — № 2. — С. 40–41.
22. Козловский А.А. Опыт применения препарата «Гроприносин» при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей // *Медицинские новости*. — 2011. — № 4. — С. 39–41.
23. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей / Л.В. Осидак и др. // *Детские инфекции*. — 2008. — № 7 (4). — С. 35–41.
24. Парамонова Н.С. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии / Н.С. Парамонова, О.А. Волкова // *Медицина*. — 2006. — № 4. — С. 66–67.
25. Торшхоева Л.Б. Принципы рациональной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей / Л.Б. Торшхоева, Н.С. Глухарева, А.Л. Заплатников // *Русский медицинский журнал*. — 2010. — Т. 18. — № 20. — С. 1237–1241.
26. Шамшева О.В. Опыт применения различных курсов препарата инозина пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей / О.В. Шамшева, В.П. Бойцов // *Лечащий врач*. — 2013. — № 8.

References:

1. Freibush J.S. 1945 // *N. Y. State J. Med.* — 45i. — 1113.
2. Reimann H.A. (1944) // *Arch. Intern. Med.* — 74. — 280 (see p. 303).
3. Nosov S.D. *Detskie infektsionnyye bolezni*. [Children's infectious diseases] M.; *Meditsina*. — 1982. — 416 s. (In Russ.)
4. Rumyantsev V.G. *Virusnyye zabolevaniya kishchnika* [Viral bowel disease] // *Farmateka*. — 2005 — № 14. — С. 8–15. (In Russ.)
5. Novokshonov A.A. *Lektsii po pediatrii*. [Lectures on Pediatrics] M.; RGMU. — 2001. — Т. 1. — С. 88–104. (In Russ.)
6. *Godovoy otchet referens-tsentra po monitoringu vzbuditeley ostrykh kishchnykh infektsiy (RTsKI) za 2012 god* [Annual Report reference center for monitoring pathogens East ryh intestinal infections (RTSKI) for the year 2012] — http://WWW.epid-oki.ru/cont/analit-pism/Godovoj_otchet-referens-centra-po-monitoringu-vzbuditelej-ostrykh-kishchnykh-infekcij.pdf. (In Russ.)
7. Lukyanova A.M. *Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika virusnykh diarey u detey* [Clinical and epidemiological characteristics of viral diarrhea in children] / A. M. Lukyanova, M. K. Behtereva, N. N. Ptichnikova // *Zhurnal Infektologii*. — 2014. — №1. — tom 6 — S. 60–66. (In Russ.)
8. Blacklow N.R., Greenberg H.B. *Viral gastroenteritis* // *N. Engl J. Med.* — 1991. — 325 : 252.
9. *Opportunisticheskie infektsii pri vospalitelnykh zabolevaniyakh kishchnika: tsitomegalovirus — klinicheskoe nablyudenie* [Opportunistic infections in inflammatory bowel disease: a cytomegalovirus — clinical observation] / E.V. Volchkova E. V. i dr. // *Farmateka*. — 2010. — № 15. — S. 118–122. (In Russ.)
10. Alcalá M.J., Casellas F., Pallares J., de Torres I., Malageada J-R. *Infection por cytomegalovirus en pacientes con colitis ulcerosa tratados con colectomía* // *Med. clin.* — 2000. — V. 11. — № 6. — S. 201–204.
11. Samohin P.A. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey: kliniko-morfologicheskie aspekty* [Cytomegalovirus infection in children: clinical and morphological aspects]. — M.: *Meditsina*, 1987. — 159 s. (In Russ.)
12. *Podhody k lecheniyu autoimmunnogo gastrita u detey* [Approaches to treating autoimmune gastritis in children] / G.V. Volynets i dr. // *Rossiysk. Vestnik Perinat. i Pediatrii*. — 2007. — № 6. (In Russ.)
13. Ruther U., Nunnensiek C., Muller H.A., Bader H., Jipp P. *Interferon alpha (INF alpha 2a) therapy for herpes virus-associated inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease)* // *Hepato-gastroenterology*. — 1998. — May-Jun. — 45 (21) : 691–699.
14. *Patologoanatomicheskaya anatomiya bolezney ploda i rebenka* [Pathologic anatomy of diseases of the fetus and child]: *Rukovodstvo pod redaktsiyey T.E. Ivanovskoy i L.V. Leonovoy*. — Moskva.: «Meditsina», 1989. — Т. 2. — 416 s. (In Russ.)
15. Uchaykin V.F. *Klinicheskaya effektivnost primeneniya gipoosmolyarnogo rastvora s Lactobacillus GG dlya regidratatsii pri kishchnykh infektsiyah u detey* [Clinical efficacy of gipoosmolyarnogo solution with Lactobacillus GG rehydration intestinal infections in children] / V.F. Uchaykin, A.A. Novokshonov // *Detskie Infektsii*. — 2015. — № 1. — S. 20–26. (In Russ.)
16. *Ratsionalnaya etiotropnaya terapiya OKI bakterialnoy i virusnoy etiologii u detey na sovremennom etape* [The rational causal treatment of acute intestinal infections of bacterial and viral etiology in children at the present stage] / A.A. Novokshonov, N.V. Sokolova, O.N. Tihonova, T.S. Larina // *Doktor RU*. — 2007. — № 2. — S. 5–12. (In Russ.)
17. *Rol immunomodulyatora Gepon v kompleksnoy terapii OKI u detey* [Gepone role in the treatment of acute intestinal infections in children] / A.A. Novokshonov i dr. // *Lechaschiy Vrach*. — 2003. — № 6. — S. 76–77. (In Russ.)
18. *Protivovirusnyy preparat Arbidol kak perspektiva etiotropnoy terapii rotavirusnoy infektsii u detey* [The antiviral drug Arbidol as the prospect of a causal treatment of rotavirus infection in children] / V.F. Uchaykin i dr. // *Detskie Infektsii*. — 2004. — № 3 (8). — S. 34–39. (In Russ.)
19. Osidak L.V. *Rezultatyi izucheniya vklyucheniya preparata inozin pranobeksa v terapiyu ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy u detey* [Results of the study drug inosine pranobex inclusion in the treatment of acute respiratory viral infections in children] / L.V. Osidak, E.V. Obraztsova // *Lechaschiy Vrach*. — 2012. — № 10. (In Russ.)
20. ABELEVICH M.M. *Etiopatogennaya terapiya inozinom pranobeksom u detey s oslozhnennym techeniem allergicheskikh zabolevaniy* [Etiopatogennaya therapy inosine pranobex therapy in children with complicated course of allergic diseases] / M.M. ABELEVICH, E.L. Ivanova, E.F. Lukushkina // *NMZh*. — 2008. — № 1. — S. 60–64. (In Russ.)
21. Butsel A. h. *Klinicheskoe obosnovanie primeneniya lekarstvennogo sredstva «Gropinosin» v lechenii bolnykh anginoy na fone ostroy respiratornoy virusnoy infektsii* [The clinical rationale for the use of the drug «Gropinosin» in the treatment of patients with angina in the background of acute respiratory viral infections] // *Meditsina*. — 2007. — № 2. — S. 40–41. (In Russ.)
22. Kozlovskiy A.A. *Opyit primeneniya preparata «Gropinosin» pri lechenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy u detey* [The experience of the drug «Gropinosin» in the treatment of acute respiratory viral infections in children] // *Meditsinskie Novosti*. — 2011. — № 4. — S. 39–41. (In Russ.)
23. *Izoprinozin v terapii ORVI u chasto boleyuschih detey* [Izoprinozin in the treatment of ARI in sickly children] / L.V. Osidak i dr. // *Detskie Infektsii*. — 2008. — № 7 (4). — S. 35–41. (In Russ.)
24. Paramonova N.S. *Problemy ostrykh respiratornykh virusnykh zabolevaniy v pediatrii* [Problems of acute respiratory viral diseases in pediatrics] / N.S. Paramonova, O.A. Volkova // *Meditsina*, 2006. — № 4. — S. 66–67. (In Russ.)
25. Torshhoeva L. B. *Printsiipy ratsionalnoy terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy u detey* [Principles of rational treatment of acute respiratory viral infections in children] / L.B. Torshhoeva, N.S. Gluhareva, A.L. Zaplatnikov // *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. — 2010. — T 18. — № 20. — S. 1237–1241. (In Russ.)
26. Shamsheva O.V. *Opyit primeneniya razlichnykh kursov preparata inozina pranobeksa v terapii ORVI i grippa u detey* [Experience of the various courses of the drug inosine pranobex therapy of SARS and influenza in children] / O.V. Shamsheva, V.P. Boytsov // *Lechaschiy Vrach*. — 2013. — № 8. (In Russ.)

Корь у детей раннего возраста

В. Н. ТИМЧЕНКО¹, Т. М. ЧЕРНОВА¹, О. В. БУЛИНА¹, Е. Б. ПАВЛОВА¹, А. Н. НАЗАРОВА¹, О. А. ЛЕОНИЧЕВА¹, Е. В. ТИМОФЕЕВА²

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России,

²Управление Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу

Проведено клиническое наблюдение и лечение 36 детей в возрасте от 5 мес. до 3-х лет, больных корью. У 34 чел. (94,4%) диагностирована типичная среднетяжелая форма, у 2-х чел. (5,6%) — атипичная (митигированная) легкая форма болезни. Все дети не были привиты против кори. Типичная среднетяжелая форма кори характеризовалась цикличностью течения со сменой классических периодов и наличием характерных клинических синдромов. Патогномоничные симптомы выявлены: пятна Бельского-Филатова-Коплика (67,7%), этапность высыпания (100%), этапность пигментации (100%). Этиотропная терапия проводилась препаратом ВИФЕРОН®. Выявлены быстрое исчезновение интоксикации и нормализация температуры тела, раннее снижение выраженности и продолжительности катарального синдрома, снижение тяжести и частоты развития осложнений, отсутствие наложения ОРВИ.

Ключевые слова: корь, дети раннего возраста, клиника, современная терапия, ВИФЕРОН®

Measles in Infants

V. N. Timchenko¹, T. M. Chernova¹, O. V. Bulina¹, E. B. Pavlova¹, A. N. Nazarova¹, O. A. Leonicheva¹, E. V. Timofeeva²

¹Medical University of St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Russian Health Ministry,

²Rospotrebnadzor for the city of St. Petersburg

A clinical observation and treatment of 36 children between the ages of 5 months up to 3 years old with measles. In 34 persons. (94.4%) diagnosed with typical moderate forms, from 2 people (5.6%) — atypical (mitigirovannaya) a mild form of the disease. All children are vaccinated against measles. Typical measles characterized by moderate forms of cyclical flow with the change of the classical period and the presence of characteristic clinical syndromes. Pathognomonic symptom found: spots Belsky — Filatov — Koplik (67.7%), stages a rash (100%), stages of pigmentation (100%). Causal therapy was VIFERON®. Revealed the rapid disappearance of intoxication and normalization of body temperature, the early decline in the severity and duration of catarrhal syndrome, reducing the severity and frequency of complications, no stratification of SARS.

Keywords: measles, young children, clinic, modern therapy, VIFERON®

Контактная информация: Тимченко Владимир Николаевич — зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М. Г. Данилевича СПбГПМУ; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; 8 (812) 295-26-55; timchenko220853@yandex.ru

Timchenko Vladimir Nikolaevich — head the department of infectious diseases in children it. professor M. G. Danilevich SPbGPMU: 194100, St. Petersburg, ul. Litovskaya, d. 2; 8 (812) 295-26-55; timchenko220853@yandex.ru

УДК 616.915-053.3

Корь представляет собой острое инфекционное контагиозное заболевание, с возможностью заражения в разном возрасте. Во все времена наиболее тяжелые случаи кори наблюдались у детей раннего и пубертатного возраста.

Осложнения обычно были связаны с развитием пневмонии, тяжелым течением кератитов, присоединением таких инфекционных заболеваний как дифтерия, ветряная оспа и других, отягчающих течение кори. В нашем архиве сохранились истории болезни детей, болевших корью в 1950-е годы. (т. е. 65 лет назад). В одном случае корь у ребенка первого года жизни вследствие поздней диагностики, позднего начала лечения и отсутствия этиотропной терапии, неблагоприятных условий в дороге, осложнилась двусторонней пневмонией, гнойным язвенным кератитом обоих глаз, в результате чего девочка стала инвалидом. В другом случае у ребенка 10 месяцев корь протекала совместно с дифтерией, осложнившись стенозом гортани, пневмонией. В данном случае вводилась противодифтерийная сыворотка, трахеостомия. Явления пневмонии нарастали. Проводилась интенсивная патогенетическая терапия, но состояние больного не улучшилось, и через 21 день от начала заболевания ребенок умер. Патоморфологически было установлено наличие стрептококковой пневмонии, к которой присоединилась дифтерия гортани. Кроме этого, отмечались: некротический ларинготрахеобронхит, катаральный фарингит, декубитальная язва трахеи, правосторонний гнойный отит. Посмертно из крови и отделяемого из ушей высеян

гемолитический стрептококк, а из гортани — токсигенная дифтерийная палочка.

Конечно, в настоящее время такие случаи не встречаются благодаря введению профилактической вакцинации, развитию химиотерапии, а также внедрению противовирусных и иммунных препаратов, которыми в полной мере располагают наши педиатры.

Однако в настоящее время корью в нашей стране болеют преимущественно дети первых трех лет жизни как не привитые, так и вакцинированные против данной инфекции [1–3]. Особую опасность частого развития тяжелых осложнений болезнь представляет для новорожденных, у которых отсутствует неонатальный иммунитет к вирусу кори, а также для детей второго полугодия жизни [4–7]. Заболевание регистрируется в различных климатических условиях в виде вспышек и спорадических случаев. При этом нередко возникают очаги данной инфекции в различных организованных коллективах (детские сады, школы, соматические стационары), а так же среди различных социальных, профессиональных и религиозных групп населения [8–11].

По данным Роспотребнадзора, в г. Санкт-Петербурге в 2000–2012 гг. регистрировались единичные случаи кори, которые были квалифицированы как импортированные из других стран. В 2012 г. зарегистрирована вспышка кори (137 случаев с лабораторно подтвержденным диагнозом). Дети раннего возраста 57 чел. (60,6%) не были привиты против кори. Летальных исходов не было. В 2013 г. корью заболело 15 человек, в том числе

6 (40%) — дети в возрасте от 9 мес. до 2,1 г., все не привитые против кори. В 2014 г. корью заболело 39, в том числе детей раннего возраста — 15 (38,5%), из них было 2 детей, привитых против данной инфекции.

В историческом аспекте в борьбе с корью («детской чумой») можно выделить несколько периодов [12–14]. Первый период продолжался с древних времен до 40-х гг. XX столетия — применения донорской сыворотки, сыворотки реконвалесцентов и антибактериальных препаратов, характеризовался всеобщей заболеваемостью, выраженной тяжестью клинического течения и высокой летальностью [15, 16]. Корь в структуре причин детской смертности занимала ведущее значение, особенно тяжело протекала у детей раннего возраста [17]. У детей в возрасте до 1 года общая летальность в г. Ленинграде в 1936–1940-х гг. составила 10%. Показатели больничной летальности при кори составляли в 1927–1930 гг. у детей в возрасте до 1 года — 18,9%, 1–2 года — 26,8%, 2–3 года — 12,2%; 1931–1935 гг. до 1 года — 33,5%, 1–2 года — 36,8%, 2–3 года — 24,4%; 1936–1938 гг. до 1 года — 32,7%, 1–2 года — 35,5%, 2–3 года — 30,1%; 1939–1940 гг. до 1 года — 24,2%, 1–2 года — 20,8%, 2–3 года — 17,6%.

У 58% детей корь протекала в тяжелой форме, тяжесть болезни была обусловлена развитием осложнений, которые развивались очень часто (99,8%). У большинства больных одновременно диагностировали 2–3 гнойно-некротических осложнения. В 1931–1934 гг. среди 381 заболевшего корью диагностированы следующие осложнения: пневмония — 317 чел. (83,2%), стенозирующие ларингиты — 42 чел. (11%), гнойные отиты — 76 чел. (19,9%), стоматиты — 57 чел. (14,9%), блефариты — 38 чел. (9,9%), гнойные менингиты — 30 чел. (7,9%), энтероколиты — 171 чел. (44,9%), прочие — 38 чел. (9,9%).

Во втором периоде (40–50-е гг. XX столетия) — при применении первых специфических средств терапии и сульфаниламидных препаратов существенно снизилась общая и больничная летальность за счет эффективной борьбы с осложнениями пневмококковой природы. Применение в дальнейшем антибиотикотерапии обеспечило эффективное воздействие на стрептококковые и стафилококковые поражения. Общая летальность от кори снизилась и составила в 1953 г. — 0,03%, 1960 г. — 0,009%. Больничная летальность была резко снижена и в 1951–1955 гг. составила 1,5%. В 1959–1962 гг. у детей раннего возраста тяжелые формы болезни регистрировались у 6,3%, больничная летальность составила 0,55%. Снижалась частота развития осложнений (64%), однако по-прежнему преобладали пневмонии (55%). У детей в возрасте от 1 мес. — 2 г. пневмонии выявлены у 66,3%, 2–3 года — 57,3%. Вместе с тем изменилась тяжесть осложнений, в частности, редко развивались абсцессы легких и гнойные плевриты.

В третьем периоде (с 60-х гг. XX столетия) активной иммунизации против кори отмечено существенное снижение заболеваемости данной инфекцией. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий обеспечил дальнейшее снижение тяжести кори. В 1970 г. тяжелые формы диагностированы в 2%, осложнения — у 36% детей ран-

него возраста. Исчезли тяжелые гнойно-некротические поражения (преобладали катаральные отиты, ларингиты, стоматиты). Летальных исходов у детей раннего возраста с 1968 г. в г. Ленинграде-Санкт-Петербурге не зарегистрировано. Вместе с тем, в 1963–1965 гг. от коревого энцефалита умерло 4 детей старшего возраста.

Четвертый период (с 1996 года) в борьбе с корью в нашей стране связан с созданием и внедрением в практику здравоохранения профессором Малиновской В. В. комбинированного противовирусного иммуномодулирующего препарата ВИФЕРОН® — человеческого рекомбинантного интерферона альфа 2b в сочетании с антиоксидантами (витаминами С и Е) в форме суппозиторий, что позволяет проводить эффективную терапию инфекционной патологии в педиатрической и акушерской практике [18–21]. В настоящее время интерферон альфа включен в стандарт терапии больных корью детей (Приказ Минздрава России от 09.11.2012 г. № 765н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при кори средней степени тяжести»). Зарегистрировано в Минюсте России 14.03.2013 г. № 27679), а оригинальный препарат ВИФЕРОН® с высокой клинической эффективностью применяется детскими инфекционистами в катаральном периоде и периоде высыпания болезни [22–25].

Целью нашей работы явилось изучение клинической картины кори у детей раннего возраста и оценка эффективности современной терапии с включением противовирусного иммуномодулирующего препарата ВИФЕРОН®.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в инфекционных отделениях Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской клинической больницы № 5 им. Н. Ф. Филатова находилось 36 детей в возрасте от 5 мес. до 3-х лет, больных корью. Дети первого года жизни составили 11 чел. (30,6%). Диагностика кори основывалась на данных эпиданамнеза, анамнеза болезни, тщательного учета и анализа всех клинических симптомов в течение всего периода наблюдения. Особое внимание уделялось выявлению патогномичных для кори симптомов: наличие пятен Бельского-Филатова-Коплика, этапности высыпания и пигментации. Для лабораторного подтверждения кори в крови определялись специфические антитела (Ig M) в соответствии с санитарными правилами (СПЗ.1.2952–11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита» от 28 июля 2011 г. № 108 Детям проводились клинические анализы: крови, общий анализ мочи, по показаниям — биохимический анализ крови (определение АлТ, АсТ, общего билирубина и его фракции, общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины). Всем пациентам, наряду с диетой, режимом, уходом, проводили комплексную медикаментозную терапию. Этиотропное лечение включало применение препарата ВИФЕРОН® — рекомбинантного человеческого интерферона альфа 2b в сочетании с витаминами С и Е.

Результаты и их обсуждение

У всех детей нами были установлены источники инфекции. У большинства: 33 чел. (91,6%) выявлен вну-

трибольничный источник кори в Детской городской больнице № 1 г. Санкт-Петербурга, у 2-х чел. (5,6%) — контакт с больным корью во время отдыха за границей и у 1 чел. (2,8%) — контакт по лестничной площадке многоквартирного дома.

Анализ прививочного анамнеза показал, что 100% детей не были привиты против кори, при этом 11 чел. (30,6%) — не привиты по возрасту, 19 чел. (52,8%) имели медицинские отводы от профилактических прививок и 6 чел. (16,6%) — отказы родителей от вакцинации.

Большинство детей — 21 (58,3%), заболевших корью, находились на диспансерном учете по поводу различных соматических заболеваний: из них 11 (52,4%) — по поводу гидроцефалии и судорожного синдрома, 5 (23,8%) — бронхиальной астмы и atopического дерматита, 3 (14,3%) — гидроцефалии, 2 (9,5%) — тромбоцитопенической пурпуры и анемии.

Подавляющее большинство больных корью детей — 32 (88,9%) поступили в специализированные отделения инфекционных стационаров на первой неделе болезни: 7 (19,5%) в 1–3-и сут. катарального периода болезни, 25 (69,4%) — на 4–6-ые сут. болезни, 4 (11,1%) — в более поздние сроки (7–12-ые сут. болезни).

У 34 (94,4%) больных корью детей раннего возраста диагностирована типичная среднетяжелая форма. У 2 чел. (5,6%), получивших в инкубационном периоде иммуноглобулин человека нормальной донорской, выявлена атипичная (митигированная) корь.

Клиническая картина типичной кори у 34 детей раннего возраста характеризовалась циклическостью течения со сменой четырех периодов — инкубационного, начального (катарального), разгара (высыпания) и реконвалесценции (пигментации).

Инкубационный период при типичной кори продолжался от 9 до 17 сут., в среднем составляя 12 ± 2 сут.

Катаральный период кори продолжался от 1-го до 3-х сут. и характеризовался нарастающим синдромом интоксикации, повышением температуры тела, выраженным катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и конъюнктив глаз. Лихорадка у 22 чел. (64,7%) колебалась от 38,6–39,2 °С. У 12 чел. (35,3%) повышалась до 38,0–38,5 °С. Синдром интоксикации характеризовался снижением аппетита (78,2%), слабостью (76,4%), нарушением сна (75,3%), недомоганием и головной болью (70,3%), вялостью и плаксивостью (92%). Катаральный синдром отмечался у 100% больных и характеризовался сухим кашлем, заложенностью носа, умеренными слизистыми выделениями из носовых ходов, небольшим конъюнктивитом. Лицо больного ребенка приобретало характерный вид — одутловатое, веки припухшие, глаза «красные», появлялись светобоязнь и слезотечение, в дальнейшем кашель становился более упорным, лающим. Выявлялась умеренная гиперемия слизистых оболочек ротоглотки (100%) и энантема на мягком небе в виде крупных пятен темно-красного цвета (22,2%). У 9 чел. (26,5%) выявлена дисфункция желудочно-кишечного тракта (частый жидкий стул без патологических примесей) вследствие поражения слизистой оболочки кишечника вирусом кори. У 23 чел. (67,6%) выявлены пятна Бельско-

го-Филатова-Коплика (патогномоничный симптом, позволяющий диагностировать корь в ранние сроки болезни). Они представляют собой мелкие серовато-беловатые участки некроза, окруженные венчиком гиперемии, локализующиеся у коренных зубов, на слизистой оболочке щек, губ, десен.

Период высыпания начинался в среднем через 2-е сут. от начала заболевания и характеризовался появлением экзантемы на фоне максимально выраженной лихорадки, интоксикации и катарального синдрома. Синдром лихорадки: температура тела у 2/3 больных была фебрильной, у 1/3 — субфебрильной. Как правило, появление сыпи сопровождалось новым подъемом температуры тела. Синдром интоксикации максимально был выражен в первые двое суток периода высыпания и характеризовался вялостью, адинамичностью больных, отказом от еды и питья. У 9 чел. (26,5%) отмечались тошнота и однократная рвота. Катаральный синдром проявлялся у всех больных кашлем, конъюнктивитом и ринитом. Кашель частый, назойливый, иногда мучительный, у 11 (32,4%) — лающий с осиплостью голоса. Первые 1–2 суток периода высыпания сохранялись пятна Бельско-Филатова-Коплика, пятнистая энантема и десквамация эпителия слизистой оболочки десен. Синдром экзантемы имел характерные особенности, наиболее важным из которых является этапность распространения сыпи (патогномоничный симптом кори). Первые элементы сыпи появились у 30 чел. (88,2%) на переносице и лице, у 4 чел. (11,8%) за ушами. В течение первых суток сыпь распространялась на лицо, шею, верхнюю часть груди и плечи. В дальнейшем, (2-е сут. периода высыпания) сыпь полностью покрывала туловище и распространялась на проксимальные отделы рук, а на 3–4-е сут. на дистальные части рук и нижние конечности. По морфологии элементов сыпь у 33 чел. (96%) больных — пятнисто-папулезная, у 1 чел. (4%) — пятнистая крупных и средних размеров с локализацией на разгибательных и сгибательных поверхностях конечностей. У 32 чел. (94%) сыпь была обильная, у 2 чел. (6%) — скудная; фон кожи, в основном, оставался неизменным (80%). Длительность периода высыпания колебалась от 2 до 4 сут.

Период пигментации начинался уже с 3-х сут. периода высыпания и происходил этапно (патогномоничный симптом) в том же порядке, как появлялась сыпь. Элементы сыпи у больных корью начинали темнеть, буреть, вследствие образования гемосидерина. Пигментированная сыпь не исчезала при надавливании и растягивании кожи, у 5 чел. (14,7%) пигментация заканчивалась небольшим отрубевидным шелушением кожи. Этапность появления сыпи ее переход в пигментацию обуславливали характер экзантемы на 3–4-е сут. периода высыпания: на лице и верхней части туловища сыпь приобретала багрово-синюшный оттенок, с отдельными пигментированными элементами, а на руках и особенно на ногах сыпь еще яркая с выраженной папулезностью. Особенность динамики коревой сыпи оказывает практическому врачу существенную помощь при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися синдромом экзантемы. При гладком течении заболевания

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

(86%) состояние больных детей становилось удовлетворительным, нормализовалась температура тела, восстанавливались аппетит и сон. Негладкое течение кори выявлено у 14% больных детей. Причиной негладкого течения заболевания явились осложнения (обструктивный бронхит, стенозирующий ларинготрахеит, острая левосторонняя нижнедолевая пневмония, лакунарная ангина и др.) и обострение сопутствующих соматических заболеваний (гидроцефалия, бронхиальная астма, анемия и др.).

Больные корью дети получали комплексное, этиопатогенетическое лечение. В течение всего периода лихорадки и в первые два дня после нормализации температуры тела назначали постельный режим. Большое внимание уделяли гигиеническому состоянию пациента. Диету назначали с учетом возраста ребенка, тяжести и периода заболевания, наличия сопутствующей патологии. В остром периоде болезни — молочно-растительная пища, механически и химически щадящая, обогащенная витаминами, а также обильное питье. Все дети в качестве средства этиотропной терапии получали комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат (ВИФЕРОН®), имеющий в составе рекомбинантный человеческий интерферон альфа 2b и антиоксиданты (токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту). ВИФЕРОН® в виде суппозитория назначали в дозе 150 тыс. МЕ 2 раза день в течение 5 сут., мазь ВИФЕРОН® / гель ВИФЕРОН® применяли для смазывания слизистой оболочки ротоглотки и участков кожи с экзантемой. Современная этиотропная терапия обуславливала быстрое исчезновение симптомов интоксикации и лихорадки, быстрое снижение выраженности и продолжительности катарального синдрома, на 2–3-е суток и более, по сравнению с данными литературы 1950–1960-х гг., предупреждала наложение острой респираторной вирусной инфекции и развитие осложнений. Отмечена также быстрая нормализация показателей гемограммы. Побочных эффектов применения препарата ВИФЕРОН® не наблюдалось. Для лечения конъюнктивита использовали офтальмоферон (в острой стадии по 1–2 капли в каждый конъюнктивальный мешок 4–6 раз в сут., по мере купирования воспалительного процесса — 2–3 раза в сут.). Патогенетическая и симптоматическая терапия включала жаропонижающие (ибупрофен для детей), отхаркивающие (амброксол), сосудосуживающие (називин в нос) и десенсибилизирующие (цетиризин) средства. Антибиотики (цефотаксим, цефтриаксон, азитромицин) назначали по показаниям. С целью иллюстрации эффективности современной этиопатогенетической терапии больных корью детей раннего возраста приводим клинический случай № 1 и клинический случай № 2 (с применением препарата ВИФЕРОН®).

Клинический случай № 1. Ребенок В., 1 год. Основной диагноз: Корь, типичная среднетяжелая форма. Находился в ДГКБ № 5 им. Филатова с 12.09.13 г. по 17.09.13 г. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей. Роды первые, в срок. На грудном вскармливании до 6 мес. Рос и развивался по возрасту. ОРВИ перенес один раз (в 7 мес); прививочный статус — против кори не привит (по возрасту). Эпид. анамнез: с 24.08.13 г. по 07.09.13 г. ребенок



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

находился на отдыхе с родителями в Турции. Со слов матери, в отеле, где они проживали, несколько детей болели корью. Анамнез заболевания: заболел 09.09.13 г. — слабость, вялость, снижение аппетита, катаральные явления (серозные выделения из носа, сухой кашель), повышение температуры тела до 37,2 °С; 10.09.13 г. — повышение температуры тела до 39 °С, усиление катарального синдрома; 11.09.13 г. — продолжал лихорадить до 39,5 °С, сохранялись выраженные катаральные явления, появилась пятнисто-папулезная сыпь на лице, шее, верхней части груди, с тенденцией к слиянию (3 день болезни); 12.09.13 г. — сохранялась температура тела до 40 °С, сыпь распространилась на грудь, живот, спину, ноги. В этот же день ребенок госпитализирован бригадой неотложной медицинской помощи в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова с диагнозом: Корь, типичная среднетяжелая форма. При поступлении состояние средней тяжести, ребенок вялый, капризный, выраженные катаральные явления (сухой кашель, серозно-гнойное отделяемое из носа, конъюнктивит), температура тела 37,2 °С. На коже лица, туловища, верхних и нижних конечностях неяркая пятнисто-папулезная сыпь средних и крупных размеров с тенденцией к слиянию. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, рыхлая, небные миндалины не увеличены, без налетов. Пятна Бельского-Филатова-Коплика не выявлены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание жесткое, хрипы отсутствуют. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул, диурез в норме. Результаты лабораторного обследования (от 13.09.13 г.): клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без патологии; мазок из ротоглотки и носа на флору — отрицательный. Исследование ИФА крови на ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6 типа — Ig M и Ig G — отрицательные. ИФА на коревые антитела от 13.09.13 г. Ig M — положительные.

Лечение больного: режим — боксовый, туалет носа и глаз; диета — щадящая, гипоаллергенная, витаминизированная. ВИФЕРОН® 150 тыс. МЕ — по 1 свече 2 раза в день 5 сут., цефтриаксон в/м 250 мг 2 раза в день — 5 сут. (т.к. клинически нельзя было исключить пневмонию); патогенетическая и симпоматическая терапия (амброксол, тагегил, линекс per os). С 13.09.13 г. — отмечалось улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, пигментация на лице, шее, верхней части плеч. С 14.09.13 г. пигментация распространилась на туловище и конечности, с 15.09.13 г. — пигментация по всему телу. Ребенок выписан на 10 сутки болезни (7 сут. от начала периода высыпания), в удовлетворительном состоянии, под наблюдением участкового педиатра.

Особенностями кори у данного ребенка явились укорочение катарального периода до 2-х сут., отсутствие раннего патогномичного симптома (пятен Бельского-Филатова-Коплика), укорочение периода высыпания до 2-х сут., уменьшение выраженности основных симптомов заболевания, отсутствие развития бактериальных осложнений у ребенка первого года жизни.

Клинический случай № 2. Ребенок Д., 9 мес. Основной диагноз: Корь, типичная среднетяжелая форма. Сопутствующий диагноз: Гипохромная анемия легкой степе-

ни. Осложнение: Обструктивный бронхит. Находился на лечении в I инфекционно-боксовом отделении с 22.08.13 г. по 30.08.13 г. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от II беременности, протекавшей без осложнений. Роды вторые, срочные, кесарево сечение. Масса тела при рождении — 3800 г, длина — 53 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 3 мес. Прививочный статус: профилактические прививки сделаны по возрасту. Против кори не привит. Эпиданамнез: ребенок 16.08.13 г. приехал поездом из Абхазии, где находился в течение 1,5 мес. Детскими инфекциями не болел. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность не отягощена. Анамнез заболевания: с 22.08.13 г. отмечалось повышение температуры тела до 39,5 °С, сухой кашель, серозные выделения из носа, осиплость голоса. Ребенок поступил в инфекционное отделение № 1 педиатрического медицинского университета на первый день болезни с диагнозом: ОРВИ, бронхообструктивный синдром. ДН₀. При объективном обследовании: состояние средней степени тяжести. Отмечается умеренный катаральный синдром в виде фарингита, малопродуктивного кашля, легкой осиплости голоса, гиперемии конъюнктив. Кожа чистая, обычной окраски, слизистые оболочки ротоглотки розовые, небные миндалины не увеличены, без налетов. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание жесткое, с удлинненным выдохом, проводится равномерно во все отделы, выслушиваются рассеянные свистящие сухие хрипы на выдохе. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный, мочеиспускание не нарушено. 23.08.13 г. — 24.08.13 г. — состояние ребенка средней тяжести, лихорадит до 39,0 °С, серозные выделения из носа, осиплый голос, непродуктивный кашель, конъюнктивит, со стороны внутренних органов без патологических изменений. 25.08.13 г. (4-е сут. болезни) появилась пятнисто-папулезная сыпь на лице, шее, плечах и верхней части груди. 26.08.13 г. сыпь распространилась на грудь, живот, спину, верхние и нижние конечности, неяркая, необильная, мелкая и средняя по величине. Слизистые оболочки полости рта розовые, пятна Бельского-Филатова-Коплика не выявлены. 27.08.13 г. отмечалось увеличение количества элементов сыпи и их слияние. 28.08.13 г. — элементы сыпи на лице, шее стали пигментироваться. Результаты лабораторного обследования: 22.08.13 г. — на Rg-грамме органов грудной клетки усиление интерстициального рисунка. Повышенная воздушность легких. Сердечно-сосудистая тень без особенностей. Диафрагма четкая. Синусы свободные. Клинический анализ крови от 23.08.13 г. — гемоглобин 103 г/л, эритроциты — $4,55 \times 10^{12}$, ЦП — 22,6, лейкоциты — $13,8 \times 10^9$ /л, с/я — 30%, лимфоциты — 56%, моноциты — 4%, СОЭ — 27 мм/час; от 28.08.13 г. гемоглобин — 110 г/л, эритроциты — $4,8 \times 10^{12}$, ЦП — 22,7, лейкоциты — $22,1 \times 10^9$ /л, с/я — 25%, лимфоциты — 70%, моноциты — 4%, плазматические клетки — 1%, СОЭ — 7 мм/час; от 29.08.13 г. — гемоглобин — 111 г/л, эритроциты — $4,8 \times 10^{12}$, ЦП — 22,9, лейкоциты — $12,8 \times 10^9$ /л, с/я — 21%, лимфоциты — 75%, моноциты — 3%, эоз — 1%, СОЭ — 24 мм/час. Общий анализ мочи от 24.08.13 г. и

26.08.13 г. — без патологии. Копрограмма от 24.08.13 г. и 27.08.13 г. — без патологии. ИФА на коревые антитела Ig M — положительные, Ig G — отрицательные. Ig M и Ig G к вирусу краснухи — отрицательные. ПЦР респираторного секрета (мазок из ротоглотки): ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа, аденовирус — отрицательные. Лечение больного: режим — боксовый, диета — по возрасту; ВИФЕРОН® 150 тыс. МЕ по 1 свече 2 раза в день 5 сут.; цефотаксим в/м 5 сут.; патогенетическая и симптоматическая терапия (амброксол, називин, ингаляции с физ. р-ром, зодак, левомицетиновые капли в глаза). Ребенок выписан 30.08.13 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

Особенностью данного случая явились слабая выраженность катарального синдрома, отсутствие патогномичного симптома (пятен Бельского-Филатова-Коплика), наличие средне- и мелкопятнистой, неяркой, непродолжительной сыпи, сокращение периода пигментации.

Выводы

1. У наблюдаемых нами детей раннего возраста (от 5 мес. до 3-х лет) корь протекала в большинстве случаев (94,4%) в типичной среднетяжелой форме. В то же время, у больных, получивших в инкубационном периоде иммуноглобулин человека нормальный донорский (5,6%), зарегистрирована атипичная (митигированная) легкая форма болезни.

2. Типичная среднетяжелая форма кори характеризовалась цикличностью течения со сменой классических периодов (инкубационного, катарального, высыпания и пигментации), наличием характерных клинических синдромов болезни. Патогномичные для кори симптомы выявлены: пятна Бельского-Филатова-Коплика (67,7%), этапность высыпания (100%), этапность пигментации (100%).

3. Современная терапия больных корью детей раннего возраста с включением комплексного препарата ВИФЕРОН® — рекомбинантного человеческого интерферона альфа 2b в сочетании с антиоксидантами (витаминами С и Е) позволила существенно снизить тяжесть осложнений, частоту негладкого течения болезни и предупредить наложение острых респираторно-вирусных инфекций.

Литература:

1. Гуссоева И.Г., Албегова Б.З., Муртазова Т.М., Геладзе Н.А. Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей в республике Северная Осетия-Алания на современном этапе // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы XIII конгресса детских инфекционистов России 11–13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 25.
2. Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Корь / Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — с. 801–809.
3. Назарочкина О.В., Колоколов В.А., Ратьева И.А., Вязгина Е.В., Иванов Е.А. Эпидемия кори в Астраханской области в 2013–2014 гг. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы XIII конгресса детских инфекционистов России 11–13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 52.
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-МЕД. — 2004. — 824 с.

5. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 400 с.
6. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической иммунологии. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 592 с.
7. Шмицько А.Д., Костинов М.П., Бочарова И.И. Неонатальный иммунитет к вирусу кори // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы XIII конгресса детских инфекционистов России 11–13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 78.
8. Бельтикова А.А., Кашуба Э.А., Маркина М.М., Морозова Н.А., Орлов М.Д., Князева Е.Ф., Крутецкий А.В., Антонюк Н.В. Клиническая характеристика вспышки кори (генотип D8) // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы XIII конгресса детских инфекционистов России 11–13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 10.
9. Лобзин Ю.В. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней: руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2001. — 384–385 с.
10. Лобзин Ю.В. Справочник по инфекционным болезням у детей. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 254–258 с.
11. Хохлова Е.Н., Бернштейн М.М., Гришакова Т.В., Никитина Л.В., Ерина С.А. Заболеваемость корью в Курской области // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы XIII конгресса детских инфекционистов России 11–13 декабря 2014 г. — 2014. — С.71–72.
12. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 644 с.
13. Тимченко В.Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (справочник). Издание 3-е дополненное и переработанное / В.Н. Тимченко, В.В. Леванович, И.Б. Михайлов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 432 с.
14. Учайкин В.Ф., Молочкова О.В. Случится ли эпидемия кори в России? // Детские инфекции. — 2012. — № 2. — С. 3–5.
15. Быстрякова Л.В. Корь за 50 лет работы больницы / А.Т. Кузьмичева, Г.А. Тимофеева // Эволюция детских инфекционных заболеваний за 50 лет. — Л.: ЛПМИ, 1977. — С. 27–36.
16. Быстрякова Л.В. Инфекционные экзантемы у детей. — М.: Медицина, 1982 г. — 216 с.
17. Тимофеева Г.А. Инфекционные заболевания детей первого года жизни / Г.А. Тимофеева, Л.А. Антипова. — Л.: Медицина, 1985. — 248 с.
18. Алферов В.П. Система интерферона и интерферонотерапия: новые возможности и перспективы / В.П. Алферов, Р.Ю. Ариенко, В.Б. Аникин, В.В. Малиновская // Российский семейный врач. — 1998. — № 1. — С. 35–41.
19. Малиновская В.В. Виферон — новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат // Лечащий врач. — 1998. — № 1. — С. 34–37.
20. Малиновская В.В. Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунотерапии в педиатрической и акушерской практике // InternationalJournalonImmunorehabilitation. — 1998. — № 10. — С. 76–84.
21. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии / В.В. Малиновская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44. — № 3. — С. 36–43.
22. Доскин В.А. Малый атлас детских инфекций. Корь. — М.: Диастазия, 2012. — 80 с.
23. Тимченко В.Н. Корь у детей в современных условиях / В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, О.О. Федючек, Р.А. Иванова, Н.В. Павлова, С.И. Минченко // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 12.
24. Тимченко В.Н. Эффективность и безопасность препарата Виферон в терапии детей, больных корью / В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, Р.А. Иванова, Н.В. Павлова, А.Н. Назарова, С.И. Минченко // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы XIII конгресса детских

- инфекционистов России 11–13 декабря 2014 г. — 2014. — С. 68–69.
25. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Булина О.В., Назарова А.Н., Леоничева О.А., Тимофеева Г.А. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7. — № 1. — С. 39–46.
- ### References:
- Gussoeva I.G., Albegova B.Z., Murtafova T.M., Geladze N.A. [Clinical and epidemiological features of measles in children in the Republic of North Ossetia-Alania at the present stage] // Actual problems of infectious disease and vaccine prophylaxis: Materials XIII Congress of children's infectious diseases Russia 11–13 December 2014. — 2014 — P. 25. (In Russ.)
 - Zaitseva I.A., Mikhailova E.V. [Measles] / Infectious diseases: national leadership. Ed. N.D. Yushchuk, Y.Y. Vengerov. — M.: GEOTAR Media. — 2010. — S. 801–809. (In Russ.)
 - Nazarochkina O.V., Bells V.A., Povich I.A., Vyazgina E.V., E.A. Ivanov. [The epidemic of measles in the Astrakhan region in 2013–2014 years] // Actual problems of infectious disease and vaccine prophylaxis: Materials XIII Congress of children's infectious diseases Russia 11–13 December 2014. — 2014 — P. 52. (In Russ.)
 - Uchaikin V.F. [Guidance on infectious diseases in children]. — M.: GEOTAR-MED. — 2004. — 824 p. (In Russ.)
 - Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. [Vaccine. Present and Future]. — M.: GEOTAR-MED. — 2001. — 400 p. (In Russ.)
 - Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. [Manual of Clinical Immunology]. MM: GEOTAR-MED. — 2006. — 592 p. (In Russ.)
 - A.D. Shmitko, M.P. Kostin, I.I. Bocharov. [Neonatal immunity to measles virus] // Actual problems of infectious disease and vaccine prophylaxis: Materials XIII Congress of children's infectious diseases Russia 11–13 December 2014. — 2014 — P. 78. (In Russ.)
 - Beltikova A.A., Kaszuba E.A., Markin M.M., Morozov N.A., Orlov M.D., Knyazev E.F., Krutetskiy A.V., Antonyuk N.V. [Clinical characteristics measles outbreaks (genotype D8)] // Actual questions of infectious diseases and vaccine prophylaxis: materials XIII Congress of children's infectious diseases Russia 11–13 December 2014. — 2014 — P. 10. (In Russ.)
 - Lobzin Y.V. [Clinical and laboratory diagnosis of infectious diseases: guidance for doctors]. — SPb.: Folio. — 2001. — 384–385. (In Russ.)
 - Lobzin Y.V. [Handbook of infectious diseases in children]. — SPb.: SpetsLit. — 2013. — 254–258 p. (In Russ.)
 - E.N. Khokhlova, M.M. Bernstein, T.V. Grishakova, L.V. Nikitin, S.A. [Erin measles in the Kursk region] // Actual problems of infectious disease and vaccine prophylaxis: Materials XIII Congress of children's infectious diseases Russia 11–13 December 2014. — 2014 — S. 71–72. (In Russ.)
 - Timchenko V.N. [Airborne infection in pediatric practice and family doctor: A guide for health care professionals]. — SPb.: SpetsLit. — 2007. — 644 p. (In Russ.)
 - Timchenko V.N. [Diagnosis, differential diagnosis and treatment of childhood infections (directory)]. 3rd edition revised and supplemented / V.N. Timchenko, V.V. Levanovich, I.B. Mikhailov. — SPb.: ELBI-Petersburg. — 2010. — 432 p. (In Russ.)
 - Uchaykin V.F., Molochkova O.V. Sluchitsya li epidemiyi kori v Rossii? [Whether there will be an epidemic of measles in Russia?] // Detskie Infektsii. — 2012. — № 2. — S. 3–5. (In Russ.)
 - Bystriakova L.V. [Measles 50 years of hospital] / A.T. Kuz'micheva, G. A. Timofeev // Evolution of children's infectious diseases for 50 years. — L.: LPMI. — 1977. — P. 27–36. (In Russ.)
 - Bystriakova L.V. [Infectious exanthema in children]. — M.: Medicine. — 1982–216 p. (In Russ.)
 - Timofeyeva G.A. [Infectious diseases in infants] / G.A. Timofeeva, L.A. Antipov. — L.: Medicine. — 1985. — 248 p. (In Russ.)
 - Alferov V.P. [System of interferon and interferon: New Opportunities and Prospects] / V.P. Alferov, R.Y. Arinenko, V.B. Anikin, V.V. Malinovskaya // Russian Family Doctor. — 1998. — № 1. — S. 35–41. (In Russ.)
 - Malinovskaya V.V. [Viferon — new antiviral and immunomodulatory drug] // Attending Physician. — 1998. — № 1. — P. 34–37. (In Russ.)
 - Malinovskaya V.V. [New Viferon complex preparation and its use in immunotherapy in pediatric and obstetric practice] // International Journal on Immunorehabilitation. — 1998. — № 10. — S. 76–84. (In Russ.)
 - Malinovskaya V.V. [New domestic complex preparation Viferon and its application in perinatology and pediatrics in infectious diseases] // Russian Gazette Perinatology and Pediatrics. — 1999. — V. 44. — № 3. — S. 36–43. (In Russ.)
 - Doskin V.A. [Small atlas of childhood infections. Measles]. — M.: Dynasty. — 2012. — 80 p. (In Russ.)
 - Timchenko V.N. [Measles in children in modern conditions] / V.N. Timchenko, E.B. Pavlova, O.O. Fedyuchek, R.A. Ivanova, N.V. Pavlov, S.I. Minchenko // Pediatric Pharmacology. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 12. (In Russ.)
 - Timchenko V.N. [The efficacy and safety of the drug in the treatment of Viferon children with measles] / V.N. Timchenko, E.B. Pavlov, R.A. Ivanova, N.V. Pavlov, A.N. Nazarov, S.I. Minchenko // Actual problems of infectious disease and vaccine prophylaxis: Materials XIII Congress of children's infectious diseases Russia 11–13 December 2014. — 2014. — P. 68–69. (In Russ.)
 - Timchenko V.N., E.B. Pavlova, Bulina O.V., Nazarova A.N., Leonicheva O.A., Timofeeva E.V. [Clinical and epidemiological evolution of modern therapy and measles in children] // Journal of Infectology. — 2015. — V. 7. — № 1, city — P. 39–46. (In Russ.)

Дифференцированный подход к выбору биопрепарата для коррекции дисбактериоза кишечника при хроническом гепатите В на фоне лямблиоза у детей

Ф. И. ИНОЯТОВА, Н. Ф. НУРМАТОВА, Д. М. МИРЗАМУХАМЕДОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент

Изучены состояние микробиоценоза кишечника и индивидуальная чувствительность организма («нагрузочный» тест in vitro) к пробиотикам «Бифилакс-иммуно», «Лакто-С» и «Наримакс-плюс» у 75 детей в возрасте 3–14 лет, больных хроническим гепатитом В (ХГВ) на фоне лямблиоза. Установлено прямое пропорциональное снижение способности лимфоцитов к Е-розеткообразованию.

разованию в зависимости от степени дисбактериоза кишечника (ДК). При этом, наиболее чувствительным биопрепаратом в тесте *in vitro* явился Бифилакс-иммуно (62,7%), по сравнению с Лакто-Г (48,0%) и Наримакс-плюс (38,7%), $p < 0,05$. Оценка эффективности целенаправленной терапии позволила повысить результативность лечения на 40,1%. Клиническая, биохимическая и микробиологическая ремиссия была достигнута в 76,5, 64,4 и 62,0% соответственно. В связи с чем больным ХГВ с сопутствующим лямблиозом рекомендуется проводить обследование на микробиоценоз кишечника (дисбактериоз) и тест *in vitro* с целью выбора эффективной коррекции ДК с учетом индивидуальной чувствительности организма к биопрепарату.

Ключевые слова: хронический гепатит В, лямблиоз, дисбактериоз кишечника, лечение, биопрепараты, дети

Approaches to the Choice of Biopreparations in the Correction of Intestinal Dysbacteriosis in Children with Chronic Hepatitis B Associated with Lambliasis

F. I. Inoyatova, N. F. Nurmatova, D. M. Mirzamukhamedov

Republican Specialized Research-Practical Medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

The developed technique of "loading" test *in vitro* was used for choice of biological agent for correction of the intestinal dysbacteriosis (ID) in 75 children with chronic hepatitis B (CHB) associated with lambliasis. There was established direct proportional decrease in ability of lymphocytes to E-rosette forming in dependence on severity degree of intestinal dysbacteriosis. Bifilax-immuno (62.7%) appeared to be most sensitive biological agent in the test *in vitro* which was differed by qualitative and quantitative contents in comparison with Lacto-G (48.0%) and Narimax-plus (38.7%), $p < 0,05$. The evaluation of the efficacy of the directed therapy allowed increase in efficacy of the treatment by 40.1%. Development of clinical, biochemical and microbiological remission was achieved in 76.5%, 64.4% and 62.0% respectively. In this connection the children with chronic hepatitis B associated with lambliasis were recommended to examine intestinal microflora and to use test *in vitro* before choice of biological agents for effective correction of the intestinal dysbacteriosis taking into account body individual sensitivity.

Keywords: chronic hepatitis B, lambliasis, intestinal dysbacteriosis, treatment, children

Контактная информация: Иноятова Флора Ильясовна — д.м.н., проф., зав. отделом гепатологии РСНПМЦ Педиатрии, Узбекистан, 100019, Ташкент, Алмазарский район, ул. Чимбай, 2, проезд Талант 3; (99871) 228-78-27; hepar.child@yandex.ru

Inoyatova Flora Ilyasovna — Doctor of Medical Science, Head of the Department of Hepatology of the Republican Research Center of Pediatrics; Uzbekistan, 100019, Tashkent, Almazar district, Chimbai Street, proesd Talant 3; (99871) 228-78-27; hepar.child@yandex.ru

УДК 616.34-022:578.891

Одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса в печени у детей, больных ХГВ являются дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника, которые в результате инициации целого каскада патологических реакций способствуют прогрессированию заболевания. Ранее нашими исследованиями была выявлена высокая частота (99,7%) дисбактериоза (ДК) у детей, больных ХГВ, причем независимо от наличия или отсутствия лямблиоза [1]. В условиях хронической вирусной персистенции дисбактериоз кишечника способствует развитию нарушений секреторной, моторной и барьерной функций кишечника и, делает реальными все пути заноса лямблий [2, 3]. В свою очередь, лямблии в условиях агрессивной среды при ДК выделяют большое количество токсинов, которые способствуют генерализации вирусной инфекции с вытекающими отсюда последствиями — полисистемная органная недостаточность. В итоге это приводит к угнетению сопротивляемости макроорганизма и, уже в условиях сочетанной вирусно-паразитарной инфекции способствует развитию двух параллельных взаимоусугубляющих процессов [4, 5]. В настоящее время весьма проблематичным остается вопрос о выборе оптимального биопрепарата, в связи с огромным арсеналом пробиотиков на фармацевтическом рынке, которые в большинстве случаев применяются «вслепую». Согласно нашим исследованиям, эффективность существующих методов коррекции дисбактериоза кишечника составляет всего 62,2% [1]. Учитывая данный факт, а также отмечаемое в последнее время характерное развитие резистентности микробиоты к биопрепаратам [6, 7], перед нами стал вопрос о поиске новых диагностических методов, позволяющих в короткие сроки и целенаправленно с максимальным эффектом осуществлять выбор биопрепаратов в коррекции ДК у детей, больных ХГВ.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения биопрепаратов в коррекции ДК с учетом результатов «нагрузочного» теста *in vitro* у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 75 детей основной и 30 детей группы сравнения в возрасте 3—14 лет, больных ХГВ и сопутствующим лямблиозом, госпитализированных в гепатологический центр РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Диагноз ХГВ основывался на данных анамнеза болезни, клинического обследования, ряда биохимических и инструментальных исследований. Верификация HBV-инфекции проводилась методами ИФА и ПЦР (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcorAb, HBV-ДНК). Лабораторная диагностика лямблиоза проводилась методом иммунофлуоресценции — (антиген *G. Lambliа* в фекалиях); ПЦР — (DNA *G. Lambliа* в крови и фекалиях) и, 3-х кратным микроскопическим исследованием осадочных компонентов фекалий. В соответствии с методическими рекомендациями, предложенными И. Б. Ершовой (2002), у всех больных 2-хкратно проводилось исследование микрофлоры кишечника на дисбактериоз по методике Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской (1977) с использованием классификации дисбактериоза В. М. Гранитовой (2002).

Для определения чувствительности лимфоцитов к биопрепаратам использован метод «нагрузочный» тест *in vitro* для выбора биопрепарата (Патент UZ IAP 04570, 2012) [8]. В данном методе предусмотрено проведение оценки функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции Е-розеткообразования *in vitro* в инкубации с пробиотиком, что позволило с учетом индивидуальной чувствительности организма в каждом конкретном случае выбрать эффективный биопрепарат. В качестве контроля опреде-

лялось содержание Е-розеткообразующих клеток (Е-РОК) в плазме крови у этих же больных без стимуляции биопрепаратом. Высчитывалось количество стимулированных клеток (КСК) на основании разницы количества Е-РОК между опытной и контрольной пробой. Согласно методу, нами разработаны 3 типа реакции:

1-тип реакции — гиперэргический, увеличение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы выше 5% при добавлении пробиотика по сравнению с контрольной пробой, то есть, не утративших способность образовывать Е-розетки под влиянием препарата. Этот тип реакции свидетельствует о высокой чувствительности организма к данному препарату.

2-тип реакции — гипозэргический, снижение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы ниже 5% при добавлении пробиотика по сравнению с контрольной пробой, то есть, утративших способность образовать Е-розетки. Гипозэргический тип указывает на низкую чувствительность организма к данному препарату.

3-тип реакции — без изменений, т. е. отсутствие разницы между опытной и контрольной пробой, что свидетельствует о нечувствительности организма к данному препарату.

Для коррекции дисбактериоза использовались поликомпонентные пробиотики в капсулах: «Бифилакс-иммуно», содержащий 10×10^9 КОЕ *L. paracasei* CRL-431 и *B. animalis* BB-12 (Pharmaxx International, Дания); «Лакто-Г», содержащий 5×10^9 КОЕ *L. acidophilus*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. infantis* и фруктоолигосахариды (GMP, Грузия) и «Наримакс-плюс» содержащий $2,2 \times 10^8$ КОЕ *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius*, *B. bifidum* и *St. thermophilus* (ООО-Витамакс-Е, Ереван).

Биокоррекция ДК проводилась на фоне базисной терапии, согласно результатам «нагрузочного» теста с применением высокочувствительного для организма биопрепарата. Группой сравнения служили 30 детей, больных ХГВ и лямблиозом, получавших сухие бактериальные препараты: бифидумбактерин и лактобактерин в общепринятых дозах в течение месяца на фоне базисной терапии. Эрадикация лямблий осуществлялась препаратом Макмирор (нифурател) в дозировке 15 мг/кг 2 раза в день в течение 10 дней, который обладает более высокой эффективностью и безопасностью в применении у детей, больных ХГВ по сравнению с другими противолямблиозными препаратами [1]. Оценка эффективности применяемой терапии проводилась по клиническим, биохимическим и бактериологическим данным.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2010. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение больных детей по активности ХГВ показало, что заболевание на фоне лямблиоза протекало в прогрессирующей форме. Так, подавляющее большинство (80,0%) больных имели умеренную (71,7%) и выраженную (28,3%) активность болезни, а у остальных (20,0%) детей диагностировалась минимальная активность

заболевания. Давность ХГВ составила $4,1 \pm 0,2$ лет. При бактериологическом исследовании испражнений на микробиоценоз у всех 75 больных имел место дисбактериоз кишечника 2-й (25), 3-й (25) и 4-й степени (25).

Анализ результатов «нагрузочного теста» *in vitro* показал (табл. 1), что при ДК 2-й степени у 68,0% детей отмечена высокая чувствительность организма к биопрепарату «Бифилакс-иммуно», где содержание Е-РОК достоверно повышено до $58,2 \pm 1,2\%$, ($p < 0,001$ к контролю). КСК составило $9,1 \pm 0,94\%$ ($p < 0,01$). При стимуляции с «Лакто-Г» гиперэргический тип реакции определялся в крови у 60,0% детей, количество Е-РОК было повышено до $54,1 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$ к контролю). КСК под влиянием препарата составило всего $5,0 \pm 0,7\%$. В содержании Е-РОК с «Наримакс-плюс» достоверных различий в показателях не выявлено. Обращал на себя внимание тот факт, что под влиянием «Бифилакс-иммуно» КСК было достоверно выше, чем под влиянием «Лакто-Г» ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более высокой иммуностропности препарата «Бифилакс-иммуно».

При ДК 3-й степени результаты «нагрузочного теста» *in vitro* показали, что под влиянием «Бифилакс-иммуно» гиперэргический тип реакции был выявлен у 60,0% детей, больных ХГВ, где содержание Е-РОК было повышено до $54,3 \pm 1,2\%$, ($p < 0,05$ к контролю). При этом, КСК под влиянием препарата составило $8,0 \pm 0,95\%$. Препарат «Лакто-Г» недостаточно повлиял на повышение содержания Е-РОК ($49,0 \pm 1,4\%$ $p > 0,05$). При этом КСК составило лишь $2,7 \pm 0,3\%$, что свидетельствовало о низкой иммуностропности препарата у детей с 3-й степенью ДК. «Наримакс-плюс» также недостаточно стимулировал способность лимфоцитов к Е-розеткообразованию. При этом, содержание Е-РОК составило $47,2 \pm 1,3\%$ у 40,0% детей ($p > 0,05$). КСК составило всего лишь $0,9 \pm 0,4\%$, что свидетельствовало о неэффективности препарата.

Анализ средних величин результатов «нагрузочного» теста у детей, больных ХГВ при 4-й степени ДК показал, что гиперэргический тип реакции к «Бифилакс-иммуно» выявлен в 54,0% случаев, у которых содержание Е-РОК было повышено до $48,0 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). КСК под влиянием препарата составило $8,2 \pm 0,83\%$. Препараты «Лакто-Г» и «Наримакс-плюс» недостаточно влияли на образование Е-РОК и мы не выявили статистической разницы с показателями контрольной пробы ($p > 0,05$). КСК составило $2,3 \pm 0,12\%$ и $1,4 \pm 0,11\%$ соответственно. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Из общего числа обследованных детей частота выявления гиперэргических типов реакции в «нагрузочном» тесте *in vitro* на препарат «Бифилакс-иммуно» составила $62,7 \pm 5,6\%$, «Лакто-Г» — $48,0 \pm 5,8\%$ и «Наримакс-плюс» — $38,7 \pm 5,7\%$ случаев.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между выраженностью степени ДК у детей и состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов в плазме крови больных ХГВ на фоне лямблиоза. Увеличение степени ДК характеризовалось снижением способности лимфоцитов к Е-розеткообразованию, что свидетельствовало о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов

Таблица 1. Результаты «нагрузочного теста» in vitro у детей, больных ХГВ и лямблиозом в зависимости от степени дисбактериоза кишечника (E-РОК M ± m, %)

Препараты и тип реакции	ДК 2-й степени (n = 25)		ДК 3-й степени (n = 25)		ДК 4-й степени (n = 25)	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Гиперэргический тип реакции						
Бифилакс-иммуно, %	68,0 ± 9,3 58,2 ± 1,2*	49,1 ± 1,4	64,0 ± 9,6 54,3 ± 1,2*	46,3 ± 1,2	56,0 ± 9,9 48,0 ± 1,1*	39,8 ± 1,1
E-РОК, %						
КСК, %						
Лакто-Г, %						
E-РОК, %						
КСК, %						
Наримакс-плюс, %						
E-РОК, %	51,1 ± 1,1	47,2 ± 1,3	41,2 ± 1,1			
КСК, %	4,8 ± 0,7 ^b	0,9 ± 0,7 ^b	1,4 ± 0,7 ^b			
Гипоэргический тип реакции						
Бифилакс-иммуно, %	16,0 ± 7,3 44,2 ± 0,7*	49,1 ± 1,4	20,0 ± 8,0 39,0 ± 1,2*	46,3 ± 1,2	24,0 ± 8,5 33,2 ± 1,2*	39,8 ± 1,1
E-РОК, %						
Лакто-Г, %						
E-РОК, %	43,1 ± 1,0	37,2 ± 1,3*	30,3 ± 1,1*			
Наримакс-плюс, %	28,0 ± 8,9	24,0 ± 8,5	32,0 ± 9,3			
E-РОК, %	42,1 ± 1,1	34,1 ± 1,1*	28,3 ± 1,1*			
Без изменений						
Бифилакс-иммуно, %	16,0 ± 7,3 48,5 ± 1,4	49,1 ± 1,4	16,0 ± 7,3 45,8 ± 1,3	46,3 ± 1,2	20,0 ± 8,0 38,6 ± 1,3	39,8 ± 1,1
E-РОК, %						
Лакто-Г, %						
E-РОК, %	48,8 ± 1,1	46,2 ± 1,1	38,7 ± 1,1			
Наримакс-плюс, %	28,0 ± 8,9	36,0 ± 9,6	36,0 ± 9,6			
E-РОК, %	48,5 ± 1,4	46,9 ± 1,1	39,1 ± 1,1			

* — достоверность различий к показателям контрольной пробы (p < 0,05); ^a — между препаратами «Бифилакс-иммуно» и «Лакто-Г» (p < 0,05); ^b — «Бифилакс-иммуно» и «Наримакс плюс» (p < 0,05); ^c — «Лакто-Г» и «Наримакс-плюс» (p < 0,05).

к изучаемым препаратам. При этом, наибольшим высокочувствительным пробиотиком явился «Бифилакс-иммуно», содержащий *L. paracasei* CRL-431, *B. animalis* BB-12. В условиях in vitro, эти штаммы своими антимикробными и иммуномодулирующими свойствами способствовали выработке Т-лимфоцитов комплексно оказывая влияние на увеличение рецепторной направленности для образования E-РОК, что, по-видимому, свидетельствовало о дефиците этих штаммов в кишечнике у обследованных детей. Тем не менее, большинство проведенных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что пробиотические штаммы лактобактерий *L. paracasei* CRL-431, *Ent. faecium* воспринимаются с Т-лимфоцитами и стимулируют воспалительный ответ, усиливая выработку Th1 и IL-1, INF-α. Они стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и выработку SIgA. Бифидобактерии оказывают стимулирующее воздействие на Th-рег и, соответственно, выработку TGF-β, IL-10, то есть, способствуют формированию иммунологической толерантности [9]. Этим можно объяснить необходимость расширения качественного состава микрофлоры кишечника, особен-

но подвидов *L. paracasei*, *B. animalis* BB-12 у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом.

Дальнейшим этапом исследования явилась оценка эффективности биопрепаратов в коррекции ДК у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Применение индивидуально выбранных препаратов оказывало существенное влияние на динамику основных клинических симптомов у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. В частности, клинически 78,4% детей (против 38,3% группы сравнения, p < 0,05) ответили положительно. Это нашло отражение в улучшении самочувствия детей, нивелировании жалоб на быструю утомляемость, снижение аппетита и боли в животе у детей основной группы (p < 0,05—0,001). Достоверно реже регистрировались такие симптомы, как снижение выраженности метеоризма (19,5 ± 6,4%), урчания в животе (16,2 ± 6,1%), обложенность языка и расстройства стула (13,3 ± 6,2%, p < 0,05). Сокращались размеры печени и селезенки соответственно в 2,0 и 1,8 раза (p < 0,05 к группе сравнения).

На фоне комплексного лечения с индивидуальным подходом биокоррекции ДК улучшались параметры биохими-

Таблица 2. Динамика показателя Ig (КОЕ/г) микрофлоры кишечника у детей в сравниваемых группах больных ХГВ на фоне лямблиоза

Показатель Ig (КОЕ/г) микрофлоры кишечника	Количество больных (%)			P
	до лечения n = 105	после лечения		
		Основная группа n = 75	Группа сравнения n = 30	
Бифидобактерии:				
— в пределах нормы (10^9 — 10^{10})	4,7 ± 2,1	34,7 ± 5,5	13,3 ± 6,2	< 0,001
— умеренное снижение (10^6 — 10^5)	20,9 ± 4,0	49,3 ± 5,7	23,3 ± 7,7	< 0,05
— значительное снижение (< 10^5)	74,4 ± 4,3	16,0 ± 4,3	63,4 ± 8,8	< 0,001
Лактобактерии:				
— в пределах нормы (10^7 — 10^8)	4,7 ± 2,1	30,7 ± 5,4		
— умеренное снижение (10^6 — 10^5)	29,5 ± 4,5	50,7 ± 5,8	13,3 ± 6,2	< 0,01
— значительное снижение (< 10^5)	65,8 ± 4,6	18,6 ± 4,5	33,3 ± 8,6	> 0,05
— значительное снижение (< 10^5)			53,4 ± 9,1	< 0,001
E. coli типичные:				
— в пределах нормы (10^7 — 10^8)	5,7 ± 2,3	34,7 ± 5,5	16,7 ± 6,8	< 0,01
— уменьшение количества (< 10^7)	74,3 ± 4,3	49,3 ± 5,7	70,0 ± 8,4	< 0,02
— увеличение количества (> 10^8)	20,0 ± 3,9	16,0 ± 4,3	13,3 ± 6,2	> 0,05
E. coli лактозонегативные	30,5 ± 4,5	18,6 ± 4,5	26,7 ± 8,0	> 0,05
E. coli гемолитические	20,0 ± 3,9	5,3 ± 2,6	16,7 ± 6,8	> 0,05
Энтерококки:				
— в пределах нормы (10^7 — 10^8)	6,7 ± 2,4	50,7 ± 5,8	16,7 ± 6,8	< 0,001
— уменьшение количества (< 10^7)	74,3 ± 4,3	49,3 ± 5,7	70,0 ± 8,4	< 0,02
— увеличение количества (> 10^8)	19,0 ± 3,8	—	13,3 ± 6,2	< 0,05
Золотистый стафилококк	29,5 ± 4,5	9,3 ± 3,4	20,0 ± 7,3	< 0,05
Эпидермальный стафилококк	29,5 ± 4,5	5,3 ± 2,6	20,0 ± 7,3	< 0,05
Протей	14,3 ± 3,4	—	10,0 ± 5,5	< 0,02
Клебсиелла	14,3 ± 3,4	9,3 ± 3,4	10,0 ± 5,5	> 0,05
Грибы рода Candida	55,2 ± 4,9	18,6 ± 4,5	36,7 ± 8,8	< 0,02
2-х компонентные ассоциации УПМ	20,0 ± 3,9	9,3 ± 3,4	16,7 ± 6,8	> 0,05
3-х компонентные ассоциации УПМ	10,5 ± 3,0	—	10,0 ± 5,5	< 0,02
4-х компонентные ассоциации УПМ	5,7 ± 2,3	—	3,3 ± 3,3	> 0,05

ческого гомеостаза в виде снижения выраженности синдромов цитолиза (АлАТ и АсАТ в 2,5 раза, $p < 0,01$ к контролю), холестаза (общего и прямого билирубина в 2 раза) и мезенхимально-воспалительного (гамма-глобулина и тимоловой пробы в 1,8 раза соответственно, $p < 0,001$).

При сравнительном анализе количественных и качественных изменений состава микрофлоры кишечника у обследованных детей независимо от активности заболевания, было установлено, что после комплексного лечения с использованием индивидуально подобранных пробиотиков количество бифидо- и лактобактерий в пределах нормы отмечалось у 34,7 ± 5,5% и 30,7 ± 5,4% больных соответственно (против 13,3 ± 6,2% в группе сравнения $p < 0,01$) (табл. 2). Количество значительных снижений показателя логарифма бифидо- и лактобактерий (< 10^5 КОЕ/г) у боль-

ных основной группы, по окончании курса лечения, выявлены в 3,7 и 3,1 раза реже ($p < 0,001$ к контролю). Количество больных с нормальной ферментативной активностью кишечной палочки регистрировалось достоверно чаще у больных основной группы ($p < 0,01$) и в 2,9 раза реже высевались гемолитические *E.coli* ($p > 0,05$ относительно контроля). Количество энтерококков в пределах нормы (10^7 — 10^8 КОЕ/г) у больных основной группы регистрировалось почти в половине случаев (50,7 ± 5,8% против 16,7 ± 6,8% в группе сравнения, $p < 0,001$). Увеличение количества энтерококков выше 10^8 КОЕ/г у больных основной группы после лечения не обнаружены, тогда как в группе контроля они имели место в 13,3 ± 6,2% случаев ($p < 0,05$). Уменьшение повышенного количества энтерококков до 10^7 КОЕ/г у больных основной группы после

терапии пробиотиком регистрировалось в $49,3 \pm 5,7\%$ случаев ($p < 0,02$). По-видимому, индивидуально выбранный биопрепарат в условиях нарушенной секреторной, моторной и барьерной функций кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом, способствуют адгезированию пробиотических штаммов к кишечному эпителию. Они присоединяются к эпителию посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. Все эти механизмы в конечном итоге способствуют повышению резистентности эпителия, усиливая его барьерные функции и защиту [1]. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Из представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) — *St. aureus* et *St. epidermidis* у основной группы детей после лечения выявлены в 2,3 и 3,5 раза реже ($9,3 \pm 3,4\%$ и $5,3 \pm 2,6\%$ против $20,0 \pm 7,3\%$ случаев в группе сравнения, $p < 0,05$). Обнаружить неферментирующих бактерий рода *Proteus* после проведенной терапии у больных основной группы не удалось, тогда как у детей группы контроля эти показатели практически не изменились ($p < 0,05$). В основной группе больных дрожжеподобные грибы рода *Candida* и выявление ассоциаций УПМ заметно снизилось, а также исчезли трех- и четырехкомпонентные ассоциации ($p < 0,05-0,001$). Таким образом, проводимая коррекция ДК у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза с учетом индивидуальной чувствительности к биопрепарату, в отличие от группы контроля, способствовала существенному улучшению микробиологического статуса кишечника, за счет более выраженного нормализующего воздействия на количественный и качественный состав микрофлоры.

Выводы

1. Выявлена взаимосвязь между состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов и выраженностью ДК у детей, больных ХГВ и сопутствующим лямблиозом. Установлено прямо пропорциональное снижение количества Е-РОК по мере выраженности степени ДК, что свидетельствует о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов и чувствительности к биопрепаратам.
2. У детей, больных ХГВ и лямблиозом наиболее чувствительным биопрепаратом в тесте *in vitro* явился «Бифилакс-иммуно» (62,7%) по сравнению с «Лакто-Г» (48,0%) и «Наримакс-плюс» (38,7%, $p < 0,05$).
3. Дифференцированный подход к выбору пробиотика для коррекции ДК позволил повысить эффективность лечения детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом на 40,1%. При этом, развитие клинической, биохимической и микробиологической ремиссии было достигнуто при использовании «Бифилакс-иммуно» в 76,5%, «Лакто-Г» в 64,4% и «Наримакс-плюс» в 62,0% случаев соответственно ($p < 0,01$).
4. Детям, больным ХГВ и сопутствующим лямблиозом, необходимо наряду с обследованием на ДК, проводить «нагрузочный» тест *in vitro* с целью назначения эффективной и целенаправленной коррекции с учетом индивидуальной чувствительности организма к биопрепаратам.

Литература:

1. Роль лямблиозной инвазии в течении хронической вирусной патологии у детей. Совершенство диагностики и лечения / Ф.И. Иноятова и др.: Методические рекомендации. — Ташкент, 2011.
2. Федосина Е.А. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени / Е.А. Федосина, М.С. Жаркова, М.В. Маевская // РЖГК. — 2009. — № 6. — С. 73–81.
3. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии / Н.А. Коровина и др. // Рус. мед. журнал. — 2006. — № 2. — С. 36–48.
4. Конаныхина С.Ю. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей / С.Ю. Кананыхина, О.А. Сердюк // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — 4 (5). — С. 2. — 6.
5. Escobedo A.A., Alvares G., Gonzalez M.E. et al. The treatment of giardiasis in children: a single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide // Ann. Trop. Med. Parasitol. — 2008. — 102 (3). — P. 199–207.
6. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. — М.: Медицина, 2007. — С. 36–54.
7. Wallace B. Clinical use of probiotics in the pediatric population // Nutr. Clin. Pract. — 2009. — V. 24. — № 1. — P. 5–50.
8. Способ оценки эффективности бактериотерапии дисбактериоза кишечника у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В / Ф.И. Иноятова и др. // Патент РУЗ № IAP 04570 от 10.08.2010 года (дата рег. в гос. реестре от 06.09.2012 г.)
9. Lebba V., Nicoletti M., Schippa S. Gut microbiota and the immune system: and intimate partnership in health and disease // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2012. — V. 55 (5). — P. 823–833.

References:

1. Inoyatova F.I. [Role giardiasis in chronic viral diseases in children. Improving diagnosis and treatment] / F.I. Inoyatova, Sh.U. Abdumajidova, G.Z. Inogamova et al.: Metod. rekomend. — Tashkent. — 2012. — 27 s. (In Russ)
2. Fedosina E.A. [Bacterial intestinal microflora and diseases of liver] / E.A. Fedosina, M.S. Jarkova, M.V. Maevskaya // RUSSIAN JOURNAL of GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, COLONOPROCTOLOGY. — 2009. — № 6. — S. 73–81. (In Russ)
3. Korovin N.A. [Giardiasis in children: the problem of diagnosis and choice of therapy] / N.A. Korovin, I.N. Zakharov, G.E. Zaidenvarg, L. A. Korobov et al. // RUSSIAN MEDICAL JOURNAL. — 2006. — 2. — S. 36–48. (In Russ)
4. Konanihina S.Yu. [Efficiency and prospects of application of Nifuratel in therapy of giardiasis in children] / S.Yu. Konanihina, O.A. Serdyuk // QUESTIONS OF MODERN PEDIATRICS. — 2005. — 4 (5). — S. 2–6. (In Russ)
5. Escobedo A.A. [The treatment of giardiasis in children: a single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide] / A.A. Escobedo, G. Alvares, M. E. Gonzalez et al. // ANN. TROP. MED. PARASITOL. — 2008. — 102 (3). — P. 199–207.
6. Bondarenko V.M. [Intestinal dysbacteriosis as clinic and laboratory syndrome: the modern state of problem] / V.M. Bondarenko, T.V. Masulevich. — M.: «Medicine», 2007. — S. 36–54. (In Russ)
7. Wallace B. [Clinical use of probiotics in the pediatric population] // NUTR. CLIN. PRACT. — 2009. — V. 24 — № 1. — P. 5–50.
8. Inoyatova F.I. [Method of evaluating the effectiveness of bacteriotherapy of dysbiosis in children with chronic viral hepatitis] / F.I. Inoyatova, N.F. Nurmatova, G.Z. Inogamova et al. // Patent of invention / — UZ IAP 04570 from 10.08.2010 year (date reg. in the state register on 06.09.2012). (In Russ)
9. Lebba V. [Gut microbiota and the immune system: and intimate partnership in health and disease] / V. Lebba, M. Nicoletti, S. Schippa // INT. JOURNAL IMMUNOPATHOL. PHARMACOL. — 2012. — V. 55 (5). — P. 823–833.

ХИБ-инфекция: менингит, панникулит у ребенка 6 месяцев

Г. А. ХАРЧЕНКО¹, В. А. КОЛОКОЛОВ¹, О. Г. КИМИРИЛОВА¹, А. А. КИМИРИЛОВ²

¹Астраханский медицинский университет Минздрава России,

²Областная инфекционная клиническая больница, Астрахань, РФ

Описан клинический случай гемофильной инфекции, протекавшей с клиникой гнойного менингита и панникулита у ребенка раннего возраста. Показана сложность дифференциальной диагностики, при сочетании менингита с панникулитом, с менингококковой инфекцией (менингит, менингококкцемия).

Ключевые слова: гемофильная инфекция, менингит, панникулит, дети

HIB-infection: Meningitis, Cellulitis in the Child of 6 Months

G. A. Harchenko¹, V. A. Kolokolov¹, O. G. Kimirilova¹, A. A. Kimirilov²

¹Astrakhan State Medical University of Russian Ministry of Health,

²Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Astrakhan, Russia

A clinical case of Hib-infection is the clinic purulent meningitis and panniculitis young child. Shows the complexity of the differential diagnosis of meningitis in combination with panniculitis with meningococcal disease (meningitis, meningococcktsemya).

Keywords: *Haemophilus influenzae* meningitis, panniculitis, children

Контактная информация: Харченко Геннадий Андреевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет; Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; (8512) 75-56-05; xarchenkoGA@mail.ru

Kharchenko Gennady Andreyevich — doctor of medical sciences, professor, Head of childhood infections of Astrakhan State Medical University Ministry of Health of Russia; Russia, 414000, Astrakhan, ul. Bakinskaya, d. 121; (8512) 75-56-05; e-mail: xarchenkoGA@mail.ru

УДК 616.9:579.845-053.3

У детей первого года жизни одной из клинических форм гемофильной инфекции является панникулит (целлюлит) Вебера-Крисчена, основными клиническими симптомами которого являются поражение респираторного тракта (ринофарингит) с последующим появлением инфильтратов в подкожной клетчатке с изменением цвета кожи в зоне поражения до синюшно-красного или фиолетового цвета [1–3].

Приводим собственное клиническое наблюдение бляшечного панникулита Вебера-Крисчена в сочетании с менингитом.

Ребенок Л. 6 мес., заболел остро, повысилась температура до 38,5 °С, появились синюшность ушных раковин, отечность нижних конечностей. Поступил в реанима-

ционное отделение с направительным диагнозом «Менингококковая инфекция, менингококкцемия».

Состояние при поступлении тяжелое, температура тела 38,5 °С. Ребенок в сознании, беспокоен, возбужден, гиперестезия, напряжение большого родничка, слабо выраженная ригидность мышц затылка. Симптомы Кернига, Брудзинского отрицательные. Кожные покровы бледные, цианоз ушных раковин, отечность голеней, единичные геморрагические элементы сыпи без некрозов на туловище и нижних конечностях. Число дыханий 36 в минуту. В легких дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Число сердечных сокращений 130 в минуту. Тоны сердца умеренно приглушены. В зеве умеренная гиперемия небных дужек, задней стенки глотки. Живот мягкий, безболезненный, печень + 2 см из под края



Фотография 1.



Фотография 2.

реберной дуги, плотно-эластичной консистенции. В общем анализе крови лейкоцитоз $13,1 \times 10^9$, пал. — 22%, сегм. — 52%, лимф. — 23%, мон. — 3%, СОЭ — 21 мм/ч. Проведена диагностическая люмбальная пункция: цитоз 125 клеток (90 нейтрофилов, 35 лимфоцитов). Ликвор прозрачный, бесцветный, вытек под давлением.

Наличие неврологической симптоматики, характер ликвора явились основанием для постановки диагноза гнойный менингит и проведения этиопатогенетической терапии (цефтриаксон, гормоны, иммуноглобулин в/в, дезинтоксикационная терапия с использованием препаратов волемиического действия, гепаринотерапия под контролем коагулограммы и времени свертывания крови) на фоне которой температура тела нормализовалась, состояние улучшилось. На 4-й день заболевания появились болезненные инфильтраты в подкожной клетчатке до 10 см в диаметре темно-фиолетового цвета, на внутренних поверхностях бедер (фото 1, 2). При исследовании ликвора методом ПЦР обнаружена ДНК *Haemophilus influenzae*. С учетом клиники и лабораторных данных выставлен диагноз «Гемофильная инфекция, генерализованная форма, панникулит, менингит». Инфильтраты в подкожно-жировой клетчатке разрешились бесследно на 14-й день болезни. Полная санация ликвора произошла на 20-й день. Выписан на 24 день заболевания с клинико-лабораторным выздоровлением. Клинический пример отражает возможность развития тяжелых форм гемофильной инфекции у детей, протекающих с одновременным поражением нескольких органов (менингит, панникулит и других). При поздней диагностике данная патология может привести к септицемии и неблагоприятному исходу. При сочетанных формах гемофильной инфекции (менингит, панникулит) схожесть клинической симптоматики затру-

няет проведение дифференциальной диагностики с менингококковой инфекцией (менингит, менингококкцемия). Вопрос о диагнозе решается по характеру разрешения экзантемы (отсутствие некрозов) и результатам лабораторного исследования.

Для лечения гемофильной инфекции применяют: цефалоспорины, левомицетин, аминогликозиды, макролиды, монобактамы, карбапенемы. Длительность антибактериальной терапии не менее 10 дней. В нашем случае больной получил два курса антибактериальной терапии: цефалоспорины, аминогликозиды.

Для профилактики используется полисахаридная вакцина. Учитывая высокий риск заражения и тяжесть заболевания контактным, непривитым детям до 4-х лет проводят общеукрепляющую терапию, назначают рифампицин.

Литература:

1. Детские инфекции: справочник практического врача / Л.Н. Мазанкова, Л.Ф. Нестерина, Л.А. Павлова и др. — М.: МЕДпресс-информ., 2009. — 239 с.
2. Ющук Н.Д. Заразные болезни человека / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгерова. — М.: Медицина, 2009. — 345 с.
3. Lipoatrophic panniculitis: case report and review of literature / L.Y. Shen, M.B. Edmondson, G.P. Williams et al. // Arch. Dermatol. — 2010. — № 146 (8). — P. 77–81.

References:

1. [Children's infection: Directory of Practitioners] / L.N. Mazankova, L.F. Nesterina, L.A. Pavlova et al. — M.: MEDpress-inform., 2009. — 239 p. (In Russ.)
2. Yushchuk N.D. [Infectious human disease] / N.D. Yushchuk, Y.Y. Vengerov. — M.: Medicine, 2009. — 345 p. (In Russ.)
3. Shen L.Y. Lipoatrophic panniculitis: case report and review of literature / L.Y. Shen, M.B. Edmondson, G.P. Williams et al. // Arch. Dermatol. — 2010. — № 146. (8). — P. 77–81.

Случай менингоэнцефалита у ребенка из очага туберкулезной инфекции

Л. А. Гузницева¹, О. С. Поздеева⁴, О. Г. Бояринцева², М. В. Петренко², С. В. Михайлов², Е. А. Тюлькина³, О. В. Кузнецова³, О. В. Моисеева⁴, И. В. Федорова⁵

¹ Министерство здравоохранения УР,

² БУЗ УР Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ УР,

³ БУЗ УР Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ УР,

⁴ ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ,

⁵ Республиканское патологоанатомическое бюро МЗ УР

Описан клинический случай туберкулезного менингоэнцефалита у ребенка 6 лет из очага лекарственно-устойчивого бактериовыделения туберкулеза. Приведен анализ причин и факторов риска возникновения данной остро прогрессирующей формы туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, менингит, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

The Case of Meningoencephalitis in a Child from the Source Tuberculosis Infection

L. A. Gusnisheva¹, O. S. Pozdeeva⁴, O. G. Boyarinceva², M. V. Petrenko², S. V. Michaylov², E. A. Tulkina³, O. V. Kuznetsova³, O. V. Moiseeva⁴, I. V. Phedorova⁵

¹Ministry of Public Health Services,

²Republican Clinical Infectious Hospital,

³Republican Clinical Tuberculosis Hospital,

⁴Izhevsk State Medical Academy Russian Federation,

⁵Republican Postmortem a Bureau

In sectional clause the clinical case of a tubercular meningocephalitis at the child 6 years from the center drug resistant bacterial excretion is described. The analysis of the parents and risk factors of occurrence sectional astroprocessor of the shape of tuberculosis is given.

Keywords: tuberculosis, meningitis, medicinal fastness of mycobacterium of tuberculosis

Контактная информация: Моисеева Ольга Валерьевна — доцент кафедры фтизиатрии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д.м.н.; 426000, г. Ижевск, ул. Коммунарков, д. 281; 8 (3412) 52-62-01; ovm@e-izhevsk.ru

Moiseeva Olga Valerievna — senior lecturer of faculty of a phthisiology of The Izhevsk state medical academy Russian Federation, doctor of medical sciences; 426000, Izhevsk, street Kommunarov, d. 281; 8 (3412) 52-62-01; ovm@e-izhevsk.ru

УДК 616.831.9

Менингит — вторичное поражение мозговых оболочек (мягкой, паутинной и меньше твердой), возникающее у больных с активными и распространенными формами туберкулеза [1—3].

Туберкулезный менингит протекает наиболее тяжело, на его течение влияют локализация и характер основного туберкулезного процесса. Туберкулезное воспаление мозговых оболочек возникает при непосредственном проникновении микобактерий в нервную систему вследствие нарушения сосудистого барьера [4, 5].

Приводим собственное клиническое наблюдение менингоэнцефалита у ребенка 6 лет из очага туберкулезной инфекции. Пациентка Г., 2007 года рождения, жительница села, заболела остро в возрасте 6 лет 18 декабря 2013 г., когда появились рвота, интенсивные боли в животе, в связи с чем была госпитализирована в соматическое отделение районной больницы. На 4 день болезни 21 декабря температура тела повысилась до 37,7 °С, стала жаловаться на головную боль, светобоязнь, нарастала вялость. На 8 день болезни появилась бессвязная речь, отсутствие фиксации взгляда, многократная рвота. Переведена в инфекционное отделение. С 28 декабря (11 день заболевания) отмечалось ухудшение состояния: рвота от 2 до 10 раз в день, усиление головной боли. Состояние при поступлении в инфекционное отделение тяжелое за счет неврологической и общемозговой симптоматики. Лежит с закрытыми глазами, в сознании. На вопросы отвечает адекватно. Отмечает головную боль в лобной области. На 13 день болезни (30 декабря) появилась периодическое покашливание. При осмотре кожные покровы чистые, сухие. Дыхание жесткое. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, втянут. Паренхиматозные органы не увеличены. Физиологические отправления в норме. Заключение: серозный менингоэнцефалит. Переведена в Республиканскую клиническую инфекционную больницу 30 декабря 2013 г.

В Республиканской клинической инфекционной больнице с диагностической целью проведена люмбальная пункция; показатели ликвора: цитоз лимфоцитарного характера — 1558 клеток, сахар 2,46 ммоль/л, белок 425 мг/л. Проводились инфузионная терапия и лечение цефтриаксоном, дексаметазоном, реамбернином, ВИФЕРОНОМ, сернокислой магниезией, а также симптоматическими средствами.

В этот же день проведена МРТ головного мозга, на которой патологии не было выявлено. Диагноз: Вирусный менингоэнцефалит, тяжелое течение. К проводимой терапии добавлено: диакарб, аспаркам, ацикловир, метрогил.

На 17 день болезни 03.01.14 г. осмотрена окулистом, выявлена умеренная гипертензионная ангиопатия. На следующий день 04.01.14 г. появилась асимметрия глазных щелей, косоглазие, сглаженность носогубной складки слева. Учитывая выявленный неблагоприятный фтизиатрический анамнез: туберкулезный контакт с биологической мамой, больной туберкулезом (МБТ+), отсутствие у ребенка факта вакцинации БЦЖ, не исключалась туберкулезная этиология менингоэнцефалита, дополнительно к лечению назначен рифампицин. Проведена повторная люмбальная пункция: лимфоцитарный цитоз 206 клеток, белок 160 мг/л.

На 19 день болезни 05.01.14 г. стала нарастать слабость, головокружение, усугубилась неврологическая симптоматика. Девочка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. На обзорной рентгенографии легких от 09.01.14 г. и в последующем определялись кальцинаты в легочной ткани. На 27 день болезни 13.01.14 г. проведена повторная люмбальная пункция. Обнаружена ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) методом ПЦР и люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ++). В анализах мочи и мокроты МБТ не выявлены, роста неспецифической флоры нет. Диаскинтест отрицательный. На МРТ головного мозга от 14.01.14 г. отрицательная динамика: появились признаки энцефалита и отека головного мозга. Проведена консультация по системе видеосвязи с главным фтизиатром Уральского Федерального округа, диагноз туберкулезного менингоэнцефалита подтвержден. С 29 дня болезни (15.01.14 г.) ребенок получал противотуберкулезное лечение по решению Центральной врачебной консультационной комиссии в соответствии со IIБ режимом: изониазид, рифампицин, амикацин, пиразинамид, протинамид, левофлоксацин, патогенетические и симптоматические средства.

С 05.02.14 г. (49 день болезни) в связи с повторными генерализованными судорогами статусного течения переведена на искусственную вентиляцию легких, проведена трахеостомия. На 67 день заболевания (5.03.14 г.) на МРТ головного мозга отмечена отрицательная динамика, выявлена окклюзионная гидроцефалия, кисты в подкорковых структурах левого полушария головного мозга. 6.03.14. осмотрена нейрохирургом, рекомендована эндоскопическая перфорация 3 желудочка, которая проведена 11.03.14 г. На глазном дне нарастали гипертензионные проявления. На СКТ головного мозга от 12.03.14 г. без динамики.

17.03.14 г. получен результат чувствительности колоний МБТ к противотуберкулезным препаратам, в резуль-

тате чего изониазид отменен. В отделении проводилась согласованная терапия. Реакция Манту с 2 ТЕ от 4.04.14 г. — папула 5 мм.

За время нахождения в ОРИТ, несмотря на проводимую терапию состояние было с отрицательной динамикой в виде прогрессирования синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности: недостаточности кровообращения 3 (корректируемой гемодинамической поддержкой комбинацией инотропных препаратов), дыхательной недостаточности 3 (ИВЛ), грубым неврологическим дефицитом — спастический тетрапарез, клонусы (антиконвульсивная терапия), ДВС синдромом 2—3 ст., печеночно-почечной недостаточностью, динамической кишечной непроходимостью. С 28.09.14 г. появились массивные кровоизлияния в склеры, слезная жидкость с примесью крови, экзофтальм левого глазного яблока, кожные покровы приобрели бледно-серую окраску с цианотичным оттенком, определялись анасарка, гепатомегалия, варикозно-расширенные сосуды кожи на передней грудной клетке, на передней поверхности брюшной стенки, выраженная тромбоцитопения. Прогрессировала полиорганная недостаточность и 6.10.14 г. констатирована смерть ребенка. Патологоанатомический диагноз основной: Туберкулезный менингоэнцефалит, устойчивость к изониазиду, стрептомицину, этамбутолу, канамицину, капреомицину.

Осложнения: склероз мягкой мозговой оболочки, окклюзионная гидроцефалия, атрофия больших полушарий головного мозга, мелкокистозная дегенерация головного мозга, атрофия тимуса, лейкопения, гипоплазия лимфоидной ткани лимфоузлов. Двусторонняя госпитальная вентилятор-ассоциированная гнойно-деструктивная пневмония: нижнедолевая справа, верхнедолевая слева. Правосторонний серозно-фибринозный плеврит. Альвеолярный отек легких. Неспецифический реактивный гепатит, интерстициальный миокардит. Множественные кровоизлияния в легкие, плевру, эпикард, кожу, слизистую толстой кишки. Хронический тромбоз воротной вены. Синдром портальной гипертензии. Почечная недостаточность. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Анасарка.

Сопутствующий: Неполное удвоение левой почки и левого мочеточника. Добавочная доля селезенки. Совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов.

Из анамнеза известно, что биологическая мать девочки 1980 г.р. с 2004 г. находилась на учете в противотуберкулезном учреждении с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, МБТ (+). Устойчивость к изониазиду, стрептомицину. Сифилис, вирусный гепатит С. В анамнезе две судимости. Постоянного места жительства не имела. Лечилась по поводу туберкулеза, но выписывалась досрочно за неоднократные нарушения режима. После выписки из стационара от диспансерного учета уклонялась, по месту регистрации не жила, злоупотребляла алкоголем. От прерывания беременности по медицинским показаниям отказалась. Сводка патологических данных: медицинский аборт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, ДН II степени, туберкулез левого легкого, пульмонэктомия в 2004 г., три-

хомониаз на ранних сроках, реконвалесцент сифилиса (профилактическое лечение проведено), микоплазмоз, курение; цирроз печени с 2004 г., дефицит массы тела, в 27 недель — угроза прерывания беременности, в 29 недель — анемия I степени, в 32 недели — хроническая внутриутробная гипоксия плода. Фетоплацентарная недостаточность. Маловодие. В родах преждевременное отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности, анатомически узкий таз III степени. Родоразрешение проведено путем операции Кесарево сечение. Вес при рождении 2360 грамм, рост 46 см, по Апгар 6—8 баллов. В первый день жизни проведена вакцинация против гепатита В. Через несколько дней женщина из родильного дома сбежала. Масса ребенка при уходе из роддома: 2632 г. Ребенок нуждался в продолжении обследования и лечения в условиях стационара, но мать отказалась от госпитализации, написав отказ.

В период новорожденности девочка перенесла конъюнктивит, омфалит, церебральную ишемию 2 степени. С первых месяцев жизни проявления атопического дерматита. Рекомендован патронаж работников социального отдела.

Учитывая грудное вскармливание и факт получения матерью антибактериальных препаратов для противоречивого лечения, ребенку химиопрофилактика назначена, которую она получила в неполном объеме по вине матери.

Мать с ребенком постоянного места жительства не имели, проживали по разным адресам на съемных площадях. Дальнейшее наблюдение за ребенком было крайне затруднено в связи с частой сменой места проживания. В возрасте 2-х месяцев перенесла очаговую пневмонию, отит, гнойный конъюнктивит, ринит, анемию I степени, гипотрофию. В возрасте 8 месяцев ребенку проведена реакция Манту с 2ТЕ в детской поликлинике, которая оказалась положительной — папула 6 мм.

На первом году жизни ежемесячно переносила острые респираторные вирусные инфекции. Атопический дерматит был в состоянии обострения в течение всего первого года жизни.

Осмотрена фтизиатром в возрасте 1 года. Заключение: вираж туберкулиновой пробы. VIА группа диспансерного учета. Назначена химиопрофилактика, но проводилась она не в полном объеме. На втором году жизни ребенок часто переносил различные заболевания инфекционной этиологии. В возрасте 2 лет проведена проба Манту с 2 ТЕ — папула 7 мм.

Обследован сожитель матери, у которого выявлено обострение туберкулезного процесса (Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, МБТ (+), устойчивость к стрептомицину, канамицину, этамбутолу, изониазиду. В 2008—2009 гг. в связи с асоциальным образом жизни матери ребенка и ее сожителя и оставлением ребенка без попечения, девочка неоднократно изымалась из семьи работниками опеки и помещалась в инфекционную больницу и городскую детскую больницу с целью изоляции от родителей и обследования для устройства в Дом ребенка.

В дальнейшем девочка взята под опеку и выбыла 30.03 2010 г. с предыдущего места жительства.

20.10.2010 г. ребенок оформлен в детское дошкольное учреждение. Привита от кори, паротита и краснухи, перенесла ветряную оспу. В последующие годы часто переносила ОРВИ. Осматривалась фтизиатром в дальнейшем регулярно.

Таким образом, анализируя данный клинический случай, следует отметить, что возникновению менингоэнцефалита способствовали следующие факторы: эпидемиологические — тесный двойной туберкулезный контакт с источниками инфекции, выделяющими лекарственно-устойчивые МБТ, имеющими хронические формы туберкулеза; социальные — наличие судимостей, социально-значимых заболеваний у матери, отсутствие постоянного места жительства у ребенка, асоциальный образ жизни матери; медицинские — отсутствие вакцинации против туберкулеза у ребенка, мотивации к лечению и обследованию у матери, отягощенный акушерский анамнез, перенесение частых острых респираторных и бактериальных инфекций в раннем возрасте, получение курса превентивного лечения в неполном объеме и затруднения динамического наблюдения за ребенком.

Литература:

1. Пилипенко В.В. Бактериальные гнойные менингиты (клинико-лабораторная характеристика и патогенетические предикторы тяжелых форм заболеваний): Автореф. дисс. ... д.м.н. — СПб., 2011. — 48 с.

2. Джафарова К.А. Этиологическая структура гнойных менингитов у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — № 4. — Т. 6. — С. 780–782.
3. Лобзин Ю.В. Ранний прогноз при бактериальных гнойных менингитах / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, М.В. Резванцев // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3. — № 1. — С. 53–58.
4. Некоторые клинические особенности бактериальных инфекций с синдромом гнойного менингита / А.С. Шишов, У.Б. Григорьевская, А.В. Гурьянов, Л.В. Данилова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — № 4. — С. 90–95.
5. Особенности менингита туберкулезной этиологии у детей раннего возраста / О.В. Колоколова, Л.В. Кузьмина, О.В. Филинук, О.О. Каминский и др. // Бюллетень сибирской медицины. — № 6. — 2012. — С. 210–212.

References:

1. Pilipenko V.V. [Bacterial purulent meningitises (clinical-laboratory performance and nosotropic predictors of the serious shapes of diseases)]: ABSTRACT of DISSERTATION the DRS OF HONEY SCIENCES. — ST. PETERSBURG, 2011. — 48 P. (IN RUSS.)
2. Dgapharova K.A. [Etiological frame purulent meningitis in children] // SARATOV SCIENTIFIC-MEDICAL MAGAZINE. — 2010. — № 4. — Т. 6. — P. 780–782. (IN RUSS.)
3. Lobzin U.V. [The early forecast at bacterial purulent meningitises] / U.V. Lobzin, V.V. Pilipenko, M.V. Rezvancev // MAGAZINE of INFECTOLOGIA. — 2011. — Т. 3. — № 1. — С. 53–58. (IN RUSS.)
4. [Some clinical features of bacterial infections with a set of symptoms of a purulent meningitis] / A.S. Shishov, U.B. Grigorevskaya, A.V. Guryanov, L. V. Danilova etc. // MAGAZINE of A NEUROLOGY and PSYCHIATRY. — 2011. — № 4. — P. 90–95. (IN RUSS.)
5. [Feature of a meningitis of a tubercular etiology at children of early age] / O.V. Kolocolova, L.V. Kusmina, O.V. Philinuk, O.O. Kaminski etc. // BULLETIN of the SIBERIAN MEDICINE. — № 6. — 2012. — P. 210–212. (IN RUSS.)

ПОДПИСКА

Проводится подписка на журнал

«Детские инфекции»

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

Возможные перспективы развития современной инфектологии

И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВ, Е. А. КРЮГЕР, А. В. БОБРЫШЕВА, Н. И. МУЖЕЦКАЯ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», Симферополь, Россия

На основании современных научных данных обосновано мнение о главенствующей роли прокариот (бактерий и вирусов) в существовании человеческой жизни. Инфекционная болезнь представлена как «бунт прокариот» вследствие конфликта человеческой микробиоты и экзогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: прокариота, многоклеточность, микробиота человека, инфекционные болезни

Possible Prospects Development of the Modern Infectology

I. V. Bogadelnikov, E. A. Kruger, A. V. Bobrysheva, N. I. Muzhetskaya

Crimean State Medical University named after S. I. Georgievsky, Department of Pediatrics with the Course of Childs Infectious Diseases, Simferopol

On the basis of current scientific evidence substantiated opinion about the primacy of the prokaryotes (bacteria and viruses) in the existence of human life. Infectious disease is presented as a «rebellion prokaryotes» due to the conflict of the human microbiota and exogenous microorganisms.

Keywords: prokaryotic, multicellularity, microbiota of human, infectious diseases

Контактная информация: Богдельников Игорь Владимирович — профессор, д. м. н., зав. курсом детских инфекционных болезней кафедры педиатрии ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь; bogadelnikov@mail.ru
Bogadelnikov Igor Vladimirovich — Professor, Doctor of Medicine, Head of the Course of Pediatric Infectious Diseases Department of Pediatrics Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky; bogadelnikov@mail.ru

УДК 616.9-092

В настоящее время в инфектологии причиной развития инфекционной болезни считают не только возбудитель и его путь проникновения в организм [1, 2], но и состояние организма человека, генетические условия, как со стороны организма человека, так и со стороны микроорганизма [3]. При этом основные усилия ученых и врачей, по-прежнему, направлены на изучение изменений различных сторон гомеостаза в организме человека, возникающих под влиянием микроорганизмов.

Это обусловлено тем, что процесс изучения причин развития инфекционной болезни протекает под знаком основных философских вопросов «Почему?» и «Как?», берущих свое начало еще в глубокой древности. В силу неуклонного развития различных областей науки (биологии, медицины, генетики, математики и т. д.), знания ученых о механизмах развития инфекционных болезней так же постоянно увеличиваются. И сейчас они уже настолько огромны, что используя их, человечество достигло впечатляющих успехов в борьбе с подавляющим числом инфекционных болезней, разработав и применяя эффективные средства лечения и профилактики, что помогло значительно снизить инфекционную заболеваемость и смертность [2, 4–7]. Несмотря на это, приходится согласиться с тем, что наши представления о причинах возникновения и механизмах развития инфекционной болезни во многом остаются, по-прежнему, несовершенными и неполными. Об этом, в частности, несмотря на успехи, свидетельствует и все еще высокая заболеваемость, и неспособность управлять многими из них, а также смертность от инфекционных болезней.

Большим упущением современной медицины является неполное использование практически всеми врачами уже имеющихся и постоянно увеличивающихся теоретических знаний. И это растущее несоответствие между постоянно увеличивающимися знаниями о патологических процессах, протекающих в организме человека при инфекционных болезнях, и результатами их лечения и профилактики требует, прежде всего, изменения взгляда на инфекционный процесс, как на сиюминутное, частное явление.

По-видимому, настало время дополнить существующую и доминирующую логику понимания жизни, одним из проявлений которой является инфекционная болезнь, более широким взглядом не только на человека, но и на возникающие у него болезни, их причины, течение и лечение. Это связано с тем, что осмысление инфекционной болезни, рассматривая и изучая ее по отдельности на молекулярном, ферментативном, клеточном и других высоких уровнях науки, уже не продвигает, а в чем-то даже тормозит развитие наших представлений о течении пато-

логических процессов у людей. Возникла ситуация, когда, по меткому выражению кого-то из великих: «ум должен знать меру познания, чтобы не заблудиться». По-видимому, интересным может оказаться рассмотрение развития инфекционных заболеваний исходя из эволюционного развития человека, особенностей взаимодействия его целостных структур. С учетом имеющихся данных, человеческая жизнь есть перманентный инфекционный процесс, в котором динамическое равновесие между человеческой сомой и микробиотой определяет состояние здоровья или болезни [8, 9]. Такой подход может дать нам новое восприятие и понимание происходящих патологических процессов в организме больного, которое невозможно получить, опираясь только на элементарный (молекулярный, клеточный) уровень, каким бы методически высоким он не был.

Но чтобы это сделать, уже сегодня необходимо отказаться от нашего неистребимого антропоцентризма [10], осознать, что в основе возникновения многоклеточности, а значит и человека, лежали микроорганизмы и, наконец, согласиться с тем, что человеческий организм не может существовать без кооперации и симбиоза с микроорганизмами [8, 11, 12].

Как известно, в большинстве работ ученых современности на первом месте в таблице биологической значимости эволюционных процессов на Земле стоит зарождение самой жизни (возникновение рибозимов), на втором — появление эукариотической (имеющей ядро) клетки и только на третьем месте — появление человека разумного [10, 13, 14].

В этом списке в тени остались прокариоты или первые клетки на Земле, которые были безъядерными, но из которых, в результате длительных эволюционных превращений, и возникли эукариоты. Вместе с тем, прокариоты, несмотря на свою относительную простоту строения, обладают целым рядом удивительных свойств. Это, прежде всего, то, что они являются прообразом современных микроорганизмов (бактерий и вирусов) и сохранились, в отличие от других биологических структур, с момента зарождения до настоящего времени без изменений [10]. Это дало основание, считать их основой биологической жизни на Земле [15].

Об их исключительной значимости, в частности для человека, свидетельствуют следующие данные: общая численность микроорганизмов (прокариот) в организме человека достигает 10^{14} – 10^{15} микробных клеток, что на 1–2 порядка больше, чем клеток человеческого организма, а по данным некоторых авторов, даже до 1000 клеток-симбионтов на одну соматическую клетку [11, 12]. Кроме того, установлено, что в совокупном ге-

номе человека и микроорганизмов (микробиоты) доля человеческих генов составляет не более 1% [16].

Современное представление о микробиоте складывается, исходя из ее особенностей: структурной целостности [17]; способности к образованию единого биополимерного матрикса [17, 18]; особой прочности системы «микробиота — человек» [19]; морфологической и физиологической гетерогенности входящих в ее состав клеток [20]; координированности и кооперации отдельных клеток [17]; взаимного стремления к объединению (аффiliation) [21] и коллективной агрессии. Обладая такими свойствами, бактерии, при объединении их в многоклеточные ассоциации, приобретают свойства многоклеточного организма [17, 18].

Поэтому попытки совершенствования природы человека (продление человеческой жизни, в том числе путем лечения и профилактики инфекционных и других болезней) невозможны без учета интересов микроорганизмов, поскольку они не только были предшественниками развития человека в прошлом, но и определяют гомеостаз в организме и являются основой жизнедеятельности человека во всех ее проявлениях в настоящем, но, как и раньше, составляют биологический базис всего живого на Земле [15].

Таким образом, в такой биологической конструкции, какой является человек и населяющие его микроорганизмы, созданной природой в процессе эволюции, в которой прокариота (не имеющая ядра клетка) была центральным звеном, из которого в дальнейшем возникла эукариота (имеющая ядро), а впоследствии и многоклеточность (животные, человек), микробиота сегодня, как и раньше, является основной составляющей жизнедеятельности организма человека. Особенность ситуации состоит в том, что если без микробиоты человек существовать не может, то и микробиота (прокариоты), как всякие паразиты, тоже не может существовать без человека, рассматривая его исключительно в качестве среды своего обитания. Правда крепость этого союза неодинакова: человек без микробиоты принципиально существовать не может, а микробиота, в принципе, может найти себе другую экологическую нишу. Это свидетельствует о том, что существующая между человеком и микробиотой связь является не только тесной, она является эволюционной. Жесткое ограничение интересов и возможностей одной из сторон неминуемо приведет, если не к разрушению, то прекращению компромисса и биологического благополучия. То есть именно к тому, что мы и наблюдаем сегодня во взаимоотношениях между человеком и микроорганизмами, когда о биологическом благополучии, во всяком случае, с позиций человека, говорить не приходится. Об этом свидетельствуют следующие данные: низкая продолжительность человеческой жизни и прекращение ее увеличения; снижение иммунореактивности у 50–70% людей, населяющих планету [22]; приобретение способности условно-патогенной флоры вызывать заболевание [23]; устойчивость микроорганизмов к действию этиотропной терапии, достигающая 90% [24]; возврат и активация «старых» инфекций [25]; появление новых инфекционных болезней (лихорадка Эбола, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С и др.), всего около 40 [26].

Следует согласиться с мнением известного ученого академика Г. А. Заварзина о значении прокариот в природе: «Фокус заключается в том, что новый организм может установить себя только в том случае, если он соответствует существующему сообществу. Если он не соответствует этому сообществу, он в него вписаться не может. Отсюда следует, что старое должно быть сохранено как необходимое предварительное условие для устойчивого существования нового. По большой шкале эволюция происходит не путем замены, но аддитивно, поскольку новые члены выживают только в том случае, если они соответствуют существующим сообществам. Новое накладывается на старое, и старое должно быть сохранено как предварительное условие для существования нового. При этом функциональная структура не меняется, несмотря на частичные субституции. Микробы остаются базисом планетарной системы поддержания жизни» [15].

Дав толчок развитию жизни на Земле, эукариоты стали заложником своей же сложности, что выразилось в виде весьма дорогой платы: они потеряли присущее прокариотам «бессмертие» (видовую неизменность на протяжении миллиардов лет) и

«неуязвимость» (способность жить в кипятке или в ядерном реакторе, питаться любыми ядами или чистым водородом, и т. д.) [27].

Но и та жизнь, которую эукариоты дали всем многоклеточным, в том числе и человеку, оказалась в полной зависимости от прокариот или безъядерных клеток (бактерий и вирусов), о чем мы писали ранее.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что любая инфекционная болезнь, впрочем, по-видимому, и любая другая патология в организме человека, это, прежде всего, «бунт микробиоты (прокариот)» [28], а не какой-то и не как-то измененный, например, уровень цитокинов (лимфокинов, интерлейкинов), а, прежде всего, грубое и глубокое нарушение одной из главных составляющих человека, его микробиоты, повлекшее за собой изменение другой его части — сомы, в виде различных нарушений морфологии и функции клеток, тканей и органов, что проявляется разнообразными клиническими симптомами.

Подтверждением такому ходу мысли является давно установленный факт развития однотипного патологического процесса в организме при участии самых разных инфекционных агентов (возбудителей) [27]. А вот возможность формирования клинических (внешних) проявлений (специфики) может быть обусловлена не только первоначальным этиологическим фактором, а и промежуточным (образовавшимся уже в процессе повреждения) этиологическим звеном, как это, например, имеет место при аутоаллергии [29].

Какая же человеческая наивность пытаться устранить болезнь (сам термин «болезнь» придуман людьми) [27], т. е. дисбаланс между человеческой сомой и микробиотой, воздействуя на человеческую сому (арсенал фармакологических препаратов огромный) да к тому же по шаблону (Протоколу) на микробиоту (антибактериальные и противовирусные препараты), ориентируясь при этом только на клинические симптомы и различные показатели гомеостаза человека, в то время как истинные причины развития болезни заложены совершенно в другой системе, в микробиоте! Сколько проб и ошибок было совершено, совершается и будет еще совершаться на этом пути, сколько вреда может принести и приносит такое понимание болезни и подход к ее лечению!

Человечеству пора менять свою парадигму в изучении и лечении инфекционных больных, положив в основу не погоню за все новыми и новыми постоянно открываемыми биохимическими (иммунологическими, цитологическими и т. д.) исследованиями, которые, по сути, могут нести только информационную и вспомогательную функции, причем исключительно о человеческой соме, и не бесконечные попытки в надежде найти «золотую пулю», как это, например, имеет место в отношении антибактериальных препаратов, создание новых форм которых существенно замедлилось.

По-видимому, в первую очередь, следует начать изучение инфекционных болезней в неразрывной связи микробиоты и человеческой сомы, рассматривая их как дисбаланс двух биологических систем, а уже с учетом этих данных применять и соответствующую врачебную тактику. А *Homo sapiens* настало время стать людьми, а не производной (средой), пусть даже к «Ее Величеству» — микробиоте.

Литература:

1. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 4–8.
2. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания // Детские инфекции. — 2013. — № 4 : 4–7.
3. Богадельников И.В., Бобрышева А.В., Крюгер Е.А. К вопросу о причинности в медицине // Актуальная инфектология — 2014, 2 (3). — С. 110–116.
4. Анохин В.А. Проблемы и новые направления в диагностике инфекционных заболеваний у детей / В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова // Российский педиатрический журнал. — 2000. — № 4. — С. 32–38.
5. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей — актуальная проблема современной клинической практики / А.Г. Боковой // Детские инфекции. — 2010. — № 2. — С. 3–7.
6. Мазанкова Л.Н., Гусева Г.Д., Крючкова Г.В., Наср Мохсен Абдульхамид. Оптимизация тактики лечения бактериальных гнойных менингитов // Детские инфекции. — 2013. — № 3. — С. 36–39.
7. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Лечащий Врач. — 2011. — № 1. — С. 13–20.

8. Богадельников И.В. Этюды о человеке и микроорганизмах: монография. — Симферополь: ИТ «Ариал», 2014. — 160 с.
9. И.В. Богадельников, Н.И. Мужежская. Человеческая жизнь как проявление перманентного инфекционного процесса // Газета «Новости медицины и фармации». — 11–12 (371–372). — 2011.
10. Марков А.В. Рождение сложности. Эволюционная биология сегодня. Неожиданные открытия и новые вопросы. — CORPUS, Издательство «Астрель», 2010 г.
11. Парфенов А.И. Энтерология на рубеже 20 и 21 веков // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 3. — С. 41–44.
12. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 11–12 (331–332).
13. Марков А.В. Жизнь началась с РНК // Наука из первых рук. — № 2 (3). — 2004. — С. 6–19.
14. Марков А.В., Куликов А.М. Происхождение эукариот как результат интеграционных процессов в микробном сообществе. Доклад в Институте Биологии Развития. — 29 января 2009 г. http://evolbiol.ru/dok_ibr2009.htm.
15. Заварзин Г.А. Эволюция микробных сообществ (Доклад, прочитанный на теоретическом семинаре геологов и биологов «Происхождение живых систем». 15–20 августа 2003 г. Горный Алтай, стационар «Денисова Пещера»). Электронная публикация. <http://www.evolbiol.ru/zavarzindok.htm>.
16. Steven R. Gill et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome // Science. — 2006. — V. 312. — P. 1355–1359.
17. Олескин А.В., 1993. Надорганизменный уровень взаимодействия в микробных популяциях // Микробиология. — 62. — 389–405.
18. Осипов Г. Невидимый орган — микрофлора человека. Источник: <http://www.rusmedserv.com/microbdiaq/invisibleorgan.htm#b6>.
19. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — Т. 1–2. Микрофлора человека и животных и ее функции. — М., 1998.
20. Costerton J.W. Microbial interactions in biofilms // Beijerinck Centennial. Microbial Physiology and Gene Regulation: Emerging Principles and Applications. Book of Abstracts / Ed. W. . Scheffers, J.P. van Dijken. Delft. Delft Univ. Press. — 1995. — P.20–21.
21. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Кировская Т.А. Микробная эндокринология и биополитика. // Вест. Моск. Ун-та. Сер. Биология. — 1998. — № 4. — С. 3–10.
22. Шабашова Н.В. Иммуитет и «скрытые инфекции». Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12. — № 5 (205). — С. 362–363.
23. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова, А.Н. Ускова. — Издательство: Спб Феникс, 2001. — С. 932.
24. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Перспективы создания и внедрения новых antimicrobных препаратов // Новые антибиотики. — Т. 4. — № 2. — 2002 г.
25. Семенов Б. От борьбы с болезнями — к сохранению здоровья // Медицинская газета. — 2004 г. — № 3.
26. Андрейчин М.А. Новые этиологические формы инфекционных болезней // Инфекційні хвороби. — 2005. — № 1. — с. 59–68.
27. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. — М.: Медгиз, 1962.
28. Богадельников И.В., Вяльцева Ю.В., Павленко Е.Ю., Цориева И.Б. Дисбиоз как первый и основной механизм развития любой инфекционной болезни. Материалы 8-го съезда инфекционистов Украины (6–8 октября). — 2010 г. — Винница. — С. 26.
29. Адо А.Д. <http://dommedika.com/psixiatria/803.html>.
7. Lechenie i profilaktika ostrykh respiratornykh infektsiy u chasto boleyuschih detey [Treatment and prevention of acute respiratory infections in sickly children] // F.S. Harlamova [i dr.] // Lechaschiy Vrach. — 2011. — № 1. — S. 13–20. (In Russ).
8. Bogadelnikov I.V. *Etyudy o cheloveke i mikroorganizmah: monografiya* [Essays on humans and microorganisms: monography]. — Simferopol: IT «Ariala». — 2014. — 160 s. (In Russ).
9. I.V. Bogadelnikov, N.I. Muzhetskaya. *Chelovecheskaya zhizn kak proyavlenie permanentnogo infektsionnogo protsessa* [Human life as a manifestation of a permanent infection] // *Gazeta «Novosti meditsiny i farmatsii»*. — 11–12 (371–372). — 2011. (In Russ).
10. Markov A.V. *Rozhdenie slozhnosti. Evolyutsionnaya biologiya segodnya. Neozhidannyye otkryitiya i novyye voprosy*. [Birth of complexity. Evolutionary biology today. Unexpected discoveries and new questions.] — CORPUS, Izdatelstvo «Astrel». — 2010 g. (In Russ).
11. Parfenov A.I. *Enterologiya na rubezhe 20 i 21 vekov* [Enterology at the turn of the 20th and 21st centuries] // *Ros. Zh. Gastroenter., Gepatol., Kolo-proktol.* — 2004. — № 3. — S. 41–44. (In Russ).
12. Ardatskaya M.D. *Mikrobiotsenoz kishhechnika i ego rol v razvitii i podderzhanii zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta* [Microbiocenosis intestine and its role in the development and maintenance of diseases of the gastrointestinal tract] // *Novosti meditsiny i farmatsii*. — 2010. — № 11–12 (331–332). (In Russ).
13. Markov A.V. *Zhizn nachinalas s RNK*. [Life begins with RNA] «*Nauka iz pervykh Ruk*». — № 2(3). — 2004. — S. 6–19. (In Russ).
14. Markov A.V., Kulikov A.M. *Proishozhdenie eukariot kak rezultat integratsionnykh protsessov v mikrobnom soobschestve. Doklad v Institute Biologii Razvitiya*. — 29 yanvarya 2009 g [The origin of eukaryotes as a result of the integration processes in the microbial community. Report of the Institute of Developmental Biology. — 29 January 2009] http://evolbiol.ru/dok_ibr2009.htm (In Russ).
15. Zavarzin G.A. *Evolutsiya mikrobnyykh soobshchestv (Doklad, pročitannyy na teoreticheskom seminaru geologov i biologov «Proishozhdenie zhivyykh sistem»*. 15–20 avgusta 2003 g., Gornyy Altay, statsionar «Denisova Peshchera». *Elektronnaya publikatsiya*. [Evolution of microbial communities (paper read at the theoretical seminar geologists and biologists «Origin of living systems.» August 15–20. — 2003] (In Russ).
16. Steven R. Gill et al. *Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome* // *Science*. — 2006. — V. 312. — P. 1355–1359.
17. Oleskin A.V., 1993. *Nadorganizmennyy uroven vzaimodeystviya v mikrobnyykh populyatsiyah* [Supraorganismal level interactions in the microbial populations] // *Mikrobiologiya*. — 62. — 389–405. (In Russ).
18. Osipov G. *Nevidimyy organ — mikroflora cheloveka*. [Invisible body — microflora of human] *Istochnik*: <http://www.rusmedserv.com/microbdiaq/invisibleorgan.htm#b6>. (In Russ).
19. Shenderov B.A. *Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsionalnoe pitaniye*. [Medical microbial ecology and functional food.] — T. 1–2. *Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii*. — M., 1998. (In Russ).
20. Costerton J. . *Microbial interactions in biofilms* // *Beijerinck Centennial. Microbial Physiology and Gene Regulation: Emerging Principles and Applications. Book of Abstracts* / Ed. W. . Scheffers, J.P. van Dijken. Delft. Delft Univ. Press. — 1995. — P. 20–21.
21. Oleskin A.V., Botvinko I.V., Kirovskaya T.A. *Mikrobnaya endokrinologiya i biopolitika* [Microbial endocrinology and biopolitics] // *Vest. Mosk. Un-ta. Ser. Biologiya*. — 1998. — № 4. — S. 3–10. (In Russ).
22. Shabashova N.V. *Immunitet i «skrytye infektsii»*. [Immunity and «latent infection»] // *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. — 2004. — T. 12. — № 5 (205). — S. 362–363. (In Russ).
23. *Rukovodstvo po infektsionnyim boleznyam* [Manual for Communicable Diseases] *Pod red. Yu.V. Lobzina, S.S. Kozlova A.N. Uskova*, Izdatelstvo: Spb Feniks. — 2001. — S. 932. (In Russ).
24. Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. *Perspektivy sozdaniya i vnedreniya novyykh antimikrobnyykh preparatov* [Prospects for the creation and implementation of new antimicrobial agents] // *Novyye Antibiotiki*. — T. 4. — № 2. — 2002 g. (In Russ).
25. Semenov B. *Ot borby s boleznyami — k sohraneniyu zdorovya*. [From disease control — to preserve health] // *Meditsinskaya Gazeta*. — 2004 g. — № 3. (In Russ).
26. Andreychin M.A. *Novyye etiologicheskie formy infektsionnykh bolezney*. [New etiologic forms of infectious diseases] // *Infektsiyni Hvorobi* — 2005. — № 1. — S. 59–68. (In Russ).
27. Davydovskiy I.V. *Problema prichinnosti v meditsine* [The problem of causality in medicine]. — M.: Medgiz. — 1962. (In Russ).
28. Bogadelnikov I.V., Vyaltseva Yu.V., Pavlenko E.Yu., Tsorieva I.B. *Disbiroz kak pervyy i osnovnoy mehanizm razvitiya lyuboy infektsionnoy bolezni* [Dysbiosis as the first and basic mechanism of development of any infectious disease] / *Materialy 8-go s'ezda infektsionistov Ukrainy (6–8 oktyabrya)*. — 2010 g. — Vinnitsa. — S. 26. (In Russ).
29. Адо А.Д. <http://dommedika.com/psixiatria/803.html>.

References:

1. Uchaykin V.F. *Evolutsiya patogenezы infektsionnykh bolezney* [Evolution of the pathogenesis of infectious diseases] // *Detskie Infektsii*. — 2012. — № 4. — С. 4–8. (In Russ).
2. Uchaykin V.F. *Sovremennaya kontseptsiya patogenezы infektsionnogo zabolevaniya* [The modern concept of the pathogenesis of infectious disease] // *Detskie Infektsii*. — 2013. — № 4. — С. 4–7. (In Russ).
3. Bogadelnikov I.V., Bobrysheva A.V., Kryuger E.A. *K voprosu o prichinnosti v meditsine* [On the question of causality in medicine] // *Aktualnaya Infektologiya* — 2014. — 2 (3). — С. 110–116. (In Russ).
4. Anohin V.A. *Problemy i novyye napravleniya v diagnostike infektsionnykh zabolevaniy u detey* [Problems and new directions in the diagnosis of infectious diseases in children] / V.A. Anohin, G.R. Hasanova // *Rossiyskiy Pediatricheskyy Zhurnal*. — 2000. — № 4. — С. 32–38. (In Russ).
5. Bokovoy A.G. *Gerpёsvirusnyye infektsii u detey — aktualnaya problema sovremennoy klinicheskoy praktiki* [Herpesvirus infections in children — actual problems of modern clinical practice] // *Detskie Infektsii*. — 2010. — № 2. — С. 3–7. (In Russ).
6. Mazankova L.N., Guseva G.D., Kryuchkova G.V., Nasr Mohsen Abdulhamid. *Optimizatsiya taktiki lecheniya bakterialnykh gnoynnykh meningitov* [Optimization tactics treatment of bacterial purulent meningitis] // *Detskie Infektsii*. — 2013. — № 3. — С. 36–39. (In Russ).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ»

1. Статья должна быть напечатана на компьютере шрифтом Times 14 кеглем, через 2 интервала. Формат А4, поля: верхнее, нижнее, левое, правое — 2,5 см.
2. Название статьи указывается **строчными (маленькими), а не прописными** буквами.
3. С новой строки — инициалы и фамилия авторов (не более 10 авторов).
4. С новой строки — полное название учреждения, цифрами указать, какой автор из какого учреждения.
5. Далее — короткое резюме, обязательно отражающее цель, методы и результаты исследования с указанием ключевых слов.
6. Далее представить **перевод на английский язык пп. 2—5**, названия статьи, фамилий авторов, учреждения, резюме, ключевых слов.
7. Далее — контактная информация **по одному автору** должна включать полные фамилию, имя, отчество, звание и должность, название учреждения, рабочий адрес и телефон, **e-mail обязательно. Обязателен перевод контактной информации на английский язык.**
8. Далее идет текст статьи. Структура оригинальной статьи: введение, обязательно указать цель исследования, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы (заключение), список литературы. Объем статей: не более 10 страниц для оригинальной статьи, 15 — для лекции и обзора литературы, 5 — для клинического наблюдения.
9. Статью с данной информацией, таблицами, рисунками, списком литературы и подписями к рисункам направлять **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 можно отсканировать и направить по электронной почте. Рисунки можно отправлять в тексте статьи или в отдельном файле.
10. Иллюстрации к статье (рисунки, фотографии и т.д.) (не более 6) прилагаются на отдельных листах (желательно в одном файле) с номером, названием и подписями, фамилией автора и названием статьи. Местоположение иллюстрации указывается в тексте или слева на полях статьи. В конце статьи после списка литературы отдельно дублируются подписи к рисункам. **Таблицы располагаются в тексте статьи.**
11. Фотокопии рентгенограмм представляются только в позитивном изображении.
12. 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.
13. Допускается употребление общепринятых сокращений. Все другие сокращения должны быть расшифрованы. Единицы измерения должны быть указаны в системе СИ.
14. В конце статьи 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., Колосова О.А., Измайлова И.Г. Посттравматическая головная боль у подростков // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 61—65.
(более 4 авторов): Мухина С.В., Огаркова Е.А., Соловьева А.А., Белых С.П. и др. Вирусные гепатиты // Детские болезни. — 2000. — № 2. — С. 4—6.
15. 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 — обязательно. 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 — обязательно. References можно оформлять отдельным списком (если много источников на русском языке) или в списке литературы (если ссылки в основном на иностранную литературу). translate.meta.ua/ru/translit
16. 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.
17. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается!
18. Редакция имеет право на редактирование и сокращение публикуемых материалов и адаптацию их к рубрикам журнала.
19. 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.detinf.ru
Статьи направлять по электронной почте, E-mail: ci-journal@mail.ru, ch-infection@mail.ru