

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ISSN 2072-8107

2013 • Том 12 • № 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. Ф. Баликин — д.м.н., профессор, С. М. Безроднова — д.м.н., профессор, Ю. Б. Белан — д.м.н., профессор, Б. М. Блохин — д.м.н., профессор, А. Г. Боковой — д.м.н., профессор, А. В. Горелов — д.м.н., профессор, А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Л. Г. Кузьменко — д.м.н., профессор, Н. П. Куприна — д.м.н., профессор, Ю. В. Лобзин — академик РАМН, д.м.н., профессор, Л. Н. Мазанкова — д.м.н., профессор, А. А. Новокшенов — к.м.н., профессор, В. А. Петров — д.м.н., профессор, Н. В. Полунина — чл. корр. РАМН, д.м.н., профессор, М. С. Савенкова — д.м.н., профессор, Г. А. Самсыгина — академик РАЕН, д.м.н., профессор, Э. Н. Симованьян — д.м.н., профессор, Н. В. Скрипченко — д.м.н., профессор, В. Н. Тимченко — д.м.н., профессор, Г. Ф. Учайкин — д.м.н., профессор, Л. В. Феклисова — д.м.н., профессор, И. Е. Колтунов — д.м.н., профессор, гл. врач МДГКБ, С. Г. Чешик — д.м.н., профессор, О. В. Шамшева — д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Адрес редакции: 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9, 6 корпус, 5 и/о, кафедра инфекционных болезней у детей. Редакция журнала «Детские инфекции».
Тел./факс (499)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

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

Подписано в печать 21.06.2013.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая статья

- О. В. Шамшева, И. Е. Колтунов. На пути ликвидации управляемых инфекций 3

Оригинальные статьи

- А. Г. Боковой, И. В. Ковалев, Л. Ф. Маккавеева, О. А. Володина, Н. Б. Танина, Ю. В. Полякова, Н. А. Гришина, В. А. Дегтярева, О. В. Лория. Возможности современной диагностики герпесвирусных инфекций у детей 8
- Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов, Б. Юнес. Фекальный кальпротектин как маркер воспаления толстой кишки при разных вариантах течения *Clostridium difficile*-инфекции у детей. 12
- В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией 16
- Т. А. Даминов, Л. Н. Туйчиев, Н. У. Таджикиева, Д. Ф. Раимкулова. Особенности течения пневмококковых пневмоний у детей 20
- Е. В. Анганова, Л. А. Степаненко, Н. Н. Чемезова. Острые кишечные инфекции у детей Иркутской области 24

Обзор литературы

- М. Ю. Чупрынова, Е. А. Потрохова. Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии органов желудочно-кишечного тракта 27

Лекция

- А. В. Дубов. Экологический гомеорез в механизме формирования вирулентности возбудителей антропонозов. 31

Вопросы терапии

- Т. А. Чеботарева, А. Л. Заплатников, И. Н. Захарова, Е. Н. Выжлова. Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. 35

Вопросы диагностики

- Т. А. Капустина, Е. В. Белова, Т. И. Кин. Частота выявления хламидий в носоглотке у школьников с помощью метода прямой иммунофлюоресценции 39

В помощь практическому врачу

- Т. Н. Рыбалкина, Н. В. Каражас, М. Ю. Калугина, М. Н. Корниенко, Р. Е. Бошнян, Е. А. Мамедова, Т. В. Половцева, М. К. Хадисова, Т. Н. Лебедева, Н. Ю. Кан. Роль оппортунистических инфекций в возникновении осложнений у детей 43
- О. Ю. Борисова, А. В. Алешкин, Г. А. Ивашинникова, Е. Е. Донских, Е. А. Постникова, В. А. Алешкин. Чувствительность штаммов *Bordetella pertussis* к антибактериальным препаратам. 46
- Т. В. Егорова, Л. В. Малкова, И. П. Лушакова, О. Л. Буторина, А. Л. Столбов. Менингококковая инфекция у детей в Кировской области 50
- И. М. Брагина, О. С. Поздеева, О. Г. Мохова, К. Р. Зинатова, Н. В. Звонарева. Эпидемиология острых кишечных инфекций у новорожденных. 53
- О. С. Поздеева, А. В. Чуракова, Т. А. Бриткова, В. К. Гасников, О. Г. Мохова. Клинико-экономическая эффективность противогриппозной вакцинации при рецидивирующем бронхите у детей. 56

Вопросы образования

- М. Г. Романцов, О. В. Шамшева, И. Ю. Мельникова, А. А. Шульдяков. Принципы андрагогики в медицинском образовании. 59

Случай из практики

- Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, Н. Ю. Егорова, В. О. Трунов, Я. П. Сулавко. К вопросу о дифференциальной диагностике лимфаденопатии у детей 62
- Л. В. Груздева, М. С. Савенкова, К. А. Пуголовкин, Е. Е. Петрайкина, И. М. Дроздова. Сложный случай течения клещевого энцефалита с исходом в Кожевниковскую эпилепсию 64
- Г. П. Мартынова, Н. Ф. Кузнецова. К проблеме диагностики раннего врожденного сифилиса 68

Юбилей

- 60 лет Караулову А. В. 71

На пути ликвидации управляемых инфекций

О. В. ШАМШЕВА, И. Е. КОЛУНОВ

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

В статье представлены показатели заболеваемости основных управляемых инфекций в мире и России, приведены меры по их снижению, что, в конечном итоге, должно привести к ликвидации заболеваний.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, управляемые инфекции, календарь прививок

Towards the Elimination of Preventable Diseases

O. V. Shamsheva, I. E. Koltunov

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

The article presents incidence rates of major vaccine-preventable diseases in the world and the Russian Federation and cites mitigation measures that, in the end, must lead to the elimination of the diseases.

Key words: vaccine-preventable diseases, immunization schedule

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

УДК 616.9-08

В 1974 году ВОЗ приняла Расширенную Программу Иммунизации (РПИ), предусматривающую проведение вакцинации детей первого года жизни против шести инфекционных заболеваний (дифтерия, полиомиелит, корь, туберкулез, столбняк и коклюш). В результате уровень охвата прививками повысился с 5 до 80% в 1990 г., что предотвратило около 3 млн детских смертей из 130 млн ежегодно рождавшихся. Но это был лишь первый этап на пути снижения детской заболеваемости и смертности (РПИ-I). После завершения в 1990 г. РПИ-I началась реализация РПИ-II, которая предусматривала дальнейшее (до 2000 г.) повышение охвата прививками против 6 указанных инфекций до 95% детей, а также расширение календаря за счет включения вакцинации против гепатита В, краснухи и достижение ликвидации полиомиелита к 2000 году. В современные календари профилактических прививок включены все вакцины, указанные в РПИ-II. Несмотря на то, что до сих пор не удалось достичь всех запланированных показателей, программа иммунизации, инициированная ВОЗ, прежде всего повлияла на предотвращение параличей и ассоциированной с корью смертности, снижение частоты заболеваний и прерывание трансмиссии вируса кори и полиомиелита от человека к человеку и индукцию популяционного иммунитета. Сегодня, благодаря осуществлению РПИ, ежегодно удается предотвратить более 1,35 млн случаев смерти от кори в развивающихся странах. В течение первых 10 лет 21 века действует РПИ-III, цель которой — прекращение циркуляции вирусов полиомиелита и кори, что позволит отменить эти вакцинации [1].

Успехи в борьбе с детскими инфекциями в России в предыдущие годы были достигнуты исключительно на пути реализации Национального календаря профилактических прививок. Уровень привитости против основных детских инфекций в нашей стране достиг 95–98%, т. е. удалось реализовать в полной мере принцип массовой, практически тотальной вакцинации, что привело к быстрому снижению заболеваемости управляемыми инфек-

циями [2]. Несомненно, тотальное наступление на инфекцию с помощью вакцин приносит плоды. В настоящее время благодаря вакцинопрофилактике, помимо натуральной оспы, ликвидированы столбняк новорожденных, полиомиелит; близки к элиминации корь, дифтерия; быстро снижается заболеваемость эпидемическим паротитом, краснухой, гепатитом В. С другой стороны, осуществление вакцинопрофилактики в глобальном масштабе вносит определенные коррективы на ее пути.

Ликвидация полиомиелита. Одним из самых успешных проектов в области вакцинопрофилактики стала ликвидация полиомиелита. С 1988 года заболеваемость полиомиелитом в мире снизилась на 99% и составила 1410 случаев в 2010 году против 350 000, что предотвратило более 8 миллионов параличей.

В настоящее время лишь четыре страны — Афганистан, Индия, Нигер и Пакистан — остаются эндемичными по сравнению со 125 странами в 1988 году. В прошедшем 2012 году было зарегистрировано 193 случая против 650 в 2011 г., в том числе в Индии — 0, в Пакистане — 54, Афганистане — 30, Нигере — 104 случая дикого полиомиелита. Среди неэндемичных территорий 5 случаев были зарегистрированы в республике Чад.

После сертификации ликвидации натуральной оспы в 1980 году, на 44-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1988 году, в работе которой принимали участие делегаты 166 государств, была принята резолюция о глобальной ликвидации полиомиелита в мире к 2000 году. Это положило начало Глобальной инициативе по ликвидации полиомиелита (ГИЛП), возглавляемой ВОЗ, совместно с Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Международным чрезвычайным детским фондом ООН (ЮНИСЕФ).

Уже в 1994 году Американский регион, включающий в себя 36 стран, был сертифицирован как свободный от полиомиелита. За ним последовали в 2000 году западная часть Тихоокеанского региона (37 стран и террито-

Таблица 1. Международный план ликвидации полиомиелита

К середине 2010 г.	К концу 2010 г.	К концу 2011 г.	К концу 2012 г.	К концу 2013 г.
Прекращение всех вспышек полиомиелита, начавшихся в 2009г.*	Прекращение возобновленной передачи всех полиовирусов **	Прекращение передачи всех полиовирусов по меньшей мере в двух из четырех эндемичных стран***	Прекращение передачи всех диких полиовирусов †	Первоначальная критическая оценка промежуточных показателей за 2012 г. ††

* — критическая оценка проводится спустя не менее 6 месяцев после выявления последнего случая полиомиелита, генетически связанного с заносом инфекции, датируемым 2009 г. (т. е. к концу 2010 г.). Задача прекращения каких-либо новых вспышек (т. е. начавшихся в 2010 г., 2011 г. или 2012 г.) подразумевает их прекращение в течение 6 месяцев после подтверждения первичного случая; ** — критическая оценка проводится спустя не менее 12 месяцев после выявления последнего случая полиомиелита, генетически связанного с возобновленной циркуляцией вируса (к концу 2011 г.); *** — критическая оценка проводится спустя не менее 12 месяцев после выявления последнего случая полиомиелита, генетически связанного с местным типом вируса (к концу 2012 г.); контроль за изменением числа случаев заболевания полиомиелитом по сравнению с предыдущим годом будет осуществляться ежеквартально по каждой эндемичной стране для проведения оценки хода работ по достижению этого глобального этапа; † — критическая оценка проводится спустя не менее 12 месяцев после выявления последнего случая полиомиелита, генетически связанного с местным типом вируса (к концу 2013 г.); †† — сертификация может быть проведена по прошествии не менее трех лет после выявления последнего случая полиомиелита, при условии проведения надлежащего эпиднадзора на всей территории эпидемического региона.

рий, включая Китай) и в июне 2002 года Европейский регион (51 страна, включая Россию).

Все регионы выполнили три условия, предъявляемые ВОЗ для их сертификации:

1. Отсутствие регистрации случаев заболевания полиомиелитом, вызванным диким полиовирусом, в течение, по меньшей мере, трех лет.
2. Проведение эпиднадзора за болезнью в соответствии с международными стандартами.
3. Демонстрация своих потенциальных возможностей в плане выявления завозных случаев заболевания полиомиелитом, уведомления о них и принятия соответствующих мер по их ликвидации.

О беспрецедентном уровне эпиднадзора за полиомиелитом свидетельствует своевременное выявление случаев острого вялого паралича. Частота случаев неполиомиелитных ОВП в 2011 г. снизилась, по сравнению с 2009 г. и составила 0,10 против 0,59 на 100 000 населения соответственно.

И, тем не менее, в ноябре 2011 г. на совещании Стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации было отмечено, что ГИЛП «...не в состоянии прервать передачу полиовируса к концу 2012 г., как планировалось, пока фундаментальные проблемы не смогут быть решены».

В рамках ГИЛП был разработан стратегический план с бюджетом на период 2010—2012 гг., который был поддержан на 63 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Этот план включает в себя две задачи:

- 1) достижение порогового уровня напряженности иммунитета населения, необходимого для предотвращения передачи дикого полиовируса в районах Африки и Азии, где он еще циркулирует;
- 2) снижение рисков распространения полиовируса между странами и повторного инфицирования районов, свободных от полиомиелита.

Бюджет стратегического плана составляет 2,6 млрд. долл. США при глобальном дефиците финансирования в размере 1,3 млрд. долл. США, включая недостающую сумму в 234 млн. долл. США на 2010 г. (по состоянию на 26 мая 2010 г.).

При условии финансирования и реализации в полном объеме настоящий Стратегический план может привести к ликвидации остающихся резервуаров дикого полиовируса к 2013 году во всем мире, подготавливая почву для окончательной сертификации этого достижения и прекращения использования ОПВ в глобальном масштабе (табл. 1).

Ликвидация дифтерии. Одним из самых успешных и эффективных по стоимости мероприятий общественного здравоохранения является ежегодная иммунизация против дифтерии, столбняка, коклюша и кори, позволяющая предотвратить случаи смерти от этих заболеваний во всех возрастных группах.

По оценкам ВОЗ, в 2010 году 109 миллионов детей в возрасте до одного года были вакцинированы тремя дозами вакцины против коклюша-дифтерии-столбняка (КДС3). В 2011 году около 107 миллионов детей грудного возраста в мире получили три дозы вакцины КДС3. К 2011 году в 130 странах был обеспечен, по меньшей мере, 90-процентный охват КДС3. Однако 19,3 миллиона детей этого же возраста ежегодно не получают вакцины КДС. Около 70% этих детей живут в 10 странах, а более половины из них — в регионах Африки и Юго-Восточной Азии. Тем не менее, уязвимые группы населения существуют во всех странах, в т. ч. около 1 миллиона детей, рождающихся ежегодно в Европейском регионе, также не заканчивают полного курса вакцинации.

В России на фоне высокого уровня охвата прививками детского населения, наблюдаемого в течение последних лет, заболеваемость дифтерией продолжает снижаться: в 2011 и 2012 гг. наблюдалось всего по 7 случа-

ев, в том числе у 1 и 3 подростков до 17 лет соответственно. Показатель заболеваемости по стране составил 0,00 против 0, 1 в 2010 году [3].

Ликвидация столбняка. К концу 2011 года вакцина, предотвращающая столбняк матерей и новорожденных, была введена в календари прививок более чем 100 стран. Охват вакцинацией, по меньшей мере, двумя дозами, оценивался на уровне 70%, и в результате иммунизации было защищено, по оценкам ВОЗ, 82% новорожденных детей. Столбняк матерей и новорожденных остается проблемой общественного здравоохранения в 36 странах, преимущественно в Африке и Азии. Ежегодно в мире, по официальным данным, от столбняка умирает более 250 тысяч человек, из них 80% случаев приходится на новорожденных.

Для достижения ликвидации необходимо поддержание высокого уровня охвата трехкратной иммунизацией АКДС и соответствующими бустерными дозами во всех возрастных группах [4].

Устранить споры столбняка из окружающей среды практически невозможно, поэтому также необходимо основное внимание уделять повышению качества медицинских услуг первичного звена здравоохранения.

В России в результате целенаправленной активной иммунопрофилактики столбняк новорожденных не регистрируется с 1975 г. В последние десятилетия болеют, главным образом, лица старшего возраста, ранее не привитые или утратившие иммунитет против столбняка.

Показатели заболеваемости столбняком стабилизировались на уровне 0,01 на 100 тыс. населения — ежегодно регистрируются от 10 до 15 случаев заболевания, 30—45% заболеваний приходится на жителей сельской местности.

Ликвидация кори. Несомненным успехом вакцинопрофилактики являются достижения на пути ликвидации коревой инфекции. Еще в 1994 году Американский регион первым провозгласил своей целью ликвидацию кори к 2000 г., а в 1998 г. еще два региона поставили задачу ликвидировать корь: Европейский регион — к 2007 г., Восточно-Средиземноморский — к 2010 г.

С 1998 г., когда была поставлена цель элиминации кори, показатель заболеваемости в Европейском регионе снизился со 110 случаев на 1 миллион жителей до самых низких за всю историю уровней: <10 случаев на 1 миллион жителей в 2007—2008 г г.

В 2008 г. в 29 государствах-членах ВОЗ показатель заболеваемости корью составил менее 1 случая на 1 миллион жителей. Наряду с этим было отмечено и значительное уменьшение числа случаев краснухи. Так, в 2009 году в 19 странах Региона было зарегистрировано всего 856 подтвержденных случаев краснухи.

В России, по состоянию на 01.01.2011 г., были достигнуты критерии элиминации кори, в т. ч. был зафиксирован показатель заболеваемости корью на уровне менее 1 случая на миллион населения, удерживаемый на протяжении последних ряда лет, что свидетельствовало о

готовности большинства субъектов РФ к процедуре сертификации территории, свободной от эндемичной кори. Однако уже в апреле 2011 г. тридцать стран Европейского региона ВОЗ сообщили о выраженном росте заболеваемости корью: общее число случаев за период с начала года достигло 6500. Данные эпидемиологических исследований и лабораторного генотипирования подтвердили распространение вирусов в ряде стран Региона и их экспорт в другие регионы мира. Согласно опубликованным ВОЗ данным, вспышки кори были связаны с циркуляцией вируса генотипа D4 (в Бельгии, Болгарии, Франции, Сербии), генотипа B3 (в Испании), генотипа D9 (в Турции).

На 60 сессии Европейского регионального комитета ВОЗ в сентябре 2010 г. была высказана озабоченность «в связи с растущим числом отдельных случаев и вспышек кори, в частности, в центральной и западной частях Региона».

Так, национальная система эпиднадзора Бельгии сообщила о 100 случаях кори с начала 2011 г. (против 40 в 2010 г.), Франции — о 4937 случаях (против 5090 в 2010 г.); значительные вспышки также наблюдались в бывшей югославской Республике Македония, Испании (Андалусия), Сербии, Турции, Узбекистане и др.

В общей сложности за 2011 год было зарегистрировано более 40 000 случаев кори в 40 странах Европейского Региона. Расследование причин вспышек показало, что вирус поражал неиммунизированных или не полностью иммунизированных детей старше девяти месяцев и взрослых, а также детей до 1 года жизни (и потому неиммунизированных). К концу 2011 года 84% детей в возрасте до двух лет получили одну дозу коревой вакцины, а 141 страна включила вторую дозу вакцины в качестве составной части в программы регулярной иммунизации.

Кроме того, 3—30 апреля 2011 г. была проведена шестая европейская неделя иммунизации (ЕНИ), под названием «Общие решения в борьбе с общими угрозами», участниками которой стали 52 из 53 государств — членов Европейского региона.

Основная цель ЕНИ — повышение осведомленности населения о прививках и уровня охвата иммунизацией. Лозунгом стало «Предотврати. Защити. Сделай прививку».

Большинство стран-участниц осуществляло мероприятия по информированию и вовлечению ключевых целевых аудиторий, связанные с иммунизацией против кори.

Также в рамках ЕНИ семь государств-членов Европейского региона ВОЗ (Азербайджан, Казахстан, Кыргызстан, Российская Федерация, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан) в апреле-мае 2011 г. провели синхронизированные раунды дополнительных мероприятий по иммунизации против полиомиелита с применением трехвалентной оральной полиовакцины (ТОПВ).

Находясь в соседстве со странами с неблагоприятной эпидситуацией по кори, Россия не избежала этой участи и уже в январе-декабре 2011 года по сравнению с тем же периодом 2010 года заболеваемость корью выросла в 5 раз и составила 0,44 на 100 тыс. населения (в 2010 г. — 0,09). В общей сложности в 2011 году зарегистрирован 631 случай кори в 30 субъектах Российской Федерации, в 2012 году — 2106, в т. ч. 1204 у детей до 17 лет включительно [3]. В 2011 году более 64% случаев приходилось на территории Северо-Кавказского и Южного федеральных округов, в которых заболеваемость корью регистрировалась во всех субъектах, за исключением Краснодарского края. Большинство случаев кори были завозными, в том числе из Франции, Италии, Германии, Украины и др.

В Москве в 2011 году заболело 139 человек, среди которых было 95 взрослых и 44 ребенка. Проведенный эпидемиологический анализ показал, что большинство из них не были привиты против кори — 69 взрослых и 39 детей, что составило 72,6 и 88,6% соответственно. За 9 месяцев 2012 года, по сравнению с аналогичным периодом прошлого, заболеваемость выросла в 5,7 раз и составила 403 против 64, из них лишь половина пришла на возраст до 17 лет.

Проведенный анализ показал, что наиболее частыми причинами непривитости среди детей в 2011 году оказались отказ родителей прививать ребенка (62%), возраст до 1 года (24%) и медицинский отвод от прививки (7,7%). Среди заболевших корью взрослых основной причиной также был отказ от прививки (38%), однако 20% были привиты по календарю, а 7,4% даже переболели корью в детстве. Эти данные свидетельствуют о потере ими специфического противокорревого иммунитета. «Повзросление» кори — особенность эпидемиологии современной кори.

Причины, вследствие которых в России произошло ухудшение эпидситуации по кори, аналогичны тем, которые вызвали вспышки на остальной территории Европейского Региона. Они были сформулированы на совещании Стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации в ноябре 2011 года и касались в основном низкого уровня охвата прививками (<95%). В свою очередь, причинами этого были: отсутствие доступности части населения, в основном взрослого, к проведению вакцинации, дефицит вакцин, недостатки в области планирования, финансирования и координации мероприятий по проведению вакцинопрофилактики, неправильное распределение приоритетов в области здравоохранения и ошибочное понимание того, что выполнение РПИ завершено.

Снижение уровня охвата прививками против кори и, последовавший вслед за этим подъем заболеваемости, в очередной раз доказал вакцинозависимость человечества, т. е. возврат управляемых инфекций при условии снижения числа привитых ниже критического уровня (ранее

в России это было показано на примере дифтерии и полиомиелита).

Европейскими региональными бюро (ЕРБ) ВОЗ были разработаны рекомендации по повышению охвата прививками, в т. ч. труднодоступного населения; странам было предложено выделить в бюджете «защищенную» законом графу по иммунопрофилактике, создать постоянно пополняемый запас вакцин, особое внимание уделить прогнозу потребностей в вакцинах; создать национальные технические консультативные группы по вопросам иммунизации и межведомственные координационные комитеты, а также усилить пропаганду вакцинопрофилактики на самом высоком уровне, включая визиты лидеров по иммунопрофилактике. Отдельно были высказаны рекомендации о необходимости соблюдения холодовой цепи, модернизации складских помещений для хранения вакцин, на которые требуется от 50 до 70 миллионов долларов США, выделяемых ВОЗ до 2020 года.

Важное значение имеет высококачественный эпиднадзор за индивидуальными случаями как основой для выявления всех случаев заболеваний, с проведением активных мероприятий со сбором проб и выявлением источников инфекции и контактных лиц [5, 6].

Ликвидация краснухи. Поскольку практически все страны — члены ВОЗ используют комбинированные вакцины против кори-паротита-краснухи (КПК), ВОЗ было предложено изменить сроки достижения цели элиминации с 2010 г. на 2015 г. не только кори, но краснухи и СВК (синдром внутриутробной краснухи).

Однако если для прекращения эндемичной передачи вируса кори требуется поддержание невосприимчивости у всего населения на очень высоком уровне, то предупреждение СВК требует поддержания высокого уровня иммунитета среди женщин детородного возраста. Циркуляция вируса краснухи среди детей может быть существенно сокращена и при низком уровне охвата прививками, однако, значительная часть не вакцинированных детей, достигнув взрослого возраста, не будучи инфицированными, увеличит тем самым количество восприимчивых к инфекции женщин детородного возраста. Во время вспышки заболеваний краснухой эти женщины будут находиться под возросшей угрозой заражения. Тем самым угроза возникновения ВКИ (внутриутробная краснушная инфекция) и СВК в этих странах будет выше по сравнению с теми, где вакцина против краснухи никогда не применялась. Страны с низким уровнем охвата прививками против краснухи имеют возможность заметно снизить риск угрозы распространения ВКИ, увязывая профилактические мероприятия с интенсивной борьбой с корью. Эта объединенная стратегическая программа направлена против кори и ВКИ. Наряду с ними, программа предоставляет возможность усилить борьбу с эпидемическим паротитом в тех странах, где применяется КПК вакцина.

Существующие лицензированные вакцины против краснухи, как в форме моновакцин, так и в комбинации с вакцинами против паротита и/или кори, показали высокую эффективность в предупреждении краснушной инфекции и СВК в различных странах мира. К концу 2011 года вакцина против краснухи была введена на общенациональном уровне в 130 странах. ВОЗ рекомендует применять вакцину против краснухи во всех странах с хорошо налаженными программами иммунизации у детей и устойчивым охватом прививками >80% контингента, и для которых снижение числа случаев или элиминация СВК считается приоритетной задачей здравоохранения, а мобилизация существующих ресурсов может гарантировать внедрение существующей стратегии.

Ликвидация паротита. Стратегия борьбы с паротитом должна составлять единое целое со стратегией борьбы или элиминации кори и краснухи, особенно в тех странах, где применяется тривакцина против кори-паротита-краснухи. Также как и при краснухе, недостаточный охват прививками против паротита может привести к эпидемиологическому сдвигу заболеваемости в сторону старших возрастных групп, что, в свою очередь, вызовет увеличение роста заболеваемости и осложнений, по сравнению с допрививочным периодом. Поэтому плановая иммунизация против паротита рекомендована странам с эффективной программой иммунизации и высоким уровнем охвата прививками против кори и краснухи (более 80%). К концу 2011 года вакцина против паротита была введена на общенациональном уровне в 120 странах.

Ликвидация гепатита В. К концу 2011 года вакцина против гепатита В для детей грудного возраста была введена на общенациональном уровне в 180 странах. Глобальный охват вакциной против гепатита В оценивается на уровне 75%.

Проведение массовой иммунизации населения против гепатита В в мире РФ, позволило в 5 раз снизить заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ): с 8,6 в 2005 году до 1,42 на 100 тыс. населения в 2012 году [3, 7].

Среди детей до 14 лет этот показатель снизился в 16,5 раз, составив 1,98 и 0,12 на 100 тысяч в 2005 и 2012 годах соответственно. Общее количество заболевших ОГВ детей уменьшилось соответственно с 440 до 26 человек.

Значительное увеличение иммунной прослойки за последние годы способствовало двукратному (в 2,3 раза) снижению в стране уровня носительства ВГВ (с 50,5 в 2005 году до 21,17 на 100 тыс. в 2012 году), у детей до 14 лет число носителей сократилось до 1,16 на 100 тыс. Эпидемиологическое неблагополучие по вирусным гепатитам, в том числе по гепатиту В, имевшее место в предыдущие 15 лет, стало причиной ежегодной регистрации относительно высоких показателей заболеваемости хроническими формами гепатита В (ХВГ) — 12,64 на 100 тыс. населения в 2012 г. При этом заболеваемость хроническими формами гепатита В детей до 14 лет снизилась в

2,95 раза (с 2,3 в 2005 году до 0,56 на 100 тыс. в 2011 году).

Таким образом, опыт показывает, что снижение заболеваемости ОГВ до нулевых показателей, ХГВ и носительства ВГВ возможно лишь с помощью проведения многолетней массовой вакцинации взрослого и детского населения. На пути ликвидации этой инфекции большую роль играет охват прививками. По данным Роспотребнадзора, к началу 2012 года оставались не привитыми около 15 млн взрослых, подлежащих прививкам против гепатита В в рамках Национального календаря профилактических прививок. В 2012 году согласно планам профилактических прививок подлежало вакцинации 7,1 млн детей, подростков и взрослых, из них 5,4 млн — в возрасте 18–55 лет.

Реализация широкомасштабной вакцинопрофилактики населения в рамках Национального календаря профилактических прививок в перспективе позволит ликвидировать в РФ острый гепатит В, обеспечить прекращение вертикальной передачи ВГВ от матери ребенку. Ликвидация острого гепатита В явится первым этапом элиминации гепатита В в Российской Федерации.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последнее десятилетие в охвате вакцинами против основных управляемых инфекций в мире, многие проблемы по-прежнему до сих пор не решены. Целью является обеспечение к 2020 году охвата прививками против основных управляемых инфекций ≥90% в масштабах каждой страны. На очереди — прекращение циркуляции вирусов полиомиелита и кори, что позволит в дальнейшем отменить эти вакцинации. Вместе с тем необходимо учитывать вакцинозависимость человечества, когда в условиях массовой иммунизации происходит возврат управляемых инфекций, если число привитых снижается ниже критического уровня.

Литература:

1. Протокол решения коллегии Роспотребнадзора от 24.12.2010 «О реализации Программы ликвидации кори в Российской Федерации».
2. Учайкин В.Ф. Национальный календарь профилактических прививок: достоинства и недостатки // Детские инфекции. — 2004. — №2. — С. 4–8.
3. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2012 // Детские инфекции. — 2013. — №1. — С. 3.
4. Шамшева О.В. Региональные календари прививок как этап к совершенствованию профилактической работы в России. Опыт зарубежных стран // Детские инфекции. — 2010. — №4. — С. 4–9.
5. О дополнительных мерах по ликвидации кори на территории РФ: постановление Роспотребнадзора. — 14.09.2011. — №120.
6. Учайкин В.Ф., Молочкова О.В. Случится ли эпидемия кори в России? // Детские инфекции. — 2012. — №2. — С. 3–4.
7. Шахильдян И.В. Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации // И.В. Шахильдян, М.И. Михайлов, В.А. Хухлович // Детские инфекции. — 2005. — Т.4, №2. — С. 3–10.

Возможности современной диагностики герпесвирусных инфекций у детей

А. Г. БОКОВОЙ, И. В. КОВАЛЕВ, Л. Ф. МАККАВЕЕВА, О. В. ВОЛОДИНА, Н. Б. ТАНИНА,
Ю. В. ПОЛЯКОВА, Н. А. ГРИШИНА, В. А. ДЕГТЯРЕВА, О. В. ЛОРИЯ

ФГБУ ЦКБП УДП РФ, Москва

У 828 детей в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с различными клиническими формами герпесвирусных инфекций (ГВИ) были исследованы анамнестические, клинические и лабораторные данные, сочетание которых позволяет своевременно ставить этиологический диагноз и оценивать активность текущего инфекционного процесса. Учитывая полиморфизм клинических симптомов ГВИ, была показана высокая диагностическая значимость определения геномов герпесвирусов в трех средах (кровь, слюна, моча) методом ПЦР и высоких титров G-антител (439 ед. для ЦМВ и 212,3 ед. для ВГЧ-6).

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, дети, ПЦР, титры антител

The Possibilities of Modern Diagnostics of Herpesvirus Infections in Children

A. G. Bokovoy, I. V. Kovalev, L. F. Makkaveeva, O. V. Volodina, N. B. Tanina, Yu. V. Polyakova, N. A. Grishina, V. A. Degtyareva, O. V. Loria

Central Clinical Hospital and Polyclinic of Administration of the Presiden's Affairs RF, Moscow

Medical history, clinical and laboratory data were studied in 828 children aged from 2 months to 14 years. All of them had different clinical forms of herpesvirus infections (HVI). The combination of the information allows to form the etiologic diagnosis timely and to evaluate the activity of the current infection. Given the polymorphism of clinical symptoms of HVI, it was very important to determine herpesvirus genomes in three media (blood, saliva, urine) by PCR, and high titers of G-antibodies (439 u for CMV and 212.3 u for HHV-6).

Key words: herpes virus infection, children, PCR, antibody titers

Контактная информация: Боковой Александр Григорьевич — д.м.н., проф., зав. 5 детского и/о ЦКБ УДП РФ; 121108, Москва, ул. Пивченкова, д. 1, к. 3, кв. 33; (495) 414-03-44

УДК 616.9:578.825.11

Известный полиморфизм клинических проявлений герпесвирусных инфекций (ГВИ) у детей, а также выраженная тенденция этих болезней протекать в стертой, субклинической формах определяют трудности современной диагностики (а, следовательно, и своевременного лечения) у большинства наблюдаемых пациентов [1–4].

Между тем, существенно возросшие реальные возможности лабораторной диагностики уже сегодня позволяют с учетом комплекса анамнестических сведений, клинической симптоматики и данных лабораторных исследований не только проводить своевременную диагностику и прогнозировать дальнейшее течение ГВИ, но и контролировать результаты проводимой терапии у этих больных [5–8].

Проблема заключается в создании патогенетически обоснованного диагностического алгоритма, т. е. в адекватной, согласованной оценке данных классической триады — анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Материалы и методы исследования

В 5 детском инфекционном отделении за последние 10 лет (2001–2011 гг.) из 6562 детей в возрасте от 2 месяцев до 14 лет, перенесших различные инфекционные болезни (острые респираторные инфекции: ОРВИ с бактериальными осложнениями — отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии; острые кишечные инфекции: ОКИ — дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, ротавирусный гастроэнтерит, норовирусный гастроэнтерит и другие вирусные ОКИ; воздушно-капельные инфекции — корь, скарлатина и др.) выявлены 828 детей с ГВИ.

Среди 828 обследованных детей нами были установлены следующие клинические формы герпесвирусных инфекций:

- инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр-вирусной, цитомегаловирусной, ВГЧ-6-вирусной и сочетанной этиологии — 312
- ветряная оспа — 38
- герпес зостер — 12
- кожно-слизистые формы ВГЧ-1 — 42
- внутриутробные ЦМВИ (ЦМВ инфекции) — 48
- микстинфекции ОРВИ + ЦМВИ — 126
- микстинфекции ОРВИ + ЦМВИ + ЭБВИ + ВГЧ6 — 186
- ВГЧ6-инфекции (лихорадка, фебрильные судороги) — 24
- ВГЧ6-инфекции (внезапная экзантема) — 32
- ЦМВ-гепатиты — 3
- ЭБВ-гепатиты — 3
- ЭБВ-Т-клеточная лимфома — 1
- ЦМВ-энцефалит — 1

Возрастной состав обследованных детей: до 1 года — 68 (8,2%); до 3-х лет — 238 (28,8%); до 7 лет — 350 (42,3%); старше 7 лет — 172 (20,7%).

Наряду с рутинными обследованиями (общий анализ крови, анализ мочи, кал на яйца глист, кал на кишечную группу) проводились дополнительные исследования — мазки из носовых ходов в реакции ИФ для выявления антигенов респираторных вирусов, выявление в реакции ИФА антител к респираторным вирусам, бактериологические исследования слизи из ротоглотки, кала на кишечную микрофлору, УЗИ брюшной полости, рентгенография придаточных пазух и легких.

У больных проводили также специальные исследования: — подсчет атипичных мононуклеаров в общем анализе крови;

— определение в сыворотке крови в ИФА IgM и IgG-антител количественным методом к ВГЧ-1 (вирусу герпеса человека 1-го типа), ВГЧ-4 (вирусу герпеса человека 4-го ти-

па), ВГЧ-5 (вирусу герпеса человека 5-го типа), ВГЧ-6 (вирусу герпеса человека 6-го типа);

— определение в крови, моче и слюне методом ПЦР геномов ВГЧ-1, ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6;

— IgM- IgG- к хламидиям и микоплазмам методом ИФА.

Исследования проводились в клинических лабораториях центральной клинической больницы и в центре молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва.

Результаты и их обсуждение

Подробный анализ совокупности анамнестических данных показал, что традиционные для инфекционных заболеваний указания на наличие инфекционного очага (в семье, детском саду, школе) или контакт с больным (носителем возбудителя) были выявлены лишь у 104 из 828 больных (12,6%) — главным образом у детей, перенесших ветряную оспу (у 32 из 38), герпес зостер (у 8 из 12), внутриутробные цитомегаловирусные инфекции (у 32 из 48), инфекции, вызванные ВГЧ-1 (у 20 из 42) и лишь у 12 из 312 детей, (3,8%) перенесших инфекционный мононуклеоз (ИМ) и другие клинические формы ЭБВ-инфекции.

Кроме указанных контактов, у 778 детей были выявлены анамнестические данные, частота которых в зависимости от этиологии и клинических форм герпесвирусных инфекций колеблется в широких пределах.

Так, в группе детей, перенесших типичные и стертые формы инфекционного мононуклеоза, (вызванные вирусами ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6, или их сочетаниями) а также различные клинические формы Эпштейна-Барр-вирусной инфекции (рецидивирующие тонзиллиты, фарингиты, лимфадениты) в анамнезе наиболее часто выявляются лимфадениты (62%), частые ОРВИ (54,5%), повторные ангины (41,8%), у детей преимущественно раннего возраста — стоматиты, обструктивные бронхиты (35,5%), а также субфебрилитет (30,4%). В этой группе также обращает на себя внимание высокая частота заложенности носовых ходов без ринита, затрудняющая носовое дыхание вследствие отека слизистых оболочек верхних отделов носоглотки (62%) а также пятнистые кореподобные сыпи у детей, получавших аминопенициллины: ампициллин, аугментин, амоксиклав (75,6%). При изучении результатов исследований общих анализов крови, сделанных в анамнезе у 96 детей этой группы в сроки от 2-х лет до 6 мес. перед настоящим поступлением в стационар оказалось, что у 48 из них (50%) на фоне различных острых инфекционных заболеваний (ОРВИ, острая кишечная инфекция, вирусный гепатит А) кратковременно обнаруживались атипичные мононуклеары (от 3 до 12% к форменным элементам белой крови).

В группе детей (42 ребенка), перенесших различные кожно-слизистые формы инфекции, вызванной герпесвирусом 1 типа (ВГЧ-1) в анамнезе с наибольшей частотой выявлялись лимфадениты (50,0%), стоматиты, синдром бронхиальной обструкции (47,6%), частые ОРВИ (26,2%), тонзиллиты, фарингиты (25,0%), недоношенность (62,5%).

У детей раннего возраста (от 3-х мес. до 2 лет 4 мес.), у которых были диагностированы внутриутробные цитомега-

ловирусные инфекции, в анамнезе наиболее часто были отмечены хронические заболевания матерей — тонзиллиты, гастродуодениты, синдром хронической усталости (33,3%), аборт, выкидыши (18,7%), нарушения течения беременности (45,8%), недоношенность (62,5%), стоматиты, субфебрилитет (50,0%), и нерезко выраженная герпатоспленомегалия (50,0%). У 42,9% детей этой группы в анамнестическом периоде на фоне преимущественно ОРВИ в общем анализе крови обнаруживались атипичные мононуклеары.

Анамнестические данные детей, перенесших вирусно-вирусные микстинфекции (ОРВИ+ инфекции, вызванные герпесвирусами 4-го, 5-го и 6-го типов или их сочетаниями) характеризовались повышенной частотой субфебрилитета (41,5% — 27,4%), частыми ОРВИ (64,0% — 56,5%), тонзиллитами, фарингитами (52,3% — 36,6%), а также частым выявлением в общих анализах крови в анамнестическом периоде атипичных мононуклеаров (57,1% — 40,7%). Подобные данные были обнаружены и в группе детей, перенесших вирусные инфекции, вызванные герпесвирусом 6-го типа: субфебрилитет в анамнезе у 42,8% больных, частые ОРВИ — 57,2%; лимфадениты — 51,8%, тонзиллиты, фарингиты — 57,1%; атипичные мононуклеары — 21,5%. Значение увеличения частоты всех выше приведенных анамнестических факторов у наблюдавшихся больных, перенесших различные герпесвирусные инфекции, подтверждается сравнением этих показателей с аналогичными, выявленными у 42 детей, находившихся в нашем стационаре с ОРВИ при отсутствии у них текущих герпесвирусных инфекций, что было показано клинически и лабораторно (табл. 1).

Все больные этой группы (42 ребенка в возрасте от 2-х до 13 лет, перенесшие грипп А, грипп В, парагрипп, аденовирусные и энтеровирусные инфекции) были обследованы на наличие герпесвирусов 1-го, 4-го, 5-го и 6-го типов в крови, слюне и моче методом ПЦР; методом ИФА в крови определяли наличие антител IgM и IgG количественным методом — все результаты исследований отрицательны (у 11 детей выявлены IgG-антитела к ВГЧ-5 в титрах от 0,1 до 1,1 УЕ при норме < 11; у 5 — IgG антитела к ЭБВ в титрах < 0,1 УЕ). В крови этих детей атипичные мононуклеары не выявлялись.

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о достоверном различии частоты анамнестических факторов у детей, перенесших ОРВИ с доказанным отсутствием у них герпесвирусных инфекций и частоты этих же факторов у детей с различными клиническими формами инфекций, вызванных герпесами 4-го, 5-го и 6-го типов, или их сочетаниями. Показано, что частота сочетаний этих факторов у детей, перенесших ГВИ, достоверно превышает таковую у детей, перенесших ОРВИ ($p < 0,05$).

Набор клинических симптомов и синдромов ГВИ у детей довольно разнообразен и не всегда связан только с определенными этиологическими факторами заболеваний. Такие клинические формы ГВИ, как инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, герпес зостер, кожно-слизистые формы инфекции, вызванные вирусом герпеса 1-го типа (ВГЧ-1) в разгаре заболевания, как правило, не представляют диагностических затруднений. Так, при инфекцион-

Таблица 1. Сравнительная частота анамнестических факторов у детей, перенесших ОРВИ и различные герпесвирусные инфекции

Анамнестические факторы Клинические формы болезней	Частые ОРВИ	Тонзиллиты, фарингиты	Стоматиты, синдром обструкции	Субфебрилитет, лимфадениты	Средняя частота сочетаний анамнестич. факторов
ОРВИ	21,4%	16,7%	11,9%	23,8%	18,45 ± 2,07% S-, 15 (p < 0,05)
ИМ+ЭБВИ	54,5%	41,8%	35,5%	30,4%	40,55 ± 3,8% S-7,6 (p < 0,05)
Сочетанные формы ГВИ	64,6%	52,3%	31,3%	41,5%	47,42 ± 5,51% S-1,0 (p < 0,05)
ГВИ — ВГЧ-6	56,5%	57,1%	25,0%	42,8%	45,35 ± 5,72% S-,4 (p < 0,05)

Таблица 2. Выявление геномов ВГЧ-5 и ВГЧ-6 в зависимости от титров G-антител

ВГЧ	Число детей	Титры G-АТ	Титры М-АТ	Кровь ПЦР	Моча ПЦР	Слюна ПЦР
ВГЧ-5	16	0	0	0	0	0
	25	44,0 ± 12,8	0,2—0,8	0	0	0
	9	364 ± 20,0	0,2—0,5	0	0	0
	70	439 ± 36,2	0,2—6,0	+	+	+
ВГЧ-6	12	54,9 ± 2,2	—	0	0	0
	17	212,3 ± 27,5	0	+	+	+

— исследования не проводились; 0 — результат отрицательный; + — результат положительный

ном мононуклеозе (ИМ) частота таких симптомов и синдромов как повышение температуры тела, интоксикация, шейный лимфаденит, тонзиллит с наложениями на миндалины, заложенность носовых ходов и гепатоспленомегалия колебалась в пределах от 100,0 до 65,8%, значительно превышая аналогичные показатели в группе больных ОРВИ (95,2% — 23,8%).

У этих же больных ИМ также наблюдались конъюнктивит и симптомы поражения респираторного тракта (кашель, ринит, хрипы в легких — от 8,9 до 19,9%), однако со значительно меньшей частотой, чем при ОРВИ (от 71,4 до 95,2%), что, тем не менее, затрудняло диагноз.

В группе детей с ГВИ, вызванными герпесвирусами 6-го типа наряду с симптоматикой, характерной для ГВИ в целом (повышение температуры тела, интоксикация, лимфаденит, тонзиллит, заложенность носовых ходов и гепатоспленомегалия — от 89,3 до 44,6%) с несколько меньшей частотой выявлялись симптомы, характерные для ОРВИ, — конъюнктивит, ринит, хрипы в легких, кашель (8,9% — 44,6%).

А в группах детей с микст-инфекциями: ЦМВИ + ОРВИ и сочетанные ГВИ + ОРВИ естественное присутствие симптомов поражения респираторного тракта (тонзиллит, obstructивный синдром, заложенность носа, конъюнктивит, ринит, кашель, хрипы в легких — от 59,4 до 29,0%) уже составляло практически половину частоты аналогичных показателей у детей в группе ОРВИ (95,2% — 71,4%). Однако, в этой же группе ОРВИ, такие симптомы, как шейный лимфаденит, тонзиллит с наложениями на миндалины, заложенность носовых ходов и гепатоспленомегалия наблюдались с частотой от 23,8 до 47,6%

С учетом выраженного разнообразия и частоты сочетаний различных клинических симптомов представленных заболеваний, в работе был использован набор дополнительных методов лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций не только для уточнения диагноза, но и для определения активности герпесвирусного процесса, что имело большое практическое значение для проведения адекватной комплексной терапии.

Из числа детей, перенесших герпесвирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз ЭБВ-, или сочетанной герпесвирусной этиологии, респираторные формы цитомегаловирусной инфекции у детей преимущественно раннего возраста, лихорадки, обусловленные ВГЧ-6, микстинфекции ОРВИ + ГВИ), 120 больных были обследованы с применением полного набора специфических для ГВИ лабораторных тестов: определение в крови атипичных мононуклеаров, М- и G-антител к герпесвирусам, монотест (гетерофильные антитела), выявление геномов герпесвирусов 4, 5, 6 типов в крови, слюне и моче. 16 детей были в возрасте до 3-х лет, 50 — до 7 и 54 ребенка старше 7 лет. Частота положительных результатов этих исследований представлены в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 3 в трех средах (94,9% положительных результатов) и определение в сыворотке крови М- и G-антител (80% положительных результатов) являются ценными лабораторными показателями, имеющими большую клиническую ценность в диагностике ГВИ у детей. При этом, как очевидно, проведение ПЦР не только в крови, но в моче и слюне на 38,3% увеличивает возможность выявления геномов герпесвирусов у больного.

Таблица 3. Частота положительных результатов специальных лабораторных тестов

Число больных	Показатели	ПЦР		Антитела		Монотест
		Кровь	Моча, слюна	М-АТ	G-АТ	
120		68	46	19	77	47
%		56,6	38,3	15,8	64,2	39,2
% суммарно		94,9		80,0		39,2

С учетом того обстоятельства, что начальные проявления герпесвирусных инфекций не фиксируются врачами, так как часто протекают латентно или в стертой форме, а М-антитела в более позднем периоде (после 2—3-го месяца от начала заболевания) уже исчезают из сыворотки крови, определенное диагностическое значение имеет выявление титров G-антител к ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6.

Для выяснения роли ВГЧ-5 в этиологии сочетанных герпесвирусных инфекций + ОРВИ различной этиологии в этой же группе больных (120 детей) было проведено исследование величин титров G-антител к данному герпесвирусу и в той же порции крови — выявление методом ПЦР его генома.

У 16 детей в возрасте от 2-х до 13 лет, находившихся в стационаре (с диагнозами парагрипп, аденовирусная инфекция, грипп В, норовирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, ОРВИ, отит, цитомегаловирусная инфекция) титры G-антител к ВГЧ5 были равны нулю а геномы этих вирусов в крови методом ПЦР не выявлялись.

У 25 детей такого же возраста, госпитализированных с диагнозами парагрипп, ОРВИ, обострение пиелонефрита, ангина, ОРВИ, бронхообструктивный синдром, ОРВИ + реактивация ЦМВИ, инфекционный мононуклеоз, ОРВИ, гайморит, были обнаружены низкие титры G-антител к ВГЧ5 ($44,0 \pm 12,8$ уе.) и отсутствие геномов ВГЧ5 в крови у всех больных.

У 79 детей в возрасте от 5 месяцев до 13 лет, также находившихся в стационаре с вирусно-вирусными и вирусно-бактериальными микстинфекциями (ОРВИ с бактериальными осложнениями + ГВИ) в крови были выявлены высокие титры G-антител. Из них у 70 (88,6%) средняя величина титров составила $439,0 \pm 36,18$ уе., и у всех этих детей в крови, слюне и моче в различных сочетаниях обнаружены геномы ВГЧ5. У остальных 9 детей выявлены также повышенные, но достоверно более низкие титры G-антител ($364,0 \pm 20,0$ уе.) и у них геномы ВГЧ5 в крови, моче и слюне не были обнаружены.

Для выяснения роли ВГЧ-6 в этиологии сочетанных герпесвирусных инфекций + ОРВИ были также обследованы 29 детей, находившихся в отделении с диагнозами: ОРВИ + ВГЧ6-инфекция, ИМ смешанной этиологии, колебались в незначительных пределах — от 49 до 60 уе. (при норме до 6,0 уе.), составляя в среднем $54,9 \pm 2,2$ уе., а проведение ПЦР в крови, моче и слюне не выявило у них геномов этих герпесвирусов. У 17 детей титры G-антител к ВГЧ-6 колебались от 65 до 332 уе., составляя в среднем $212,3 \pm 27,5$ уе., а в ПЦР в крови, моче и слюне в различных сочетаниях у всех детей были выявлены геномы ВГЧ-6.

Заключение

Длительные комплексные клиничко-лабораторные исследования, проведенные в стационаре в течение 10 лет, свидетельствуют о том, что за исключением некоторых более четко представленных нозологических форм герпесвирусных инфекций (ветряная оспа, герпес зостер, инфекционный мононуклеоз, кожно-слизистые формы инфекций, вызванных вирусом простого герпеса), основная масса клинических проявлений герпетических инфекций сопряжена с клинической картиной ОРВИ или в виде микстинфекций с различными респираторными вирусами (грипп А и В, аденовирусы, парагрипп, энтеровирусы), или с имитацией симптомов ОРВИ некоторыми герпесвирусами (ВГЧ-5, ВГЧ-6). Поэтому в диагностике ГВИ особенно важно соблюдение определенного алгоритма, в котором должны сочетаться анамнестические, клинические и лабораторные данные, представленные в настоящей работе. Высокая клиническая значимость обнаружения в трех средах организма (кровь, слюна, моча) геномов герпесвирусов в ПЦР должна также соотноситься с серологическими исследованиями, в которых обнаружение высоких титров G-антител на 3—4 порядка превышающих норму не только подтверждает диагноз текущей инфекции, но и указывает на высокую репликативность вируса.

У 88,6% детей такие титры сочетаются с выявлением в различных сочетаниях в трех средах организма (кровь, моча, слюна) геномов герпесвирусов, что свидетельствует о реактивации инфекционного процесса и необходимости более активной терапии этих больных.

Литература:

1. Асратян А.А., Казарян С.М., Марданлы С.Г. Простой герпес и цитомегаловирусная инфекция: Методическое пособие для врачей. — Электрогорск, 2005. — 48 с.
2. Боковой А.Г., Таратина М.Э. Современные проблемы клиники, диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей: Методические указания. — Москва: МАКС Пресс, 2006. — 26 с.
3. Whitley R. Herpes simplex virus infection // Semin.Pediatr. Infect.Diseases. — 2002. — V. 13, № 1. — P. 6—11.
4. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. — Н. Новгород. Издат. НГМА, 2001. — 82 с.
5. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб.; Спец. лит., 2006. — 300 с.
6. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. — 2000. — 855 p.
7. Stagno S., Whitley R. Herpes infection in the neonate and children // Sexually transmitted diseases / Ed. K. Holmse. — N. Y., 1990. — P. 863 — 888.
8. Вартамян Р.В. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клинические проявления и терапия // Врач. — 2002. — № 3. — С. 26 — 27.

Фекальный кальпротектин как маркер воспаления толстой кишки при разных вариантах течения *Clostridium difficile*-инфекции у детей

Л. Н. МАЗАНКОВА, С. Г. ГОРБУНОВ, Б. ЮНЕС

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

В статье обсуждаются возможности использования определения уровня фекального кальпротектина у детей с антибиотико-ассоциированной диареей, обусловленной *Clostridium difficile*-инфекцией, в качестве маркера воспаления различных отделов ЖКТ. Показано, что кальпротектин является информативным неинвазивным методом, позволяющим оценить степень воспалительных изменений слизистой оболочки кишки у больных различными клиническими вариантами *Clostridium difficile*-инфекции. Наиболее высокие значения фекального кальпротектина характерны для гемоколита, вызванного данным микроорганизмом.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-инфекция, кальпротектин, дети

Fecal Calprotectin as a Marker of Inflammation in the Colon at Different Variants of *Clostridium difficile*-infections Course in Children

L. N. Mazankova, S. G. Gorbunov, B. Yunes

Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Russia, Moscow

The article discusses possible application of determination of the fecal calprotectin level in children with antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile* — infection to detect inflammation in various parts of the gastrointestinal tract. It is shown that calprotectin is an informative non-invasive method that can estimate the degree of inflammatory changes of the intestinal mucosa in patients with different clinical variants of *Clostridium difficile* — infection. The highest levels of fecal calprotectin are characteristic of hemorrhagic colitis caused by this microorganism.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile* — infection, calprotectin, children

Контактная информация: Мазанкова Людмила Николаевна — зав. каф. детских инфекционных болезней РМАПО, д.м.н., проф.; 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; (495) 949-17-22; mazankova@list.ru

УДК 616.34-002

В настоящее время проблема антибиотико-ассоциированных диарей (ААД) привлекает значительное внимание со стороны инфекционистов, педиатров, гастроэнтерологов и других специалистов, что связано со все более частым ее возникновением в современных условиях, характеризующихся, с одной стороны, нередко чрезмерной «увлеченностью» практикующих врачей антибактериальными препаратами, а с другой стороны массовым бесконтрольным их применением самими пациентами без назначения врача, поскольку реально антибиотики отпускаются аптечными учреждениями в подавляющем большинстве случаев без рецепта. Сложившаяся ситуация не может не вызывать тревоги с учетом продолжающей расти резистентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов ко многим широко используемым в клинической практике антибактериальным лекарственным средствам при одновременном отсутствии поступления на фармацевтический рынок на данный момент и ближайшую перспективу новых антибиотиков, относящихся как к уже известным, так и к принципиально другим группам antimicrobных препаратов.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (2004), под ААД понимают 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение 2-х или более последовательных дней, возникших на фоне применения антибактериальных средств и в течение 8-ми недель после их отмены, если не выявлена другая причина [1]. По данным зарубежных авторов, частота развития ААД у детей, получавших антибиотики амбулаторно, составляет 11%. Чаще всего ААД наблюдалась у детей в возрасте от 2-х месяцев до 2-х лет независимо от способа введения антибиотика.

Диарея преимущественно развивалась на фоне лечения амоксициллина/клавуланата (23%), эритромицина (16%) и цефалоспоринов (9%) [2, 3].

По нашим данным ААД, обусловленная *Clostridium difficile*, регистрируется у 17,8% детей в возрасте до 3-х лет, которые в условиях стационара получали в основном цефалоспорины III и IV поколений (76,7%), реже — фторхинолоны, аминогликозиды и карбапенемы (21,2%), в единичных случаях — цефалоспорины I поколения, аминопенициллины и нитрофураны. Клинически острый период *Cl. difficile*-инфекции у них характеризовался острым началом с развитием диареи по типу гемоколита (70%) или водянистой диареи (30%), схваткообразными болями в животе, метеоризмом и явлениями пареза кишечника, лихорадкой до 38—39°С, явлениями эксикоза и гипопропротеинемии. На основании особенностей клинического течения нами были выделены 3 варианта антибиотико-ассоциированной *Cl. difficile*-инфекции в детском возрасте: бессимптомное носительство, *Cl. difficile* — энтерит, *Cl. difficile* — энтероколит или колит, часто с примесью крови (без псевдомембран), и псевдомембранозный колит [4]. Типичным признаком *Cl. difficile*-инфекции являются длительность диареи и ее резистентность к антибактериальной терапии, что зависит от характера воспалительных, патоморфологических и метаболических изменений в слизистой оболочке кишечника на фоне нарушения микробиологии [5].

В связи с этим для совершенствования диагностики воспалительных заболеваний кишечника и более точной оценки топика поражения в настоящее время применяется новый диагностический показатель — уровень кальпротектина в кале. Кальпротектин — специфический маркер воспа-

ления кишечника. Назван он так из-за наличия химической связи с кальцием, которая придает ему устойчивость. Кальпротектин принадлежит к группе кальцийзависимых белков и состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей с общей молекулярной массой 36,5 кДа. Этот белок высвобождается из нейтрофилов и макрофагов при их активации или гибели. Кальпротектин составляет до 60% белка цитоплазмы нейтрофилов, обладает бактериостатическими и фунгицидными свойствами [6, 7].

Его уровень в крови, синовиальной жидкости, моче и кале отражает активность воспаления и распространенность поражения. В условиях воспаления концентрация кальпротектина плазмы крови увеличивается в 5–40 раз [8, 9]. В кале больных воспалительными заболеваниями кишечника концентрация кальпротектина значительно возрастает и может быть в несколько раз больше, чем в плазме крови. Также выявлена связь между концентрацией кальпротектина в кале и экскрецией нейтрофилов, что подтверждает прямую зависимость его уровня от активности воспалительного процесса в толстой кишке, так как является результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишечника [10].

Концентрация кальпротектина в кале у пациентов с ОКИ значительно выше (в 5–7 раз), чем у здоровых людей даже после непродолжительного лечения противовоспалительными средствами. Увеличение концентрации фекального кальпротектина наблюдается при всех заболеваниях, характеризующихся воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся активным воспалительным процессом [11, 12].

У здоровых детей старше 1 года уровень фекального кальпротектина составляет менее 50 мкг/г, однако у детей первого года жизни его содержание может быть более чем в 10 раз выше по сравнению с детьми старшего возраста, что обусловлено их анатомо-физиологическими особенностями (строением слизистой оболочки кишечника, большим поступлением в организм через ЖКТ различных антигенов, незрелостью иммунной системы и пр.) [13]. Также уровень фекального кальпротектина зависит от тяжести заболевания. Так у детей со среднетяжелой формой острых кишечных инфекций (ОКИ) отмечаются более высокие значения данного показателя относительно пациентов с легкой формой болезни [14].

Фекальный кальпротектин как маркер воспаления в кишечнике имеет определенные преимущества: он не подвержен воздействию протеолитических ферментов, сохраняется в образцах стула в течение 7 дней при комнатной температуре, для определения его уровня методом ИФА достаточно небольшое количество образца кала — всего 50 мг [15]. Все это, на наш взгляд, позволяет считать кальпротектин достаточно информативным маркером определения воспаления неинвазивным методом, помогающим проводить диагностику (с учетом топики поражения различных отделов ЖКТ), дифференциальную диагностику и контроль за течением различных форм ОКИ у детей, в том числе при ААД, обусловленной *Cl. difficile*.

Целью нашей работы явилось совершенствование топики диагностики различных вариантов течения *Cl. difficile*-инфекции в детском возрасте.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2010–2011 гг. на базе ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы. Нами было обследовано 511 детей в возрасте от 27 дней до 15 лет с ААД, находившихся на стационарном лечении в инфекционных, хирургических и соматических отделениях, из которых у 73 (14,3%) подтверждена *Cl. difficile*-инфекция путем обнаружения в кале иммунохроматографическим методом токсинов А и В указанного возбудителя.

Кальпротектин в кале определялся в бактериологической лаборатории ДИКБ № 9 методом ИФА с использованием тест-кассет «Quantum Blue» («Bühlmann», Швейцария). Общая продолжительность выполнения анализа составляет около 20 минут, что позволяет отнести это исследование к экспресс-методам лабораторной диагностики [16]. Всего на содержание кальпротектина было исследовано 192 пробы кала: 41 из 73 — от детей с лабораторно подтвержденной *Cl. difficile*-инфекцией и 151 из 438 — от детей с отрицательным результатом анализа на токсины А и В *Cl. difficile*. За норму принималось содержание кальпротектина в исследуемом клиническом материале не более 50 мкг/г.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью пакета программ «Statistica 6.0» с использованием параметрических и непараметрических критериев. Различия двух независимых выборок считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Обследование, проведенное 511 детям с ААД, показало, что причиной развития заболевания у 73 пациентов (14,3%) является *Cl. difficile*. Клинически ААД протекала у них в 30% случаев по типу энтерита и в 70% случаев — энтероколита (гемоколита). Из 192 взятых проб на содержание кальпротектина в 146 (76%) его уровень оказался повышенным (более 50 мкг/г). Нами была проанализирована частота повышения уровня кальпротектина по сравнению с нормой в группах *Cl. difficile* — положительных и *Cl. difficile* — отрицательных детей с ААД (рис. 1). Так, из 41 взятой на анализ пробы кала *Cl. difficile* — положительных детей, в 38 уровень кальпротектина оказался повышенным, что составило 92,68%. В группе *Cl. difficile* —



Рисунок 1. Частота повышения кальпротектина по сравнению с нормой у детей с ААД в зависимости от этиологии заболевания (доверительных различий нет)

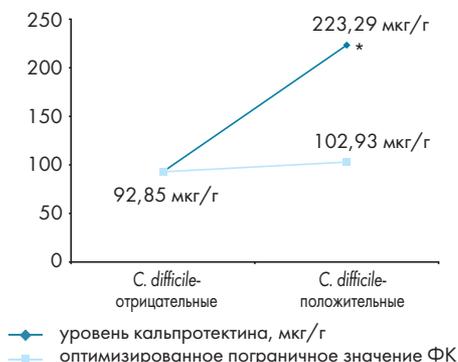


Рисунок 2. Средний уровень кальпротектина у детей с ААД различной этиологии (* — $p < 0,001$ по критерию Уитни-Манна)

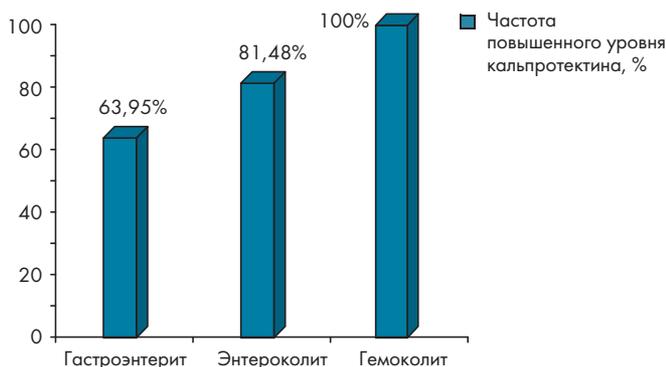


Рисунок 3. Частота повышения уровня кальпротектина при различных клинических формах *Cl. difficile*-инфекции (достоверных различий нет)

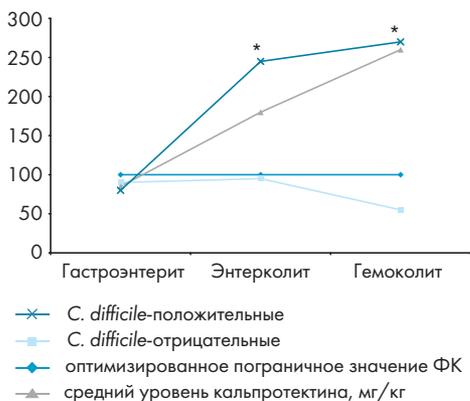


Рисунок 4. Уровень кальпротектина у детей с ААД различной этиологии в зависимости от топика поражения ЖКТ (* — $p < 0,001$ по критерию Уитни-Манна)

отрицательных детей с ААД из 151 взятой проб повышенным кальпротектин оказался в 108 пробах (71,52%). При этом достоверных различий в частоте повышения уровня фекального кальпротектина у больных в обеих группах выявлено не было (рис. 1). При анализе количественных показателей уровня кальпротектина в этих группах детей (рис. 2) оказалось, что в группе *Cl. difficile* — положительных детей средний уровень кальпротектина составил

223,29 ± 88,5 мкг/г, а в группе *Cl. difficile* — отрицательных пациентов — 92,85 ± 76,34 мкг/г, что достоверно меньше ($p < 0,001$ по критерию Уитни-Манна).

Таким образом, было установлено, что при отсутствии достоверных различий между группами по частоте повышения кальпротектина, количественные показатели уровня кальпротектина в исследуемых группах больных достоверно сильно различаются. Уровень кальпротектина при ААД, обусловленной *Cl. difficile*-инфекцией значительно превышает таковой при ААД, не ассоциированной с *Cl. difficile*, при том, что в обеих группах он повышен по сравнению с нормой. Отсюда можно сделать вывод о том, что сам по себе факт повышения уровня фекального кальпротектина не является информативным в данном случае, а имеет значение именно его количественное содержание в кале.

Наши данные согласуются с полученными ранее зарубежными авторами результатами, согласно которым выраженное воспаление толстой кишки происходит гораздо чаще при ААД, обусловленной *Cl. difficile*, чем при ААД другой этиологии. Рассчитанное ими оптимизированное пограничное значение фекального кальпротектина, равное 102,9266 мг/кг, позволяет отделить пациентов с активными органическими воспалительными заболеваниями от здоровых людей и пациентов с функциональными расстройствами кишечника [17].

Оценка уровня кальпротектина в зависимости от топика поражения ЖКТ у 192 детей с ААД показала, что его значение повышено у 55 из 86 детей (63,95%) с энтеритическим вариантом, у 66 из 81 ребенка (81,48%) с энтероколитическим вариантом и у всех 25 больных (100%) с гемоколитом (рис. 3). При этом средний уровень кальпротектина при энтеритической форме заболевания составил 87,70 ± 80,07 мкг/г, при энтероколитической — 183,20 ± 93,69 мкг/г и при гемоколите — 260,34 ± 62,51 мкг/г (различия между группами достоверны при $p < 0,001$ по критерию Уитни-Манна).

При анализе уровней кальпротектина у пациентов с ААД различной этиологии в зависимости от топика поражения ЖКТ оказалось, что в группе с ААД, обусловленной *Cl. difficile*, среднее значение кальпротектина при энтерите составило 80,60 ± 63,53 мкг/г, при энтероколите — 241,44 ± 71,32 мкг/г и при гемоколите — 271,55 ± 40,06 мкг/г (различия между группами достоверны при $p < 0,001$ по критерию Уитни-Манна). У детей с ААД, не связанной с *Cl. difficile*, средний уровень кальпротектина при энтерите оказался равен 92,23 ± 91,76 мкг/г, при энтероколите — 97,44 ± 62,23 мкг/г и при гемоколите — 58,40 ± 14,28 мкг/г (рис. 4).

Таким образом, нами выявлена прямая корреляция между уровнем фекального кальпротектина у детей с ААД и топикой поражения ЖКТ: чем более обширным был воспалительный процесс в кишечнике, тем более высоким содержанием кальпротектина в кале он сопровождался. Особенно характерным эти изменения оказались при ААД, обусловленной *Cl. difficile*, тогда как у пациентов с другой этиологией заболевания такой зависимости выявлено не было. Кроме того установлено, что средний показатель

фекального кальпротектина при всех вариантах клинического течения ААД не превышает оптимизированного пограничного значения 102,9266 мг/кг. Это позволяет отнести детей с ААД к больным с функциональным поражением ЖКТ, что согласуется с данными литературы [17]. Полученные результаты указывают на более целесообразное использование определения уровня кальпротектина как маркера воспаления толстой кишки именно при *Cl. difficile*-инфекции.

Анализ уровня фекального кальпротектина при различной тяжести заболевания *Cl. difficile*-инфекции продемонстрировал, что при среднетяжелых формах заболевания его среднее содержание составило $220,59 \pm 87,21$ мкг/г, а при тяжелых — $242,80 \pm 105,99$ мкг/г (рис. 5). Данные различия не были достоверны.

Был также изучен уровень кальпротектина у детей с ААД различной этиологии в зависимости от возраста (рис. 6). В группе больных с ААД, обусловленной *Cl. difficile*, у детей в возрасте до 1 года частота повышения уровня кальпротектина составила 83,33% (5 из 6 детей), в возрасте 1–3 лет — 91,67% (11 из 12 детей), у пациентов 3–7 лет — 100% (14 из 14 детей) и в возрасте старше 7 лет — 88,89% (8 из 9 детей). В группе пациентов, чье заболевание не связано с *Cl. difficile*, у детей в возрасте до 1 года частота повышения уровня кальпротектина составила 100% (30 из 30 детей), в возрасте 1–3 лет — 59,72% (43 из 72 детей), у детей 3–7 лет — 83,73% (36 из 43 детей) и у больных старше 7 лет — 75,86% (22 из 29 детей). Достоверных различий между группами выявлено не было.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что фекальный кальпротектин является достаточно информативным маркером воспаления при различных вариантах течения ААД, обусловленной *Cl. difficile*, у детей различного возраста. Помимо выявления самого факта развития воспалительного процесса при *Cl. difficile*-инфекции, количественное определение уровня кальпротектина позволяет, наряду с особенностями клинического течения заболевания, определить неинвазивным методом топик поражения кишечника. Показано, что наиболее высокое его содержание отмечается при гемоколитическом варианте ААД, этиологическим фактором которой является *Cl. difficile*.

Литература:

1. Захарова И.Н. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова // Учебное пособие для врачей. — М., 2011. — 46 с. [Zakharova I.N., Mazankova L.N. Antibiotic-associated diarrhea in children: the problem and the solution of (training manual for doctors). — M., 2011. — 46 p. (In Russ.)]
2. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in outpatient pediatric population / D. Turke et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — № 37. — P. 22–26.
3. Damrongmanee A., Ukarapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting // J. Med. Assoc. Thai. — 2007. — № 90. — P. 513–517.
4. Эпидемиология и клинические варианты *Clostridium difficile*-инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, Б. Юнес, С.Г. Горбунов,

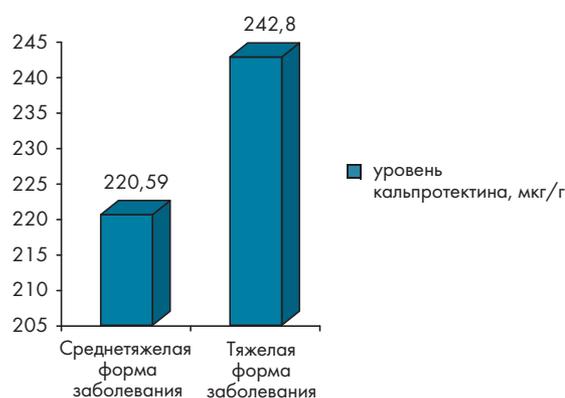


Рисунок 5. Уровень кальпротектина в зависимости от степени тяжести ААД, обусловленной *Cl. difficile*-инфекцией (достоверных различий нет)

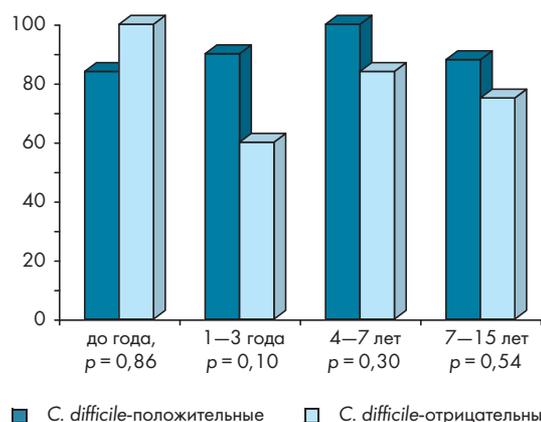


Рисунок 6. Уровень кальпротектина у детей с различной этиологией ААД в зависимости от возраста (достоверных различий нет)

И.С. Курохтина // Детские инфекции. — 2012. — № 3. — С. 39–42. [Epidemiology and clinical variants of *Clostridium difficile* — infection in children / L.N. Mazankova, B. Younes, S.G. Gorbunov, I.S. Kurokhtina // Children's Infections. — 2012. — № 3. — P. 39–42. (In Russ.)]

5. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2002. — № 1. — С. 24–27. [Malov V.A. Antibiotic-associated diarrhea // Clinical Microbiol. Antimicrob. Chemotherapy. — 2002. — № 1. — P. 24–27. (In Russ.)]
6. Josefsson S., Bunn S.K., Domellöf M. Faecal calprotectin in very low birth weight infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2007. — № 4. — P. 407–413.
7. Olafsdottir E., Aksnes L., Fluge G., Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children // Acta Paediatr. — 2002. — № 1. — P. 45–50.
8. Faecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease // U.L. Fagerberg et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2007. — № 4. — P. 414–420.
9. Expression of calprotectin in colon mucosa and fecal of patients with ulcerative colitis / Liu W.B., Lü Y.M., Jin Z., Yang X.L. // Beijing Da Xue Xue Bao. — 2005. — № 2. — P. 179–182.

10. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease / Costa F. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — № 8. — P. 2007—2014.
11. Faecal calprotectin in children with chronic gastrointestinal symptoms / Bremner A., Roked S., Robinson R., Phillips I. et al. // *Acta Paediatr.* — 2005. — № 12. — P. 1855—1858.
12. Faecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease / Bunn S.K., Bisset W.M., Main M.J., Golden B.E. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — № 1. — P. 14—22.
13. Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis / Carroll D., Corfield A., Spicer R., Cairns P. // *Lancet.* — 2003. — № 9354. — P. 310—311.
14. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract / Summerton C.B., Longlands M.G., Wiener K., Shreeve D.R. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — № 8. — P. 841—845.
15. Faecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation / Pezzilli R. et al. // *J. Gastroenterol.* — 2007. — № 9. — P. 754—760.
16. Евстигнеев И.В. Иммунологические методы исследования в диагностике заболеваний толстого кишечника // *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология.* — 2012. — № 1—2. — С. 22—32. [Yevstigneyev I.V. Immunological research methods in the diagnosis of diseases of the large intestine // *Clinical immunology, Allergology, Infectology.* — 2012. — № 1—2. — P. 22—32. (In Russ.)]
17. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice / Berni Canani R. et al. // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — № 36. — P. 263—271.

Клинико-иммунологическая характеристика оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. Н. СИМОВАНЬЯН

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

В течение 120 месяцев обследованы 98 детей, инфицированных ВИЧ парентеральным путем. В течение первых лет после заражения ВИЧ (Ме 23—35 месяцев) на фоне умеренного снижения количества CD4⁺-лимфоцитов (Ме 19—20%) развивались локализованные формы бактериальных инфекций (94,9%), инфекции простого герпеса (89,8%) и кандидоза (84,7%). В последующие годы (Ме 51—78 мес.) в условиях дальнейшего уменьшения уровня CD4⁺-лимфоцитов (Ме 9—13%) присоединились локализованные формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции (30,6%), пневмоцистоза (23,5%), опоясывающего герпеса (17,3%), криптоспоридиоза (8,2%) и туберкулеза (5,1%). В эти же сроки (Ме 66 месяцев) у 45,9% пациентов при значительном снижении количества CD4⁺-лимфоцитов (Ме 9,5%) развивались генерализованные формы оппортунистических инфекций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, оппортунистические инфекции

Clinical and Immunological Characteristics of Opportunistic Infections in Children with HIV Infection

V. B. Denisenko, E. N. Simovanyan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Within 120 months the authors examined 98 children infected with HIV by the parenteral route. During the first years after HIV infection (Ме 23—35 months) on the background of a moderate decline in the number of CD4⁺-lymphocytes (Ме 19—20%) localized forms of bacterial infections developed (94,9%), in particular: herpes simplex infection (89,8%) and candidiasis (84,7%). In subsequent years (Ме 51—78 months) localized forms of Epstein-Barr viral infection joined (30,6%), pneumocystosis (23,5%), herpes herpes (17,3%), cryptosporidiosis (8,2%) and tuberculosis (5,1%) in conditions of reducing level of CD4⁺-lymphocytes (Ме 9—13%). In the same period (Ме 66 months) in 45,9% of patients with a significant decrease in the number of CD4⁺-lymphocytes (Ме 9,5%) generalized forms of opportunistic infections developed.

Key words: HIV infection, children, opportunistic infections

Контактная информация: Денисенко Валентин Борисович — к.м.н., асс. каф. детских инфекционных болезней РГМУ, Ростов-на-Дону; 8(863) 232-73-58; dvalentinb@gmail.com

УДК 616.98:578.828

В последние годы в нашей стране наблюдается быстрый рост числа детей с ВИЧ-инфекцией, заразившихся вертикальным путем [1]. Вместе с тем, у детей старшего возраста и подростков, употребляющих наркотики, особую актуальность приобрел парентеральный путь передачи вируса [1, 2]. Неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции у пациентов детского возраста, быстрый переход в СПИД с развитием летального исхода диктуют необходимость своевременной диагностики заболевания, основанной на комплексном учете данных эпидемиологического анамнеза, кли-

нической симптоматики, результатов лабораторного обследования [3, 4]. Не менее важное значение для предотвращения неблагоприятного исхода заболевания имеет назначение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) с учетом клинико-лабораторных показателей у больного [5].

Известно, что наиболее частыми и тяжелыми клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции служат оппортунистические инфекции (ОИ) [6, 7]. Их клиническая манифестация связана с прогрессирующей иммуносупрессией, о чем

свидетельствует снижение в крови числа основных клеток-мишеней вируса — Т-хелперов (CD4⁺-лимфоцитов) [6—8]. Присоединение ОИ характерно для перехода ВИЧ-инфекции из латентной стадии 3 в стадию вторичных заболеваний 4 [6]. Последняя протекает в виде трех последовательно сменяющих друг друга фаз [11]. В фазе 4А происходит присоединение локализованных ОИ без поражения внутренних органов. В фазе 4Б ОИ сохраняют локализованный характер, однако возникает стойкая патология внутренних органов, в том числе за счет инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), туберкулеза, опоясывающего герпеса. В фазе 4В (СПИД) происходит генерализация ОИ, развитие пневмоцистоза легких, криптоспоридиоза кишечника.

Следует отметить, что у взрослых больных прослеживается четкая зависимость между уровнем CD4⁺-лимфоцитов и спектром ОИ [7, 8]. У детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, не всегда имеет место соответствие между уровнем иммуносупрессии и спектром ОИ [3—5]. Что касается пациентов детского возраста, заразившихся парентеральным путем, то у данной категории больных клинико-иммунологические особенности ОИ остаются практически неизученными. Исследование этиологической структуры, характера течения ОИ в динамике ВИЧ-инфекции с учетом стадии заболевания и степени иммуносупрессии будут способствовать совершенствованию диагностики, позволят своевременно назначать ВААРТ с учетом клинических и иммунологических показаний, проводить профилактические мероприятия.

Цель работы — охарактеризовать клинико-иммунологические особенности ОИ у детей, инфицированных ВИЧ парентеральным путем.

Материалы и методы исследования

Обследованы 98 детей с ВИЧ-инфекцией, заразившихся ВИЧ парентеральным путем в нозокомиальных очагах. Проведенное эпидемиологическое расследование внутрибольничных вспышек ВИЧ-инфекции позволило установить время инфицирования ВИЧ [9]. Исследование начинали через 12 месяцев после установления диагноза ВИЧ-инфекции. Наблюдение завершали при наступлении летального исхода (41 человек; 41,9%) или при истечении 120 мес. после начала наблюдения (57 больных; 58,1%). В дальнейшем выжившим пациентам назначали ВААРТ, которая существенным образом модифицировала естественное течение заболевания [10]. Диагностику стадий ВИЧ-инфекции осуществляли согласно классификации В. И. Покровского (2001) [11].

Возрастной состав пациентов на момент начала исследования был следующим: в возрасте от 1 до 3 лет — 43 ребенка (43,8%), от 3 до 7 лет — 37 (37,8%), старше 7 лет — 18 больных (18,4%). При первичном обследовании латентная стадия 3 диагностирована у 59,2% детей, стадия вторичных заболеваний 4А — у 24,4%, 4Б — у 11,2%, 4В — у 3%, терминальная стадия 5 — у 2% больных. В течение последующих 120 месяцев у всех пациентов имело место прогрессирование ВИЧ-инфекции. К моменту окончания исследования стадия вторичных заболеваний 4А диагностирована у 13,2% детей, 4Б — у 40,8%, 4В — у 4,1% боль-

ных. У 41,9% пациентов развилась терминальная стадия 5, и эти дети погибли. Всего в стадии вторичных заболеваний 4А обследованы 82 ребенка, в стадии 4Б — 80, в стадии 4В — 45, в терминальной стадии 5 — 41 человек.

Протокол исследования включал изучение жалоб, анамнеза заболевания, жизни, клинический осмотр, параклиническое обследование (общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови), определение количества CD4⁺-лимфоцитов в крови, лабораторных маркеров ОИ с частотой 1 раз в 3 месяца, по показаниям — чаще. Бактериологическое и микологическое исследование биологических материалов проводили по стандартным методикам. Для диагностики криптоспоридиоза и пневмоцистоза использовали микроскопию кала и мокроты соответственно. Исследовали мочу и слюну на наличие клеток-цитомегалов. В крови методом иммуноферментного анализа определяли антитела классов IgM и IgG к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусам, токсоплазмам, IgM к VCA-, IgG к EA-, IgG к EBNA-антигенам ВЭБ с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия). По показаниям проводили инструментальное обследование — рентгенографию органов грудной клетки, черепа и придаточных пазух, компьютерную, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца, электрокардиографию. У умерших больных исследовали биопсийный материал.

Количество CD4⁺-лимфоцитов в крови изучали в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием мышиных моноклональных антител производства «Сорбент» (Россия). Учет полученных результатов проводили на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Согласно рекомендациям Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом для детей, оценивали относительное содержание CD4⁺-лимфоцитов [6]. При определении уровня Т-хелперов, при котором развивалась определенная форма ОИ, учитывали результат исследования за 3 месяца до наступления события. Оценку степени иммуносупрессии осуществляли по критериям Центра по контролю за заболеваниями США (1994) [12]. Умеренную иммуносупрессию диагностировали при количестве CD4⁺-лимфоцитов от 15 до 24%, глубокую иммуносупрессию — при менее 15%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы «R» (версия 12.11.1). Соответствие вариационных рядов абсолютных показателей нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро-Уилка. В связи с тем, что не все ряды абсолютных показателей соответствовали нормальному распределению, для их характеристики вычисляли медиану (Me), 25- и 75-квартили (интерквартильный интервал — ИКИ). Достоверность различий абсолютных показателей оценивали по критерию Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Динамическое наблюдение за больными показало, что медиана срока развития стадии вторичных заболеваний 4А составила 33 мес. (ИКИ 28—38 мес.) после инфицирования ВИЧ, стадии 4Б — 58 мес. (ИКИ 51—65 мес.),

Таблица 1. Степень иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом стадии заболевания

Степень иммуносупрессии	Стадии							
	4А, n = 82		4Б, n = 80		4В, n = 45		5, n = 41	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Умеренная иммуносупрессия	76	92,7	56	70	3	6,7	—	—
Глубокая иммуносупрессия	6	7,3	24	30	42	93,3	41	100

стадии 4В — 66 мес. (ИКИ 58—90 мес.), терминальной стадии 5 — 88 мес. (ИКИ 78—98 мес.).

В динамике ВИЧ-инфекции наблюдалось прогрессирование нарушений в иммунной системе. Так, если в стадии вторичных заболеваний 4А у подавляющего большинства детей имела место умеренная иммуносупрессия, то при переходе в стадию 4Б у трети пациентов количество CD4⁺-лимфоцитов было ниже 15% (табл. 1). Практически у всех пациентов в стадии вторичных заболеваний 4В и у 100% больных в терминальной стадии 5 выявлена глубокая иммуносупрессия. Отмечалось достоверное снижение количества Т-хелперов с Me 20% (ИКИ 19—21%) в стадии вторичных заболеваний 4А до Me 17% (ИКИ 16—18%) — в стадии 4Б, до Me 9% (ИКИ 8—10%) — в стадии 4В, до Me 7% (ИКИ 6—8%) — в терминальной стадии 5 ($P < 0,05$). Медиана срока развития умеренной иммуносупрессии составила 28 мес. (ИКИ 24,5—30,5 мес.), глубокой иммуносупрессии — 78 мес. (ИКИ 71—85 мес.).

Проспективное наблюдение в течение 120 мес. показало, что локализованные ОИ развились у 100% пациентов, генерализованные ОИ — у 45,9% больных. Выявлена зависимость этиологической структуры, характера течения ОИ от стадии заболевания и выраженности иммуносупрессии.

Стадия вторичных заболеваний 4А характеризовалась присоединением локализованных ОИ, вызванных бактериями, вирусом простого герпеса и кандидами (табл. 2). Бактериальные инфекции, инфекция простого герпеса (ИПГ) и кандидоз диагностированы у подавляющего боль-

шинства больных — у 94,9%, 89,8% и 84,7% соответственно. Они клинически манифестировали через 23 мес. (ИКИ 12—33 мес.), 33,5 мес. (ИКИ 21,5—62 мес.) и 35 мес. (ИКИ (19—72) после заражения ВИЧ соответственно. Наиболее частыми формами бактериальных инфекций (93 больных) являлись пневмонии (60,2%), инфекции кожи и подкожной клетчатки (55,9%), отиты (46,2%), синуситы (35,5%), более редкими — лимфадениты (9,7%) и остеомиелиты (9,7%). К клиническим проявлениям ИПГ (88 пациентов) относились кожно-слизистая форма (75%), гингивостоматит (55,7%) и генитальный герпес (2,3%). Кандидозная инфекция (83 ребенка) протекала в виде орофарингеального кандидоза (67,5%), ангулярного хейлита (18,1%), кандидоза кожи и ее придатков (18,1%), пищевода (8,4%), вульвовагинита (2,4%). Уровень CD4⁺-лимфоцитов, при котором присоединялись бактериальные инфекции, составлял 20% (ИКИ 18—22%), ИПГ — 19% (17—21%), кандидоз — 19% (16—21%).

В стадии вторичных заболеваний 4Б ОИ сохраняли локализованный характер, однако происходило расширение их этиологического спектра за счет присоединения туберкулеза (5,1%), ВЭБ-инфекции (30,6%) и опоясывающего герпеса (17,3%), которые диагностированы через 54,5 мес. (ИКИ 21—90 мес.), 67,5 мес. (ИКИ 53—90 мес.) и 78 мес. (ИКИ 54—99 мес.) после инфицирования ВИЧ соответственно. Туберкулез легких диагностирован у 5 больных, в том числе очагово-инфильтративная форма — у 3, диссеминированная форма — у 1, туберкулез внутригрудных

Таблица 2. Частота, сроки и количество CD4⁺-лимфоцитов на момент присоединения оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией

Оппортунистические инфекции	Частота (n = 98)		Сроки присоединения (мес.), Me (ИКИ)	Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов (%), Me (ИКИ)
	n	%		
Локализованные ОИ, в т. ч.	98	100	23 (12—33)	20 (18—22)
Бактериальные инфекции	93	94,9	23 (13—36,5)	20 (18—22)
ИПГ	88	89,8	33,5 (21,5—62)	19 (17—21)
Кандидоз	83	84,7	35 (19—72)	19 (16—21)
Туберкулез	5	5,1	54,5 (21—90)	13 (11—15)
ВЭБ-инфекция	30	30,6	67,5 (53—90)	12 (11—14)
Опоясывающий герпес	17	17,3	78 (54—99)	11 (10,5—13)
Криптоспоридиоз	8	8,2	51 (43—102)	10 (6—11)
Пневмоцистоз	23	23,5	67 (53—99)	9 (4—11)
Генерализованные ОИ	45	45,9	66 (46—97)	9,5 (4—11)

лимфоузлов — у 1 ребенка. Клиническими формами ВЭБ-инфекции (30 больных) являлись хронический инфекционный мононуклеоз (63,3%), лимфоидный интерстициальный пневмонит (20%) и волосистая лейкоплакия (16,7%). Опоясывающий герпес (17 больных) характеризовался рецидивирующим течением и поражением новых сегментов кожи. Туберкулез развился при уровне CD4⁺-лимфоцитов 13% (ИКИ 11–15%), ВЭБ-инфекция — 12% (ИКИ 11–14%), опоясывающий герпес — 11% (ИКИ 10,5–13%).

У больных в стадии вторичных заболеваний 4В отмечалось присоединение криптоспоридиоза (8%), пневмоцистоза легких (23,5%) и генерализация ОИ (45,9%). Криптоспоридиоз кишечника диагностирован через 51 мес. (ИКИ 43–102 мес.), пневмоцистная пневмония — через 67 мес. (ИКИ 53–99 мес.), генерализованные формы ОИ — через 66 мес. (ИКИ 46–97 мес.) после инфицирования ВИЧ. Криптоспоридиоз кишечника развился при уровне CD4⁺-лимфоцитов 10% (ИКИ 6–11%). Заболевание протекало в форме тяжелой диареи осмотического характера, сопровождавшейся развитием токсико-эксикоза. Пневмоцистная пневмония сопровождалась тяжелой дыхательной недостаточностью и у всех детей служила причиной летального исхода. Заболевание диагностировано у больных с уровнем CD4⁺-лимфоцитов 9% (ИКИ 4–11%).

Генерализованные ОИ развились у почти половины пациентов (45,9%) при уровне CD4⁺-лимфоцитов 9,5% (ИКИ 4–11%). Наиболее частой формой генерализованных ОИ являлся бактериальный сепсис, который был диагностирован у 17 детей и сопровождался формированием множественных очагов в различных органах. У 5 больных сепсисом из крови выделен один возбудитель, у 12 пациентов — ассоциация двух и более возбудителей. В этиологической структуре преобладали эпидермальный и золотистый стафилококки (у 8 и 7 человек соответственно). Реже встречались сальмонеллы (у 4 больных), протей (у 4), стрептококки (у 3), эшерихии (у 3) и цитробактеры (у 3 детей). К более редким генерализованным бактериальным инфекциям относились внелегочный туберкулез и атипичный микобактериоз. Внелегочный туберкулез развился у одного больного и сопровождался поражением лимфоузлов, печени, оболочек и вещества головного мозга, почек, костей. Еще у одного пациента диагностирован атипичный микобактериоз, проявлениями которого служили пневмония, гепатит, нефрит, кардит.

Второе место в этиологической структуре генерализованных ОИ занимали вирусные инфекции. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) развилась у 11 детей. У этих больных происходило формирование полиорганной патологии — сиалоаденита, энцефалита, пневмонии, гепатита, эзофагита, энтероколита, кардита, нефрита, эпинефрита, хориоретинита. У 5 пациентов диагностирована генерализованная форма ИПГ с поражением кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы, склеры, головного мозга, легких. У одного ребенка отмечалась генерализация инфекции, вызванной вирусом варицелла-зостер (ВВЗ), при которой выявлено вовлечение в патологический процесс кожи, слизистых оболочек, головного мозга, легких и печени.

Третье место по частоте генерализованных ОИ занимали микозы. Инвазивный кандидоз развился у 6 больных с поражением кожи, ротовой полости, пищевода, кишечника, легких, печени, желчного пузыря и головного мозга. У двух пациентов диагностирована генерализованная форма криптококкоза с формированием менингоэнцефалита, пневмонии и энтероколита, у одного ребенка — генерализованная форма пневмоцистоза с поражением легких, печени и желчного пузыря.

Что касается протозойных инвазий, то у четырех детей развилась генерализованная форма токсоплазмоза — менингоэнцефалит, пневмония, гепатит, энтероколит, нефрит, тимит, сплениит, лимфаденит.

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили неуклонное углубление нарушений в иммунной системе в динамике ВИЧ-инфекции, что приводило к изменению этиологической структуры и характера течения ОИ (рис. 1). Развитие умеренной иммуносупрессии (Me CD4⁺-лимфоцитов 19–20%) служило причиной перехода ВИЧ-инфекции из латентной стадии 3 в стадию вторичных заболеваний 4А, для которой характерно развитие локализованных ОИ без поражения внутренних органов. В сроки 23–35 мес. после инфицирования ВИЧ происходило присоединение локализованных форм бактериальных инфекций (патологии кожи, подкожной клетчатки, ЛОР-органов), ИПГ (кожно-слизистой формы, гингивостоматита, генитального герпеса), кандидоза (молочницы, ангулярного хейлита, кандидоза кожи и ее придатков, вульвовагинита).

В дальнейшем ВИЧ-инфекция переходила в стадию 4Б. Причем, можно выделить два варианта течения заболевания. Более, чем у половины детей на фоне постепенного прогрессирования от умеренной к глубокой иммуносупрессии длительно ОИ сохраняли локализованный характер, однако сопровождалось поражением внутренних органов. В сроки 54,5–78 мес. после инфицирования ВИЧ на фоне снижения числа CD4⁺-лимфоцитов до 11–13% происходило присоединение туберкулеза, ВЭБ-инфекции и опоясывающего герпеса.

У почти половины больных имело место быстрое развитие глубокой иммуносупрессии, в результате чего ВИЧ-инфекция переходила в стадию 4В (СПИД). В сроки 51–67 мес. после

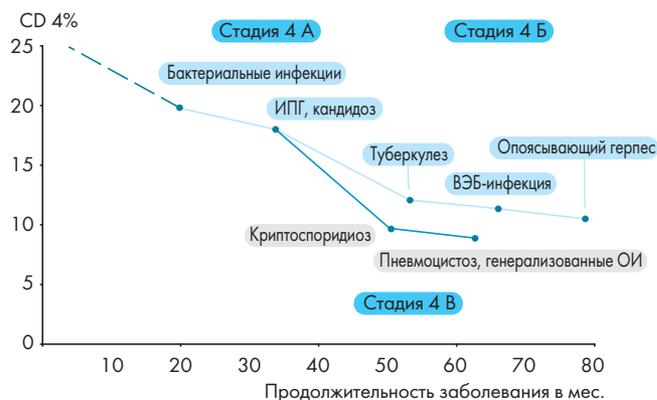


Рисунок 1. Динамика оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом уровня CD4⁺-лимфоцитов

инфицирования ВИЧ на фоне значительного снижения числа CD4⁺-лимфоцитов (Me 9—10%) происходило присоединение криптоспориоза кишечника, пневмоцистоза легких и развитие генерализованных форм ОИ, что являлось причиной формирования тяжелой полиорганной недостаточности и летального исхода.

Указанные закономерности этиологической структуры, характера течения ОИ с учетом степени иммуносупрессии и стадии ВИЧ-инфекции необходимо учитывать при планировании клинико-лабораторного обследования, определении показаний для назначения высокоактивной антиретровирусной терапии, проведении профилактических мероприятий у детей с ВИЧ-инфекцией.

Выводы

1. В течение первых лет после инфицирования ВИЧ в результате развития умеренной иммуносупрессии (Me CD4⁺-лимфоцитов 19—20%) ВИЧ-инфекция переходит в стадию вторичных заболеваний 4А — присоединяются локализованные формы бактериальных инфекций, ИППГ и кандидоза.

2. В последующем в условиях постепенного перехода от умеренной к глубокой иммуносупрессии (Me CD4⁺-лимфоцитов 11—13%) у более половины пациентов развиваются характерные для стадии вторичных заболеваний 4Б локализованные ОИ — туберкулез, ВЭБ-инфекция и опоясывающий герпес.

3. У менее половины пациентов с быстрым формированием глубокой иммуносупрессии (Me CD4⁺-лимфоцитов 9—10%) в эти же сроки ВИЧ-инфекция переходит в стадию вторичных заболеваний 4В (СПИД), которая характеризуется развитием криптоспориоза, пневмоцистоза и генерализованных ОИ.

4. Выявленные клинико-иммунологические особенности ОИ необходимо учитывать при планировании лечеб-

но-диагностических и профилактических мероприятий у детей с ВИЧ-инфекцией.

Литература:

1. Садовникова В.Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 14—20.
2. Течение ВИЧ-инфекции у детей и подростков / В.Ф. Балакин и др. // Мат. V Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». — М., 2006. — С. 28.
3. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.
4. Textbook of pediatric HIV care / S. Zeichner et al. — Cambridge, 2005. — 784 p.
5. Афонина Л.Ю. Антиретровирусная терапия у детей с ВИЧ-инфекцией / Л.Ю. Афонина, Ю.А. Фомин, Е.Е. Воронин. — М., 2009. — 57 с.
6. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский и др. — М.: Геотар-Медицина, 2004. — 496 с.
7. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009—2010 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 490 с.
8. Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
9. Влияние случаев ВИЧ-инфекции, связанных с нозокомиальными очагами, на дальнейшее развитие эпидемического процесса / С.Р. Саухат и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 4. — С. 16—20.
10. 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.
11. Покровский В.И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 1. — С. 7—10.
12. Center of disease control and prevention. 1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age // MMWR. — 1994. — № 43. — P. 1—10.

Особенности течения пневмококковых пневмоний у детей

Т. А. ДАМИНОВ, Л. Н. ТУЙЧИЕВ, Н. У. ТАДЖИЕВА, Д. Ф. РАИМКУЛОВА

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Проведен анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных, характеризующих основные клинические симптомы заболевания, гемограммы, рентгенограммы органов грудной клетки у 147 детей с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии в возрасте от 6 мес. до 14 лет, госпитализированных в детское пульмонологическое отделение клиники Ташкентской медицинской академии и городской клинической детской больницы № 1 г. Ташкента. Анализ показал, что характерным является преобладание долевой (или лобарной) пневмонии, с частым правосторонним поражением легких и в редких случаях присоединением бактериальной деструкции легких и гнойного плеврита, который протекал с особой тяжестью. Иммунохроматографический тест BinaxNOW и реакция латекс-агглютинации позволяет идентифицировать пневмококковую этиологию пневмонии на ранних этапах болезни. Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе значительно снижает результативность различных методов исследования у госпитализированных пациентов, что делает целесообразным более широкое использование методов диагностики на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмония, реакция латекс-агглютинации, иммунохроматографический тест, дети

Peculiarities of the pneumococcal pneumoniae in children

T. A. Daminov, L. N. Tuychiev, N. U. Tadjieva, D. F. Raimkulova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

147 children with community-acquired pneumococcal pneumonia aged from 6 months to 14 years old were hospitalized in Children's Lung Disease Department of the Clinic of Tashkent Medical Academy and in City Clinical Children's Hospital of Tashkent. The analysis of their anamnesis, clinical and laboratory data, which characterized the main clinical symptoms of the disease, blood picture, chest X-ray at has been performed. The analysis showed the prevalence of lobar pneumonia with frequent right-hand lesion of lungs and in rare cases it was accompanied by bacterial destruction of lungs and purulent pleurisy which proceeded with complications. The Immunochromatography BinaxNOW test and latex agglutination test allow to identify a pneumococcal etiology of pneumonia at early stages of the illness. Antibacterial therapy at a pre-hospital stage reduces efficiency of various diagnostic methods in the hospitalized patients, which makes it more rational to use of the method at a pre-hospital stage at a wider scale.

Key words: pneumococcal infection, pneumonia, latex agglutination test, immunochromatographic test, children

Контактная информация: Туйчиев Лазиз Нодирович — д. м. н., проф. каф. инфекционных болезней и педиатрии Ташкентской медицинской академии; (99898)300-99-32; l_tuychiev@mail.ru

УДК 616.24

Внебольничная пневмония является одним из распространенных заболеваний органов дыхания и остается в числе лидирующих причин смертности от инфекционных заболеваний во всем мире. Так, по данным ВОЗ, летальность детей первых 5 лет жизни, обусловленная пневмонией составляет до 25% [1, 2]. В последние 20 лет в зарубежных публикациях прослеживаются данные о преобладании пневмококковой этиологии при внебольничных пневмониях, изучен характерный для умеренного пояса его серотипный пейзаж, а также связь с различными клиническими формами заболевания. Так, Кузнецова Т. А. (1992 г.) в своей работе отмечает, что в условиях жаркого климата Средней Азии преобладающим остается мнение о распространенности стафилококка как основного этиологического фактора пневмонии, что осложняет разработку адекватных лечебных комплексов, тогда как в 60% случаях этиологическим фактором наиболее тяжелых форм острой пневмонии у детей в Узбекистане является пневмококк [4]. К сожалению, в ежедневной практике этиология пневмонии часто остается не установленной, что затрудняет проведение этиотропной терапии и обуславливает неблагоприятные исходы заболевания. По литературным данным [2, 3], более 60% случаев назначение стартовой терапии при острых пневмониях бывает неэффективным, что приводит к развитию затяжного течения пневмоний и частым осложнениям, таким как ателектаз и плеврит. Гиподиагностика острой пневмококковой пневмонии связана с низким уровнем бактериологических и серологических исследований или с их проведением на фоне начавшейся антибиоткотерапии, при этом пневмококк из доступных для исследования секретов исчезает, а возможность высева условно-патогенной флоры существенно возрастает [4]. 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 использо-

ваны рутинно, в силу высокого риска присоединения различных осложнений [5, 6]. В связи с этим на сегодняшний день знание о выраженности специфических клинических проявлений пневмонии и изучение этиологии пневмоний с помощью современных методов диагностики представляется весьма актуальным.

Целью нашего исследования явилось изучение клинических аспектов внебольничных пневмоний, пневмококковой этиологии у детей на современном этапе.

Материалы и методы исследования

С января 2012 г. по март 2013 г. обследовано 265 больных с внебольничной пневмонией в возрасте от 6 мес. до 14 лет, госпитализированных в детское пульмонологическое отделение клиники Ташкентской медицинской академии и городской клинической детской больницы № 1 г. Ташкента по поводу внебольничной острой пневмонии. Анализировались анамнестические данные, клинические и лабораторные показатели, характеризующие основные клинические симптомы заболевания, гемограммы, рентгенограммы органов грудной клетки. С целью определения пневмококковой этиологии пневмонии проводили иммунохроматографический тест на наличие пневмококкового растворимого антигена в моче (BinaxNOW — Streptococcus pneumoniae Test), чувствительность теста 70–90% и специфичность 80–100%. BinaxNOW тест определяет полисахарид С на стенке клетки-антигена, 4-х наиболее распространенных серогрупп (6, 14, 19 и 23) [7]. Тест проводили больным в первый день госпитализации, которые не принимали антибактериальные препараты или получали антибиотики не более 2-х доз. Для реакции латекс-агглютинации (РЛА) (Pastorex meningitis, Bio-Rad, Франция) использовали сыворотку больных с целью идентификации растворимого антигена *S. pneumoniae* (чувствительность 90–100%, специфичность 100%) [6].

Также всем больным проводили бактериологический посев носоглоточной слизи на наличие *S. pneumoniae*. После забора материала проводился посев площадкой на чашки Петри с 5% кровавым колумбийским и шоколадным агаром. Идентификацию микробов проводили на основании морфологии колоний, результатов окраски по Грамму, чувствительности к оптохину и пробирочного теста лизиса в присутствии 10% дезоксихолата натрия. Определение чувствительности выделенных возбудителей методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона проводилось к следующим препаратам: пенициллину, амоксициллину, ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму,

Таблица 1. Возрастная характеристика детей с пневмококковой пневмонией

		Возраст							
до 1 года		1—3 года		3—7 лет		7—14 лет		Всего	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
34	23,2	63	42,8	35	23,8	15	10,2	147	100

цефтриаксону, цефоперазону, цефипиму, цефазолину, азитромицину, хлорамфениколу, ванкомицину, эритромицину, сульфаметаксозолу, ципрофлоксацину. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи методов описательной статистики с использованием программ «Microsoft Excel», выполненных на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение

Из 265 больных с внебольничной пневмонией пневмококковая этиология идентифицирована у 147 детей, что составило 55,4% случаев. Количество больных мальчиков (78/53%) превышало количество девочек (69/47%), но достоверной разницы ($p > 0,05$) между больными по половой принадлежности мы не обнаружили.

Возрастная характеристика детей с пневмококковой пневмонией показала, что чаще заболеваемость отмечалась в возрасте от 1 года до 3 лет (42,8%), что совпадает с началом посещения ребенком детского дошкольного учреждения (табл. 1).

Количество детей, посещающих детские сады и школы составило 72 (63,7%).

Особое значение в развитии пневмококковой пневмонии имел преморбидный фон больных, так 92 (62,6%) больных относились к группе часто болеющих детей и за год переносили 4 и более 4 заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Анализ сопутствующей патологии показал: перинатальное поражение ЦНС имели 2 детей (5,8%) в возрасте до года, атопические заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальную астму) — 23 ребенка (15,6%), анемия у 96 (65,3%), хронический тонзиллит у 12 (8,2%), гиперплазия вилочковой железы у 11 (7,4%) детей младшего возраста, рахит зарегистрирован у 14 детей в возрасте до года (9,5%), белково-энергетическую недостаточность имели 7 (4,7%) детей в возрасте до года.

Средний срок обращения пациентов к педиатру от момента появления первых признаков заболевания респираторного тракта составил $5,6 \pm 4,8$ дней, средний срок госпитализации в стационар — $6,3 \pm 5,6$ дней от начала заболевания респираторной инфекцией.

Диагноз пневмонии основывался на общепринятых критериях: синдром токсикоза, дыхательная недостаточность, локальные физикальные данные, инфильтративные изменения на рентгенограмме. Признаки инфекционного токсикоза имелись у 124 (84,3%) детей и характеризовались повышением температуры тела до высоких цифр (более $40,0^\circ\text{C}$) у 16 детей (12,9%), до фебрильных ($38,0$ — $39,9^\circ\text{C}$) — 82 (66,2%), до субфебрильных ($37,1$ — $37,9^\circ\text{C}$) — у 36 (29,1%), у 13 (15,8%) лихорадка в момент госпитализации не отмечалась. Средняя длительность лихорадочного периода составила $5,6 \pm 3,7$ дней.

У всех детей с пневмококковой пневмонией отмечены жалобы на вялость, слабость, сонливость, адинамию, нарушение аппетита, капризность.

Токсико-гипоксические проявления со стороны центральной нервной системы зарегистрированы у 5 детей (3,4%) в возрасте до 3 лет, при этом все пациенты данной группы имели признаки перинатального поражения ЦНС в форме различных неврологических синдромов.

Признаки дыхательной недостаточности зарегистрированы у 76 детей (51,7%). Сочетание одышки с периоральным цианозом отмечено у 47 (31,9%) пациентов в возрасте до 3 лет, то есть у 61,8% всех больных с проявлениями синдрома ДН. Продолжительность симптома одышки была от 1 до 10 дней, средний срок ее продолжительности составил $1,3 \pm 2,8$ дней.

Симптом кашля отмечался у 142 (96,6%) детей, средняя продолжительность периода кашля колебалась в пределах $17,2 \pm 2,5$ дней. В начале болезни малопродуктивный кашель был у 63 детей (44,3%), а у 79 детей (55,7%) отмечался сухой кашель. В период разрешения процесса характер кашля стал влажным продуктивным, порой с отделением гнойной мокроты.

Локальные физикальные изменения зарегистрированы у 128 детей (87,0%). При этом притупление перкуторного звука над очагом поражения отмечено у 92 детей (62,5%). Изменение характера дыхания над очагом поражения в виде ослабления имели 36 ребенка (58,5%), жесткое дыхание зарегистрировано у 36 детей (24,4%). Локальные влажные хрипы и крепитация выявлены у 93 детей (63,2%).

У 126 детей (85,7%) пневмония развилась на фоне (или как осложнение) острой респираторной вирусной инфекции. Сочетание пневмонии и бронхообструктивного синдрома отмечено у 18 детей (12,2%).

По объему поражения легочной ткани, превалировали пациенты с долевым (лобарным) процессом (68/46,2%), очаговые процессы отмечены в 27 случаях наблюдений (18,3%), в данной группе находились преимущественно пациенты до трех лет; сегментарные процессы — 52 случая наблюдений (35,3%).

По локализации долевого поражения верхняя доля справа была вовлечена в воспалительный процесс у 11 детей (16,1% всех случаев долевого процесса), верхняя доля слева у 6 детей (8,8%), средняя доля — в 13 случаях наблюдений (19,1%), нижняя доля справа у 22 (32,4%), нижняя доля слева у 16 детей (23,6%).

Среди обследованных детей среднетяжелая форма отмечалась у 69 больных (46,9%), тяжелая у 78 детей (53,1%). Тяжесть была обусловлена различными токсическими проявлениями (кардиореспираторный, гипертермический, абдоминальный синдромы). У 42-х (28,6%) детей отмечалась неосложненная форма острой пневмонии и у 105 (71,4%) больных осложненная форма острой пневмо-

нии. Осложнения характеризовались проявлениями дыхательной недостаточности I или II степени, токсикозом I или II степени и у одной больной диагностирована бактериальная деструкция легких, плеврит.

В разгар болезни гипохромную анемию имели 96 детей (65,3%), в том числе тяжелая степень зарегистрирована у одного больного, среднетяжелая у 32 (33,4% всех детей с анемией), легкая степень у 63 детей (65,6% всех детей с анемией). Лейкоцитоз отмечен у 52 детей (35,3%), гиперлейкоцитоз зарегистрирован у одного больного с плевритом, при этом отмечено наличие токсической зернистости. Лейкопения зарегистрирована у 24 детей (16,3%), среднее количество лейкоцитов у них составило $3,10 \times 10^9/\text{л}$. Нейтрофилез зарегистрирован у 48 детей (32,6%), нейтропения — у 8 (5,4%). Сдвиг формулы влево выявлен у 51 (34,7%). Относительный лимфоцитоз имел место у 24 детей (16,3%), относительная лимфопения была установлена у 39 детей (26,5%). Эозинофилия (более 5%) наблюдалась у 9 детей (6,1%) с отягощенным аллергическим анамнезом.

Повышение СОЭ (более 12 мм/ч) в первые дни госпитализации отмечались у 24 детей (16,3%).

Структура микрофлоры носоглотки у детей с пневмококковой пневмонией представлена на рисунке 1.

Бактериологическое исследование носоглоточной слизи позволило идентифицировать у 96 детей (65,3%) следующую микробную флору: у 32 (33,36%) больных выделены *S. pneumoniae*, у 12 (12,5%) *Staph. aureus*, у 18 (18,7%) *S. aeruginosa*, у 21 (21,8%) *Klebsiella pneumoniae*, у 6 (6,2%) *Candida albicans*, у 7 (7,3%) *Staph. haemolyticus*.

Как видно на рисунке, чаще всего (33,3%) у детей с пневмококковой пневмонией из носоглоточной слизи был выделен *S. pneumoniae*, причем большинство из этих детей были из организованных групп и многодетных семей.

Средняя длительность госпитализации составила $10 \pm 5,9$ суток, из них 2 ± 1 в отделении интенсивной терапии. За период лечения пациентам назначалось от 1 до 3-х антибактериальных препаратов, средняя длительность антибактериальной терапии составила $7,3 \pm 4$ дней.

Ниже приводим наше клиническое наблюдение больной 13 лет, с диагнозом: Пневмония, внебольничная, тяжелая форма, пневмококковой этиологии. Осложнения: Бактериальная деструкция легких справа, легочно-плевральная форма. Гидроторакс. ДН II ст. ССН II ст.

Больная была госпитализирована в детское хирургическое отделение, где сделана пункция и дренирование правой плевральной полости. При пункции под давлением в объеме 1000 мл выделено гнойное отделяемое. При микроскопии гнойного отделяемого выявлены диплококки в виде ланцетов. При бактериологическом исследовании гнойного материала выделен *Streptococcus pneumoniae*, высокочувствительный к цефипиму, цефтриаксону, ванкомицину.

При осмотре больной состояние было тяжелое. Гипертермия до 39°C , вялая, адинамичная, выраженные проявления интоксикации. Кашель сухой, малопродуктивный, при кашле отмечается боль справа. В легких дыхание проводится с обеих сторон, справа в нижнем отделе ослаблено. Одышка до 40 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 130 в мин. При объективном осмотре выявлен землистый оттенок кожи, отставание поврежденной половины грудной клетки в акте дыхания. На рентгенограмме

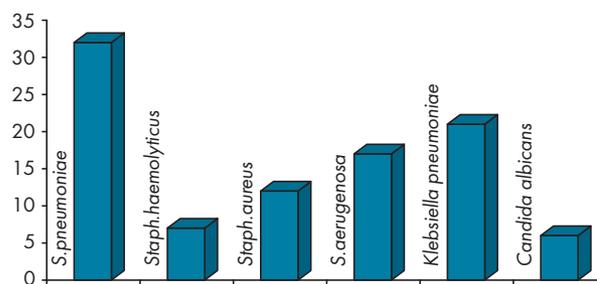


Рисунок 1. Структура микрофлоры носоглотки у детей с пневмококковой пневмонией (n = 96)



Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с пневмококковой плевропневмонией справа (справа легкое понижено в прозрачности за счет гомогенной инфильтрации нижней доли, синусы затемнены, корень инфильтрирован)

органов грудной клетки при поступлении отмечалось затемнение в пределах нижней доли правого легкого (рис. 2).

Больной проводилась интенсивная антибактериальная (цефтриаксон, амикацин), инфузионная, посиндромная терапия.

В течение последующих 5 дней сохранялась высокая лихорадка. Повторная рентгенограмма и компьютерная томография органов грудной клетки показали: Правосторонний лобит. Гидроторакс справа. В показателях гемограммы отмечались выраженные воспалительные изменения: лейкоцитоз до $22,1 \times 10^9/\text{л}$ сегментоядерный сдвиг лейкоформулы (сегментоядерные нейтрофилы 87%), СОЭ 32 мм/час, значительное повышение уровня С-реактивного белка. Антибактериальная терапия была заменена на цефалоспорины IV поколения (цефепим/тазобактам).

На 14-й день госпитализации состояние больной улучшилось, нормализовалась температура тела. Контрольная рентгенограмма органов грудной клетки показала: пневмония в стадии разрешения, незначительные плевральные наложения справа. Лабораторные показатели начали улучшаться: лейкоцитоз снизился до $13,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 20 мм/ч.

Больной проведен курс массажа, физиотерапевтических процедур. В удовлетворительном состоянии, на 24-й день госпитализации, больная выписана домой под наблюдением врача поликлиники.

Таким образом, несмотря на наличие достаточного выбора современных антибактериальных средств против пневмококковой инфекции, и в наши дни приходится сталкиваться с такими осложнениями острой пневмонии, как

бактериальная деструкция легких, этиологическим фактором которого явился пневмококк.

Выводы

1. Внебольничная пневмония пневмококковой этиологии идентифицирована у 55,4% детей на момент обследования. Чаще пневмококковая пневмония встречалась у детей в дошкольном и школьном возрасте, из организованных коллективов (детские сады, школы) и многодетных семей.

2. Клиническая диагностика пневмококковой пневмонии, также как и при пневмониях иной этиологии, складывается из синдромов токсикоза, дыхательной недостаточности, локальных физикальных данных и инфильтративных изменений на рентгенограмме. Характерным является преобладание долевого (или лобарной) пневмонии, с частым правосторонним поражением легких и в редких случаях присоединением бактериальной деструкции легких и гнойного плеврита, который протекает с особой тяжестью.

3. Иммунохроматографический тест BinaxNOW позволяет идентифицировать пневмококковую этиологию пневмонии на ранних этапах болезни. Высокая частота назначения антибактериальной терапии на догоспитальном этапе значительно снижает результативность различ-

ных методов исследования, в том числе и высокочувствительного иммунохроматографического теста у госпитализированных пациентов, что делает целесообразным более широкое использование этого метода диагностики на догоспитальном этапе.

Литература:

1. Геппе А.Н. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте: Практическое руководство для врачей / Н.А. Геппе, А.Б. Малахов. — Москва, 2005.
2. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. — Смоленская мед академия, 2005. — 128 с.
3. Таточенко В.К. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Фарматека. — 2002. — № 11. — С. 24–26.
4. Современные подходы к диагностике и лечебной тактике при лобарной пневмонии и ее осложнениях у детей и подростков / О.В. Зайцева и др. // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 4. — С. 49–54.
5. Community acquired pneumonia — a prospective UK study / P. Drummond et al. // Arch. Dis. Child. — 2000. — V. 83. — P. 408–412.
6. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // New Engl J Med. — 2002; 346: 429–37.
7. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* / T. Q. Tan et al. // Pediatrics. — 2002; 110(1): 1–6.

Острые кишечные инфекции у детей Иркутской области

Е. В. АНГАНОВА^{1,2}, Л. А. СТЕПАНЕНКО², Н. Н. ЧЕМЕЗОВА²

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования¹, ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН², Иркутск

Проведен анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) детей Иркутской области. Выявлен значимый рост уровня заболеваемости на исследуемой территории и превышение общероссийских показателей. Установлено доминирование бактериальных кишечных инфекций. Среди бактериальных возбудителей ОКИ преобладали условно-патогенные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Выявлено изменение их количественного состава в многолетнем аспекте и значимое увеличение доли бактерий рода *Klebsiella*. Показано изменение этиологической структуры ОКИ у детей в последние годы: увеличение доли вирусов, более высокие темпы прироста ОКИ вирусной этиологии по сравнению с бактериальными.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, этиологическая структура, вирусы, условно-патогенные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*

Acute Enteric Infections in Children in Irkutsk Region

E. V. Anganova^{1,2}, L. A. Stepanenko², N. N. Chemezova²

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education¹, Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk²

The analysis of the incidence of acute intestinal infections in children was carried out in Irkutsk region. The study demonstrated significant increase of the incidence of acute intestinal infections in Irkutsk region and revealed exceedance of all-Russia indicators. It is established that bacterial intestinal infections dominate. Among the bacterial pathogens of acute intestinal infections dominated opportunistic bacteria of the family *Enterobacteriaceae*. The Analysis also revealed the change of quantitative composition in the long-term aspect, and a significant increase in the proportion of bacteria of the genus *Klebsiella*. Etiological structure of acute enteric infections in children in recent years has changed. The proportion of viruses has increased. The viral infection has had higher growth rate in comparison with bacterial infections.

Key words: children, acute enteric infections, etiological structure, virus, opportunistic *Enterobacteriaceae*

Контактная информация: Анганова Елена Витальевна - д.б.н., доц. каф. эпидемиологии и микробиологии, с.н.с. НЦ ПЗСРЧ; 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100; (3952) 33-34-25

УДК 616.34-002

Острые кишечные инфекции (ОКИ) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний. У детей ОКИ были и остаются одной из актуальных проблем педиатрии [1–4]. В России в последние годы ОКИ

у детей по заболеваемости на 100 тыс. населения занимают 4-е место среди всех инфекционных болезней.

В структуре заболеваемости продолжает оставаться значительной доля ОКИ неустановленной этиологии

(ОКИНУЭ) [5, 6]. Среди возбудителей установленной этиологии (ОКИУЭ) в последние годы отмечаются выраженные изменения за счет роста заболеваний, вызываемых вирусами [7–9]. Тем не менее, бактериальная этиология продолжает сохранять существенное значение в формировании клинических проявлений ОКИ. Регистрируются острые заболевания желудочно-кишечного тракта, обусловленные стафилококками, клебсиеллами, протейями и прочими возбудителями. По данным Ю. А. Константиновой с соавт., А. В. Доценко с соавт. [9, 10] и других авторов, у детей ОКИ бактериальной этиологии наиболее часто вызываются условно-патогенными энтеробактериями (УПЭ), из которых основными возбудителями являются *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii* [11–13].

Вышеизложенное определило **цель** настоящего исследования — провести анализ заболеваемости ОКИ детей Иркутской области, определить тенденции в многолетнем аспекте и выявить ведущие возбудители.

Материалы и методы исследования

Анализ заболеваемости ОКИ детского населения проведен по материалам статистических учетных форм Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области (2000–2010 гг.). Оценка этиологической структуры бактериальных ОКИ основана на изучении более 6000 изолятов, выделенных из фекалий детей больных ОКИ. Статистическую обработку материалов проводили с использованием стандартных параметрических и непараметрических критериев: определение многолетней динамики — с применением параболы первого порядка; корреляционный анализ — с помощью коэффициента корреляции Пирсона; значимость различий показателей — с использованием критерия Стьюдента [14]. Для количественной оценки степени доминирования микроорганизмов использовали шкалу Е. Л. Любарского, учитывающую пять классов доминирования.

Результаты и их обсуждение

Анализ заболеваемости ОКИ детского населения Иркутской области за 2000–2010 гг. выявил значимый ($p < 0,01$) рост показателей заболеваемости как ОКИ установленной, так и неустановленной этиологии (рис. 1).

Выявленная динамика отражает эпидемиологическую ситуацию в РФ, где за указанные годы отмечалось повышение уровня заболеваемости данными инфекциями (ОКИУЭ: $r = 0,982$; ОКИНУЭ: $r = 0,940$; $p < 0,01$). Следует также отметить, что среднееголетние показатели заболеваемости детей ОКИУЭ и ОКИНУЭ в Иркутской области значимо превышали общероссийские данные. Так, показатель заболеваемости детей Иркутской области ОКИУЭ превышал общероссийский показатель в 1,5 раза, неустановленной этиологии — в 1,3 раза ($p < 0,01$) (рис. 2).

Установлено нарастание доли ОКИУЭ в структуре заболеваемости (с 20,0% в 2000 г. до 37,6% а 2010 г.), что связано с более высокими темпами прироста заболеваемости ОКИУЭ по сравнению с ОКИНУЭ (+14,4% и +4,8% соответственно).

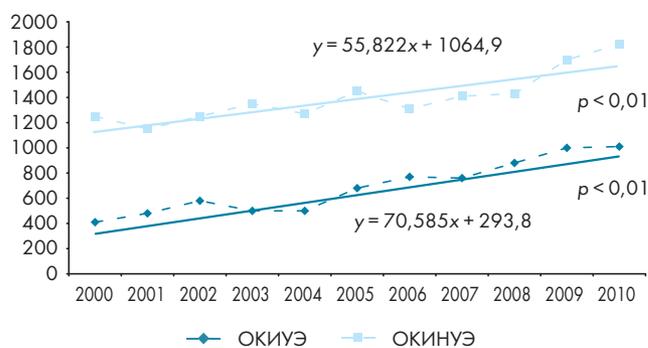


Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости ОКИУЭ и ОКИНУЭ детей до 14 лет в Иркутской области (‰/0000)

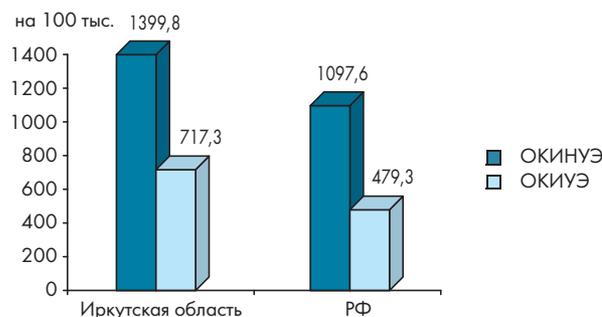


Рисунок 2. Среднееголетние показатели заболеваемости ОКИУЭ и ОКИНУЭ детского населения Иркутской области (за 2000–2010 гг.) в сравнении с РФ (‰/0000)

Среднееголетний показатель заболеваемости детского населения области бактериальными кишечными инфекциями составил $482,7 \pm 15,7\text{‰}/0000$ и значимо ($t = 3,8$; $p < 0,01$) превышал аналогичный показатель заболеваемости ОКИ вирусной этиологии — $234,6 \pm 63,3\text{‰}/0000$. В многолетнем аспекте выявлена тенденция к повышению заболеваемости ОКИ, обусловленными как бактериальными, так и вирусными агентами. При этом тенденция к росту заболеваемости ОКИ вирусной этиологии носила статистически значимый характер ($r = 0,901$; $p < 0,01$). Кроме того, прирост ОКИ вирусной этиологии имел значительно более высокие темпы, чем прирост острых кишечных инфекций бактериальной этиологии (+20,6% и +2,8% соответственно).

Установлено, что в структуре бактериальных ОКИ доминировали бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (около 87%). Спектр условно-патогенных энтеробактерий был представлен бактериями родов *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Hafnia*, *Kluyvera*, *Serratia*, *Providencia* и *Pantoea*. Основную долю возбудителей составляли бактерии родов *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Morganella* (около 95% всех представителей данного семейства). За период наблюдения спектр энтеробактерий, выделенных при ОКИ, претерпел существенные изменения, характеризующиеся значимым увеличением доли *Klebsiella spp.* ($r = 0,79$; $p < 0,01$), тенденцией к росту доли *Enterobacter spp.* и выраженным снижением *M. morganii*, что привело к изменению в распределении условно-па-

Таблица 1. Оценка степени доминирования бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от больных ОКИ (по шкале доминирования)

Балл	Класс (по степени доминирования)	Границы классов по доле рода	Родовая принадлежность микроорганизма	
			2000 г.	2010 г.
5	Абсолютный доминант	64 < N < 100	«-»	«-»
4	Доминант	36 < N < 64	«-»	«-»
3	Субдоминант	14 < N < 36	<i>Proteus, Citrobacter</i>	<i>Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Citrobacter</i>
2	Второстепенный	6 < N < 14	<i>Klebsiella, Enterobacter, Morganella</i>	«-»
1	Редкий	0 < N < 6	другие	<i>Morganella</i> и другие

«-» — отсутствие

тогенных энтеробактерий по классам доминирования. В 2000 г. в класс субдоминант (границы класса по доле от 14% до 36%) входили только энтеробактерии родов *Proteus* и *Citrobacter*, прочие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella, Enterobacter* и *Morganella*) относились к второстепенному классу (границы класса по доле от 6% до 14%). В конце исследуемого периода представители родов *Klebsiella* и *Enterobacter*, согласно доле бактерий каждого рода в общей численности, перешли в класс субдоминант, а *Morganella* — в редкий класс (границы класса по доле от 0 до 6%) (табл. 1).

Как видно из данных таблицы, в 2010 г. при отсутствии абсолютных доминант и доминант, спектр УПЭ, выделенных от больных ОКИ, был представлен субдоминантами: бактериями родов *Enterobacter, Proteus, Klebsiella* и *Citrobacter*.

Заключение

Проведенные исследования показали актуальность ОКИ для Иркутской области: за период наблюдения выявлен значимый рост заболеваемости детей ОКИ установленной и не установленной этиологии; среднемноголетние показатели заболеваемости превышали общероссийские данные. Среди ОКИУЭ доминировали инфекции, обусловленные бактериальными агентами. В то же время в многолетнем аспекте выявлено изменение этиологической структуры ОКИ: наблюдался статистически значимый рост заболеваемости инфекциями вирусной этиологии; темпы их прироста превышали аналогичные показатели для бактериальных ОКИ.

Среди бактериальных возбудителей кишечных инфекций преобладали условно-патогенные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus, Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella, Morganella*). Таксономический спектр энтеробактерий претерпел существенные изменения, характеризующиеся выраженным возрастанием доли *Klebsiella spp.* и снижением — *M. morganii*. Данные изменения способствовали варьированию частоты встречаемости различных энтеробактерий не только в пределах границ одного класса (по шкале доминирования), но также приводящие к смене класса доминирования.

Литература:

1. Воротынцева Н.В. Острые кишечные инфекции у детей / Н.В. Воротынцева, Л. Мазанкова. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.

2. Мартыненко Л.М. Факторы патогенности *Klebsiella pneumoniae* и их роль в патогенезе острой кишечной инфекции у детей первого года жизни: Автореф. дисс. ...д.б.н. — Ростов-на-Дону — 1996.

3. Денисюк Н.Б. Инфекционные болезни у детей: актуальные проблемы // Акт. вопросы эпидемиологии на современном этапе: Мат. Всерос. НПК, посвященной 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, 13–14 октября 2011 г. — Москва. — 2011. — С. 141–143.

4. Сергиев В.П. Инфекционные болезни на рубеже веков: осознание биологической угрозы / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатов. — М.: Наука, 2006. — 572 с.

5. Орлова К.А. Экспресс-детекция и выявление генов факторов патогенности бактериальных возбудителей острых кишечных инфекций: Автореф. дисс. ... к.б.н. — Москва, 2004.

6. Груздева О.А. Эпидемиологические особенности кишечной инфекции на территории центрального административного округа г. Москвы / О.А. Груздева, Г.Г. Марьин // Акт. вопросы эпидемиологии на современном этапе: Мат. Всерос. НПК, посвященной 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, 13–14 октября 2011 г. — Москва. — 2011. — С. 129–131.

7. Резник В.И. Роль вирусов в этиологии острых кишечных заболеваний / В.И. Резник, Е.Н. Присяжнюк, Л.А. Лебедева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 16. — С. 37–42.

8. Краснов В.В. Острые кишечные инфекции у детей. Современные представления // Ремедиум Приволжье. — 2011. — № 5 / http://www.remedium.ru/public/journal/rem_volga/2011/.

9. Константинова Ю.А. Применение пробиотиков в лечении вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей раннего возраста // Ю.А. Константинова, С. Чашина, Н.А. Петрова // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 58.

10. Особенности ОКИ у детей раннего возраста / А.В. Доценко, О.Н. Черных, С.П. Кокарева, С.В. Никитина, Ю.А. Бутузов // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 45.

11. Покровский В.И. Эпидемический процесс в эпоху научно-технического прогресса / В.И. Покровский, Б.Л. Черкасский, Ю.П. Солодовников // Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней: Вопросы общей эпидемиологии. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1. — С. 62–66.

12. Сергеев В.И. Эпидемиология кишечных инфекций, вызванных потенциально-патогенными бактериями (обзор литературы) // Пермский медицинский журнал. — 2008. — Т. 25, № 1. — С. 131–137.

13. Анганова Е.В. Условно-патогенные энтеробактерии: доминирующие популяции, биологические свойства, медико-экологическая значимость: Автореф. дисс. ...д.б.н. — Иркутск, НЦ ПЗСРЧ СО РАМН. — 2012. — 46 с.

14. Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материалов / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев С.Н. Жданова, Е.В. Заруднев. — Новосибирск: «Наука-Центр». — 2011. — 156 с.

Роль вируса Эпштейна-Барр в патологии органов желудочно-кишечного тракта

М. Ю. ЧУПРЫНОВА, Е. А. ПОТРОХОВА

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Вирус Эпштейна-Барр — человеческий лимфотропный убиквитарный вирус, доказана роль данного вируса в патогенезе ряда заболеваний, в том числе верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В настоящее время ведется поиск механизмов, с помощью которых данный вирус участвует в развитии патологических изменений в органах и тканях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, желудок, аденокарцинома желудка, аутоиммунный гастрит, герпес-вирусы, атрофический гастрит

The Role of Epstein-Barr Virus in The Pathology if the Gastrointestinal Tract

M. Yu. Chuprynova, E. A. Potrokhova

Omsk State Medical Academy

Epstein-Barr virus is ubiquitous human lymphotropic virus. It is responsible for the pathogenesis of several diseases, including diseases of upper gastrointestinal tract. Currently, the search of mechanisms by which the virus is involved in the development of pathological changes in tissues and organs of the gastrointestinal tract is conducted.

Key words: Epstein-Barr virus, stomach, gastric adenocarcinoma of stomach, autoimmune gastritis, herpes viruses, atrophic gastritis

Контактная информация: Чупрынова Мария Юрьевна — аспирант каф. педиатрии ОГМА; 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12; т. 23-01-84; manunya@rambler.ru

УДК 616.9:578.825.11

Общепризнано, что в структуре гастроэнтерологической патологии детского возраста преобладают заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, которые, несмотря на все достижения в их диагностике и лечении, имеют неуклонный рост. Если в 70-е годы двадцатого века заболеваемость гастродуоденальной патологией составляла 70—80 случаев на 1000 детского населения, то в 1980-е годы она увеличилась до 120%, а в конце прошлого столетия выросла до 160—180%. В настоящее время этот показатель в зависимости от региона России колеблется в пределах 150—480% [1, 2].

Открытие и изучение *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) коренным образом изменило представление ученых и врачей о заболеваниях гастродуоденальной зоны. К настоящему времени имеется достаточное количество сведений о природе *H. pylori*, расшифрован геном бактерии, изучен патогенез заболеваний, связанных с персистенцией *H. pylori* в организме человека. Разработанный алгоритм диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, у детей способствовал изменению профиля и характера течения воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, что, в первую очередь, связано с широким внедрением в повседневную практику антихеликобактерной терапии и современных антисекреторных препаратов.

Доказана роль данного микроорганизма в развитии таких заболеваний как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома, MALT — лимфома [3].

Однако *Helicobacter pylori* не единственный микроорганизм, чье патологическое действие может приводить к значительным изменениям в органах и тканях желудочно-кишечного тракта. До настоящего времени остается открытым вопрос, почему при успешной эрадикации инфекта в некоторых случаях, в том числе и у детей, отмечается персистенция воспалительного инфильтрата, а также сохране-

ние клинической симптоматики [4—6]. Для данного состояния в литературе предложен термин «эксхеликобактерный гастрит» [7].

На сегодняшний день важными претендентами на роль альтернативного возбудителя гастрита являются представители семейства герпес-вирусов (ВПГ, ЦМВ, герпес 6-го, 7-го, 8-го типов) [8]. Наибольший интерес среди них представляет вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), проявляя особую тропность к эпителию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в связи с развитой в ней лимфоидной системой [9—12].

Вирус Эпштейна-Барр — это человеческий лимфотропный γ -герпесвирус, являющийся по сути убиквитарным, обладает способностью, как и другие вирусы этой группы, пожизненно персистировать в организме человека. Благодаря тому, что ВЭБ, проникая в В-лимфоциты организма-хозяина, вызывает их неконтролируемую пролиферацию, данный микроорганизм является онкогенным. Международное агентство по изучению рака (IARC) относит ВЭБ к 1-й группе канцерогенов с доказанной канцерогенностью для человека. Установлена его роль в возникновении таких заболеваний как лимфома Беркитта, назофаренгиальная карцинома, В-клеточная лимфома у иммунодефицитных лиц [13]. Кроме того, рассматривается его значение при болезни Ходжкина, Т-клеточной лимфоме, рассеянном склерозе. Интересно, что ВЭБ — первый вирус, выделенный из человеческой опухолевой клетки. Уже после него была установлена канцерогенность вируса гепатита В и С, человеческого лимфотропного вируса-1, человеческого герпес-вируса-8 [14].

Большинство людей инфицируются вирусом в детском и подростковом возрасте, и тогда инфекция чаще протекает асимптомно. В развивающихся странах большинство детей инфицируются в течение первых трех лет жизни, и в данных регионах серопозитивность достигает 100% в течение первой декады жизни. В этих случаях первичная инфекция по-

чти всегда протекает асимптомно. В то же время в развитых странах более половины детей остаются неинфицированными вирусом вплоть до конца первого десятилетия жизни, а заражение происходит в более позднем возрасте [15]. В этом случае у 50% лиц развивается инфекционный мононуклеоз — самолимитирующееся доброкачественное лимфопролиферативное заболевание [16].

По разным данным, ВЭБ инфицировано около 95—100% населения планеты. После инфицирования организм-хозяин пожизненно становится носителем вируса [17]. Передача вируса происходит со слюной. При острой инфекции возбудитель внедряется и реплицируется в многослойном плоском эпителии слизистой оболочки ротоглотки [18]. За этим следует латентное инфицирование В-лимфоцитов (в которых вирус и персистирует). Хотя до настоящего времени вопрос в какой последовательности происходит инфицирование: эпителиальные клетки — В-лимфоциты или наоборот остается предметом дискуссий. В-лимфотропность вируса доказана его способностью *in vitro* вызывать иммортализацию покоящихся В-лимфоцитов, превращая их в лимфобластоидные клеточные линии [19]. У иммунокомпетентных лиц реактивация ВЭБ, ведущая к иммортализации В-лимфоцитов, находится под строгим контролем цитотоксических Т-лимфоцитов [20].

Выделение вируса со слюной чаще происходит при первичном инфицировании, однако вирус в слюне обнаруживают и через много лет после первичной инфекции [21]. Интересным представляется тот факт, что после колонизации вирусом В-лимфоцитов в одном из органов, реактивация возможна в любой другой слизистой оболочке, имеющей лимфоидную систему.

Существуют 2 типа ВЭБ: ВЭБ 1 (А) широко распространен в мире и обладает выраженной трансформирующей способностью; ВЭБ 2 (В) персистирует, главным образом, среди африканцев и трансформирующей способностью обладает в меньшей степени. Клетками-мишенями ВЭБ являются: В-клетки, эпителиальные клетки, Т-клетки, НК клетки и клетки гладкой мускулатуры. В В-лимфоцитах периферической крови вирус находится в латентном состоянии, при этом экспрессируется только часть вирусного генома, тогда как в эпителиальных клетках ротоглотки имеет место продуктивная (литическая) инфекция, сопровождающаяся продукцией зрелых вирусных частиц и гибелью инфицированных клеток. Предполагается, что главным резервуаром вируса является малая фракция В-лимфоцитов — покоящиеся В-клетки с фенотипом CD19⁺, CD23⁺, CD80⁻. Инфицирование В-клеток осуществляется через взаимодействие вирусного оболочечного гликопротеина gp350 (gp340)/220 с рецептором для С3d компонента комплемента CR2 (CD21). Идентичные или схожие молекулы были обнаружены и на Т-лимфоцитах, клетках фолликулярного дендритного ретикула и некоторых эпителиальных клетках. Исследования показали, что клеточный тропизм ВЭБ не ограничен взаимодействием с CD21, поскольку вирус был также обнаружен в CD21-негативных клетках (в частности, в эпителиальных клетках). Инфицирование последних может происходить в результате вызываемого ВЭБ слияния вирус содержащих В-клеток с другими клетками (эпителиальными, Т-клетками, а также фибробластами), у которых С3d/EBV рецептор отсутствует.

Имеются данные, что только латентная инфекция ВЭБ ассоциирована с различными типами неоплазм и гемато-

логических расстройств. Набор стратегий, используемый генами ВЭБ во время латентной инфекции для ускользания от иммунного контроля хозяина: 1) минимальная экспрессия антигенов ВЭБ, контролируемых цитотоксическими лимфоцитами хозяина, 2) подавление экспрессии молекул клеточной адгезии и 3) выработка вирусных цитокинов, ингибирующих действие цитотоксических лимфоцитов хозяина.

Среди генов латентной инфекции, обладающих трансформирующими потенциальными, следует назвать латентные мембранные белки 1 и 2А (LMP1 и LMP2А), а также ядерные белки вируса 1 и 2 (EBNA1 и EBNA2), ведущие клетку во время латентной инфекции к иммортализации. У здоровых лиц ранняя фаза вызванной вирусом В-клеточной пролиферации обрывается нарастающим Т-клеточным иммунным ответом, что сопровождается уничтожением большей части инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Несмотря на это, пул В-клеток, латентно инфицированных ВЭБ, и его репликация в ротоглотке никогда полностью не элиминируются. В патологических случаях индуцированная вирусом пролиферация тех или иных клеток усиливается действием дополнительных факторов, что ведет к накоплению мутаций в клеточной ДНК, ее повреждению и возникновению опухоли. При этом неодинаковая частота той или иной ВЭБ-ассоциированной опухоли в разных географических регионах предполагает воздействие определенного спектра неблагоприятных факторов окружающей среды в конкретном регионе и наличие соответствующей генетико-иммунологической основы у населения для их возникновения.

Как было описано выше, одним из механизмов, способствующих «ускользанию» ВЭБ от надзора иммунной системы организма-хозяина, является способность вируса кодировать выработку ряда важных белков, которые обладают структурной и функциональной схожестью с некоторыми человеческими белками. Одним из них является BCRF1, который по последовательности на 84% гомологичен человеческому ИЛ-10 [22]. ИЛ-10 известен тем, что ингибирует активаторную и эффекторную функции Т-клеток, моноцитов, макрофагов, а также является фактором роста и активации В-лимфоцитов [23]. Рядом авторов признается, что подавляя надзор иммунной системы хозяина, вирусный гомолог человеческого ИЛ-10, способствует латентной инфекции [24—26]. Другой белок, BHRF1, на 25% гомологичный человеческому антиапоптотическому белку BCL-2, также способен защищать В-лимфоциты от апоптоза [27].

В настоящее время много работ посвящено исследованию роли вируса в возникновении карциномы желудка, хотя до конца не ясны истинные патогенетические механизмы этого процесса [28].

Первое сообщение об ассоциации ВЭБ с аденокарциномой желудка было опубликовано еще в 1990 г. Burke A. P. с соавторами. В настоящее время в литературе имеются разрозненные данные, в которых указывается ассоциация ВЭБ с карциномой желудка в 3—18% случаев. Ежегодно в мире более чем у 90 тыс. человек развивается ВЭБ-ассоциированная карцинома желудка, что составляет примерно 10% от всех случаев рака желудка [14].

Взаимоотношения вируса с главным «действующим лицом» на патологической сцене слизистой оболочки желудка — *Helicobacter pylori* — в настоящее время мало изуче-

ны. По данным Junko Minoura-Etoh и соавт. (2006), у НР-инфицированных пациентов антигена ВЭБ в слизистой оболочке желудка встречаются достоверно чаще, нежели у НР-негативных. Данный факт может говорить в пользу того, что для ВЭБ необходимы определенные условия, при которых возможна его персистенция в тканях желудка.

Имеются данные об индукции монохлорамином (цитотоксический продукт взаимодействия образующегося при распаде под действием уреазы НР мочевины аммиака с соляной кислотой) перехода (переключения) латентной фазы ВЭБ инфекции в слизистой оболочке желудка в продуктивную (литическую) фазу, которая, как было сказано выше, сопровождается продукцией зрелых вирусных частиц и гибелью инфицированных клеток [29].

Yanai H. с соавт. [30, 31] с высокой частотой обнаружили ДНК вируса и вирусные белки (EBNA-1, LMP-1) в слизистой оболочке желудка при хроническом атрофическом гастрите и/или кишечной метаплазии. Эти данные могут свидетельствовать о том, что длительная персистенция ВЭБ в слизистой оболочке желудка может приводить к развитию карциномы желудка. Хотя, по данным других авторов [32], ВЭБ поражает только неоплазированные клетки желудка и это является поздним событием в канцерогенезе желудка. Данную гипотезу подтверждает исследование, проведенное Aaron J. Schetter и соавт. (2008), в котором исследовали сыворотку 183 пациентов с преинвазивными изменениями слизистой оболочки желудка (хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия) на наличие антител к вирусу Эпштейна-Барр (IgG EBNA, IgG LMP-2, IgG VCA, IgA EA, IgA VCA) исходно и через 2 года после исследования. Высокие титры антител к ВЭБ исходно ассоциировались с прогрессированием гистологических изменений в последующем. В то же время не выявлено корреляции между выраженностью гистологических изменений исходно и высоким уровнем антител к ВЭБ [33].

В эксперименте показано, что инфицирование вирусом ВЭБ-негативных клеточных линий аденокарциномы желудка, сопровождается индукцией секреции инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который действует как аутокринный фактор роста *in vitro* [34]. Известно, что дисрегуляция в системе секреции инсулиноподобного фактора роста-1 ведет к злокачественной трансформации клеток [35]. Более того, блокирование рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 может приводить к усилению резистентности неопухольевых клеток к онкогенной трансформации [36].

Кроме того, уровни микро-РНК ИФР-1 значительно выше как в ткани аденокарциномы, так и в соседней слизистой в сравнении с нормальной тканью. Эта ВЭБ-индуцированная гиперэкспрессия ИФР-1 может рассматриваться в качестве раннего события в прогрессировании желудочно-кишечного канцерогенеза [37]. В то же время, по данным Varicević I. с соавт. [38], уровень ИФР-1 у пациентов с НР-ассоциированными заболеваниями, напротив, достоверно ниже в сравнении со здоровыми индивидуумами ($p < 0,001$).

Ряд ученых утверждает, что моноклональность вирусного генома, а также факт его присутствия почти во всех клетках опухоли доказывает, что инфекция появляется задолго до злокачественной трансформации, а раковые клетки происходят из первично инфицированной клетки [39, 40].

По данным Ryan J.L., ДНК ВЭБ не обнаруживается в нормальной слизистой оболочке желудка. В то же время, при хроническом гастрите, в 46% случаев в слизистой оболочке желудка выявляется ДНК вируса [41].

Предполагается связь ВЭБ-инфекции в слизистой оболочке желудка с развитием аутоиммунного гастрита у детей. Так при наличии ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка аутоиммунный гастрит диагностировался в 88,6% случаев, тогда как при отсутствии ДНК — лишь в 22,4% [42].

Ashish Saxena [43] на примере 348 взрослых пациентов показал, что достоверно чаще ДНК ВЭБ определяется у пациентов с карциномой желудка и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (82,3 и 75,5% соответственно, $p < 0,001$) в отличие от пациентов с неязвенной диспепсией (37,3%). Наличие одновременно двух агентов (*H. pylori* и ВЭБ) также достоверно чаще отмечено у пациентов с раком желудка (46,8%) и язвенной болезнью (62,2%) в отличие от пациентов с неязвенной диспепсией (29,5%, $p < 0,001$).

Группа отечественных ученых [44] в биоптатах слизистой оболочки желудка детей с хроническим гастритом методом иммуногистохимии определяла антигены различных возбудителей герпетических инфекций (ВЭБ, цитомегаловирус, вирус простого герпеса), при этом наиболее часто среди данных представителей семейства герпесвирусов отмечался именно вирус ВЭБ и частота обнаружения его антигенов достигала практически 45%. Также в данном исследовании были отмечены особенности морфологической картины гастрита у детей: у детей с выявляемыми в слизистой желудка антигенами вируса Эпштейна-Барр достоверно чаще, чем у детей без вирусных инфекций, отмечалась выраженная активность гастрита (38 и 6,6% соответственно, $p < 0,05$).

Горюновой М. М. установлено, что морфологическая картина биоптатов тела желудка ВЭБ-позитивных детей с хроническим гастритом (положительная иммуногистохимическая реакция на антигены вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка) по сравнению с ВЭБ-негативными характеризовалась большим числом тучных клеток на 100 клеток инфильтрата ($4,8 \pm 0,6$ и $2,1 \pm 0,4$, $p < 0,05$) и наличием кровоизлияний средней тяжести, которые выявлялись только в ВЭБ-позитивной группе (12,5% случаев, $p < 0,05$).

Таким образом, исследование роли ВЭБ в патогенезе заболеваний верхних отделов ЖКТ требует дальнейшего углубленного изучения с целью выяснения механизмов, с помощью которых вирус оказывает свое патологическое действие, в связи с его широкой распространенностью и теми серьезными последствиями, к которым может привести его длительная персистенция в органах и тканях ЖКТ.

Литература:

1. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии. — М.: Педиатрия, 2002. — С. 12—18.
2. Бельмер С.В. Практическое руководство по детским болезням. Т.2: Гастроэнтерология детского возраста / Бельмер С.В., Хавкин А.И.— М.: Медицина. — 2003. — С. 121.
3. Graham D.Y. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model // Gastroenterology. — 1997. — № 113 — P. 1983—1991.

4. Кононов А.В. Гетерогенность воспалительного ответа в популяции при *Helicobacter pylori* — инфекции // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 124 — 130.
5. Кононов А.В. Молекулярно — клеточные основы взаимодействия *Helicobacter pylori* и хозяина. Инфект удален — что дальше? // Омский научный вестник. — 2002. — Вып. 21. — Прил. — С. 17 — 28.
6. Обратное развитие морфологических признаков при основных вариантах хронического гастрита в условиях эрадикации *Helicobacter pylori* / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, М.А. Ливзан и др. // Архив патологии. — 2005. — Вып. 3. — С. 17—21.
7. Кононов А.В. Эхсхеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность/ Кононов А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 55—59.
8. IIs antiviral therapy in gastroduodenal pathology necessary? / Neliubin V.N., Mudrov V.P., Brezitski V.B., Sepaishvili R.I. // Antibiot Khimioter. — 2011. — 56 (5—6). — P. 46—48.
9. Demonstration of Epstein-Barr virus in carcinomas of various sites / Grinstein S. et al. // Cancer Res. — 2002. — V. 62. — № 17. — P. 4876—4878.
10. Establishment of Epstein-Barr virus-positive human gastric epithelial cell lines / Tajima M., Komuro M., Okinaga K. // Jpn. J. Cancer Res. — 1998. — Mar. № 89 (3). — С. 262—268.
11. Productive infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-genome-positive epithelial cell lines (GT38 and GT39) derived from gastric tissues. / Takasaka N. et al. // Virology. — 1998. — Aug. № 247 (2). — P. 152—159.
12. Zhang Y. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa. / Zhang Y., Molot R. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2003. — Apr. № 127 (4). — P. 478—480.
13. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein-barr virus infection in vivo / Mathias W. Hornef, Hans-J. Wagner, Andrea Kruse, Holger Kirchner // Clinical and diagnostic laboratory immunology. — 1995. — V. 2. — № 2. — P. 209—213.
14. Hiroshi Uozaki. Epstein-Barr Virus and Gastric Carcinoma — Viral Carcinogenesis through Epigenetic Mechanisms / Hiroshi Uozaki, Masashi Fukayama // Int J Clin Exp Pathol. — 2008. — V. 1. — P. 198—216.
15. Rickinson A.B. Epstein-Barr virus in Fields Virology / A.B. Rickinson, E. Kieff // Volume 2, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 4th edition. — 2001. — P. 2575—2627.
16. Gratama J.W. Molecular epidemiology of Epstein — Barr virus infection / Gratama J.W., Ernberg I. // Adv Cancer Res. — 1995. — 67. — P. 197—207.
17. Henle G. Seroepidemiology of the virus / Henle G., and Henle W. // In: M.A. Epstein, and B.G. Achong (eds.). The Epstein-Barr virus. — Berlin: Springer-Verlag. — 1979. — P. 297—320.
18. Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells / Sixbey J.W. et al. // N. Engl. J. Med. — 1984. — 310. — P. 1225—30.
19. Nilsson K. Human B-lymphoid cell lines. — Human cell, 1992. — 5 — P. 25—41.
20. Rickinson A.B. Epstein-Barr virus / Rickinson A.B., Kieff E. // In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. Field virology. 4th ed, V. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. — 2001. — P. 2575—2627.
21. Murray P.G. The role of the Epstein-Barr virus in human disease / Murray P.G., and Young L.S. // Front Biosci. — 2002. — 7d. — P. 519—540.
22. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCF1 / Moore K.W. et al. // Science. — 1990. — 248. — P. 1230 — 1234.
23. Viral interleukin-10 is critical for the induction of B-cell growth transformation by Epstein-Barr virus / Miyazaki, I. et al. // J. Exp. Med. — 1993. — 178. — P. 439—447.
24. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to Epstein-Barr virus infection / Helminem M. et al. // Dis. — 1999. — 180. — P. 496 — 499.
25. Effects of virally expressed interleukin-10 on vaccinia virus infection in mice / Kurilla M.G. et al. // J. Virol. — 1993. — 67. — P. 623—628.
26. Interleukin-10 is a potent growth and differentiation factor for activated B lymphocytes / Rousset F. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — 89. — P. 1890—1893.
27. Epstein-Barr virus encoded BHRF1 protein, a viral homologue of bcl-2, protects human B-cells from programmed cell death / Henderson S. et al. // A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — 90. — P. 8479—8483.
28. Expression of Epstein-Barr virus genes in EBV-associated gastric carcinomas / Luo B. et al. // World J. Gastroenterol. — 2005. — 11 (5). — P. 629—633.
29. Helicobacter pylori-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV / Junko Minoura-Etoh et. al. // Journal of Medical Microbiology. — 2006. — 55. — P. 905—911.
30. Epstein-Barr virus infection in non-carcinomatous gastric epithelium / Yanai H. et al. // J Pathol. — 1997. — Nov. 183 (3). — P. 293—298.
31. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. / Yanai H. et al. // J. Clin Gastroenterol. — 1999. — Jul. 29 (1). — P. 39—43.
32. Epstein-Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis / A. zur Hausen et al. // J Clin Pathol. — 2004. — May 57 (5). — P. 487—491.
33. Association of Epstein-Barr virus antibody levels with precancerous gastric lesions in a high-risk cohort / Aaron J. Schetter et al. // Cancer Sci. — 2008. — Feb. — V. 99. — № 2. — P. 350—354.
34. Autocrine growth of Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma cells mediated by an Epstein-Barr virus-encoded small RNA / Iwakiri D. et al. // Cancer Res. — 2003. — 63. — P. 7062—7067.
35. IGF-1 receptor levels and the proliferation of young and senescent human fibroblasts / Sell C. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — 194. — P. 259—65.
36. Simian virus 40 large tumor antigen is unable to transform mouse embryonic fibroblasts lacking type 1 insulin-like growth factor receptor / Sell C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A // 1993. — 90. — P. 11217—11221.
37. Expression of some tumor associated factors in human carcinogenesis and development of gastric carcinoma / Zhao M.D. et al. // World J. Gastroenterol. // 2005. — 11. — P. 3217—3221.
38. Circulating insulin-like growth factors in patients infected with *Helicobacter pylori* / Baricevic I. et al. // Clin. Biochem. — 2004. — Nov. 37 (11). — P. 997—1001.
39. Correlation of Epstein-Barr virus and its encoded proteins with *Helicobacter pylori* and expression of c-met and c-myc in gastric carcinoma / Luo B. et al. // World J. Gastroenterol. 2006. — Mar. 28; 12 (12): 1842—8.
40. Shibata D. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma / Shibata D., Weiss L.M. // Am. J. Pathol. — 1992. — 140. — P. 769—774.
41. Epstein-barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa / Ryan J. . et al. // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Jul. 57 (7). — P. 1887—1898.
42. Волюнец Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей // Детская гастроэнтерология. — 2005. — № 3. — С. 33—37.
43. Association of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease / Ashish Saxena et al. // Scandinavian Journal of Gastroenterology. — 2008. — P. 1—6.
44. Вирусные антигены в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) / Петровский А.Н. и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. М. — 2008. — Т. XVIII, № 5. — С. 33.

Экологический гомеорез в механизме формирования вирулентности возбудителей антропонозов

А. В. Дубов

ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, Красноярск

При антропонозах выявлены особенности формирования экологического гомеореза, т. е. вступления в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и межвидовом уровнях. Отмечены особенности эволюции эпидемиологии и клинического течения антропонозов (на примере кори) при воздействии на систему человек-вирус в чреде поколений экстремально высоких или низких температур воздуха и элиминации вируса на обширных территориях.

Ключевые слова: антропонозы, корь, экологический гомеорез, система человек-вирус

Ecological Homeorhesis in the Mechanism of Formation of Anthroponoses Virulence

A. V. Dubov

Research Institute of Medical Problems of the North, the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk

Peculiarities of formation of ecological homeorhesis i.e. coming into compliance with environmental factors of homeostasis systems at population, species and inter-specific levels are determined at anthroponoses. The features of the evolution, epidemiology and clinical course of anthroponoses (for example, measles) when influencing on man-virus system in a series of generations of extremely high or low temperatures of air and elimination of the virus on vast territories are pointed out.

Key words: anthroponosis, measles, ecological homeorhesis, man-virus system

Контактная информация: Дубов Александр Владимирович - д.м.н., проф., гл.н.с. Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660135, Красноярск, ул. Взлетная, д. 16, кв. 52.; 8 (391) 255-10-67; org@impn.ru

УДК 616.98:579.8

Гениальным предвидением Ч. Дарвина были открыты принципиальные закономерности эволюционного процесса — естественный отбор, действующий на основе множества существующих в природе наследственных различий. Как это обычно бывает в науке, с каждым новым крупным открытием в области эволюционной теории выявляются и все большие глубины нашего незнания. Так наблюдалось после того, как в 20-х годах XX века было показано, что элементарной эволюционирующей единицей является популяция. Очередные ступени незнания открываются в 60-е годы прошлого столетия в связи с развитием генетических основ эволюции [1]. Генетики-популяционисты, начав с рассуждений об эволюции отдельных аллелей (генов) и убедившись в несостоятельности этих подходов, пришли к необходимости рассматривать эволюцию генных систем [2—3].

В основу разработки концепции об эволюции эпидемиологии и клиники инфекционных болезней также положен системный подход. Функционирование любого организма обеспечивается динамичным постоянством его внутренней среды (гомеостазом), который эволюционирует при хроническом стрессе с формированием новой ступени, т. е. гомеореза. При этом в результате адаптации экстремальные факторы воздействуют на биосистему как жизнеобеспечивающие [3, 4].

Под экологическим гомеорезом мы понимаем вступление в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и межвидовом уровнях в чреде поколений.

Система макроорганизм-микроорганизм является адаптивной, т. е. автоматически изменяющей алгоритмы своего функционирования и/или структуру для достижения оптимального состояния при изменении внешних условий [5, 6]. В данном случае как макроорганизм, так и микроорганизм

(вирус) могут рассматриваться как компоненты адаптивной системы [7].

С естественнонаучных философских позиций система макроорганизм-микроорганизм представляет собой единое целое, а её элементы — противоположности. Функционирование системы в биоценозе обеспечивается механизмом распространения микроорганизма как в популяции одного вида макроорганизма, так и на межвидовых уровнях. Действие элементов системы проявляется как единство и борьба противоположностей, в результате которой или гибнет вся система, или выживают, трансформируясь, её компоненты. Также могут эволюционировать механизмы адаптации компонентов системы (например, эволюция механизма и путей проникновения патогена с формированием нового тропного органа) с организацией новой ступени экологического гомеореза [8].

На примере вируса гриппа показано, что эволюция структур РНК происходит в миллион раз быстрее, чем ДНК. За 10 лет эволюция вирусов гриппа прodelывает такой же, если не больший, путь, как эволюция человека за 10 млн. лет [9]. Такое состояние следует рассматривать как микроэволюцию макроорганизма и макроэволюцию микроорганизма.

При эволюции системы «макроорганизм — вирус» вирусные гены, имея сходство с генами макроорганизма, обеспечивают репродукцию вируса или завершение его жизненного цикла (вирусная мимикрия). Установлено, что гены ряда вирусов кодируют белки, используемые вирусом для противодействия иммунным реакциям организма. Геномное картирование этих вирусов и установление гомологичных последовательностей с клеточными белками хозяина позволяют считать, что эти гены были захвачены вирусами при формировании экологического гомеореза в процессе эволюции системы макроорганизм-микроорга-

низм и модифицированы в пользу вируса. Такими генами могут быть гены цитокинов, рецепторов, ростовых факторов, иммунных белков, например МНС класса I. Многие из этих вирусных генов похожи на клеточные гены макроорганизма, другие при значительной доли гомологии, тем не менее, имеют функциональное сходство [10–11].

Изучение изменений генофонда популяций в процессе эволюции имеет важное значение в установлении причин возникновения эпидемий. Так, например, при кори, которая является антропонозом, экологический гомеорез формировался в результате воздействия экологических факторов как отдельно на организм человека и вирус кори, так и на систему человек-вирус в целом. В допрививочный период при заносе вируса кори в изолированные или частично изолированные популяции людей возбудителем поразилась или вся популяция или её большая часть, с летальностью до 20–70% вследствие отсутствия или низкого уровня специфического иммунитета. При этом в различных экологических условиях, будь то тропики или субтропики, или Крайний Север, заболевание протекало очень тяжело. Элиминация вируса в изолированных популяциях прерывала эпидемическую цепь формирования экологического гомеореза в чреде поколений.

При увеличении численности населения, развитии транспортных связей существенно усилилось импортирование вирусов между разными эколого-географическими зонами. Началась непрерывная циркуляция его среди коренного и пришлого населения тропиков, субтропиков, средних широт и Крайнего Севера.

В многочисленных популяциях, проживающих в зонах с экстремально высокими температурами воздуха, в допрививочный и начале прививочного периодов сложилась своеобразная ситуация, характеризующаяся тяжестью клинического течения и неблагоприятными исходами кори у детей. Установлена высокая летальность от кори детей не только среди коренного, но и пришлого населения в тропиках и субтропиках. Из них на Африканском континенте, т. е. в зоне наиболее высоких температур воздуха, смертельные исходы регистрировались в 60%, в Юго-Восточной Азии — в 30%, в Восточном Средиземноморье — в 10% случаев. Несмотря на более чем полуторократное снижение годовой летальности, в результате массовой вакцинопрофилактики с 1999 по 2003 гг. соотношение выздоровевших и смертельных случаев в группах заболевших непривитых оставалось прежним [12–13].

Несколько другие данные о динамике многовековой заболеваемости и тяжести клинического течения кори получены среди коренного населения Крайнего Севера и Сибири. Известно, что в допрививочный период заболеваемость корью среди коренного и пришлого населения Крайнего Севера была не ниже, а даже выше, чем в тропиках и субтропиках. Имеются сведения, что в XIX веке при заносе возбудителей кори в Якутию и на Колыму заболело 96–100% населения с летальностью до 50–70%. Однако к середине XX века летальность существенно снизилась, что было связано с проведением массовой вакцинации. Так, если до семидесятых годов XX века заболеваемость корью на Крайнем Севере, в Сибири и на Дальнем Востоке достигала 4000 и более на 100 000 населения, то во второй половине XX века и в течение первых 12 лет XXI века в регионах Крайнего Севера не было зарегистрировано ни од-

ного смертельного исхода от кори. У заболевших корь протекала очень легко и заканчивалась полным выздоровлением [14].

Исследователи, работающие в зонах тропического и субтропического климата, связывают тяжелое клиническое течение и высокую летальность от кори на этих территориях с низким уровнем жизни населения, голоданием, с высокой заболеваемостью бактериальными и вирусными инфекциями. Однако, как в зонах жаркого климата, так и на Крайнем Севере уровень жизни различен. На территориях живет не только коренное, но и пришлое население. В странах тропического и субтропического климата смертность от кори одинаково высока среди обеих групп населения. Продолжительность жизни у народов Севера более чем на 10 лет меньше среднероссийской [15–16]. Не способствовала существовавшему утяжелению коревой инфекции со смертельным исходом и высокая заболеваемость интеркуррентными инфекциями на Крайнем Севере. Известно, что дети, проживающие в Заполярье, очень часто болеют острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе осложнившимися пневмониями и др. Так, отмечено, что из числа привитых против кори за 1–2 месяца и в течение первого месяца после вакцинации интеркуррентные инфекции переносят 80–100% детей [17].

Таким образом, остается неясным, почему на Крайнем Севере корь на протяжении последних 100 лет существенно эволюционировала из тяжелейшего преимущественно смертельного заболевания в инфекцию с достаточно легким клиническим течением и исходом в выздоровление. В то же время в тропических и субтропических зонах, как у коренного, так и у пришлого населения летальность при кори в допрививочный период оставалась высокой. Социальный фактор (голодание коренного населения тропиков и субтропиков и перенесение инфекционных заболеваний и других), вряд ли объясняет сложившуюся ситуацию, т. к. дети как беднейшего, так и социально обеспеченного населения, а также пришлого населения из средних широт одинаково часто переносят тяжелейшую корь со смертельным исходом. Миграция населения существенно усилилась не только в экстремальных зонах Юга, но и на Крайнем Севере. В изолированные популяции населения импортировался вирус кори в основном из средних широт евроазиатского континента. Требуется также объяснения различное течение кори на разных территориях. Крайний Север, тропики и субтропики относятся к экстремальным для человека зонам проживания с низкой продолжительностью жизни не только пришлого, но и коренного населения. Любая вирусная инфекция, в том числе и коревая, развивается в результате взаимодействия системы «макроорганизм — вирус». В разных типах очагов на систему «макроорганизм — вирус» воздействуют экологические факторы, в том числе и экстремальные. Однако, ни сниженная иммунная реактивность коренного и пришлого населения Крайнего Севера, ни перенесение различных инфекций, ни низкий прожиточный уровень не способствуют развитию тяжелых клинических форм кори с высокой летальностью.

Нами проведен анализ влияния особого экологического фактора Крайнего Севера и экстремальных территорий Юга — температуры, при которой функционирует система «макроорганизм — вирус». В связи с воздушно-капельным распространением вируса кори мы использовали анализ

термо-географических параллелей в диагностике и клинике воспалительных заболеваний околоносовых пазух у жителей Крайнего Севера и Сибири. Установлен «северный» вариант «нормы» тепловой картины лица. В условиях Крайнего Севера локальная температура на лице в среднем снижена на 3 °С по сравнению со средними широтами Сибири. На фоне сниженной температуры лица характерным явилось учащение латентно протекающих инфекций. У жителей Крайнего Севера латентно протекающий гайморит встречается в 2 раза чаще, чем у населения средних широт Сибири (22,2 и 13,3% соответственно). К сожалению, в доступной нам литературе не удалось найти результаты подобных исследований в тропических и субтропических зонах [18].

Дикие штаммы вирусов, в том числе возбудителей кори, состоят из смешанных популяций с различной степенью вирулентности. В экспериментах на культурах тканей и куриных эмбрионах установлено, что вирулентность вирусов кори, краснухи, паротита, полиомиелита, гриппа и др. коррелирует с их способностью репродуцироваться при различных температурах (признак rct). При более высоких температурах подавляется репродуктивная активность естественно-ослабленных вирионов в вирусной популяции, а при низких температурах — вирулентных [19–20]. Очевидно, в результате естественного отбора на Крайнем Севере преобладают естественно-ослабленные возбудители инфекционных заболеваний, в частности кори, которые приводят к развитию инфекции с достаточно легким клиническим течением. По всей вероятности, в тропиках и субтропиках под влиянием высоких температур идет селекция высоковирулентных популяций вируса. Следует учесть, что до внедрения системы вакцинопрофилактики заболеваемость на Крайнем Севере была такой же высокой как в экстремальных условиях тропиков и субтропиков. Это объясняется интенсивной циркуляцией естественно-ослабленных популяций вируса кори на Крайнем Севере при пониженной иммунной реактивности людей на специфический противокоревой антиген (в частности, на Крайнем Севере нами установлен иммунологически недостаточный тип реагирования населения на специфический вирусный антиген) [21].

В 1983 году на сессии АМН СССР нами обсуждался вопрос о целесообразности вакцинопрофилактики среди детей и взрослых коренного и пришлого населения Крайнего Севера в связи с легким течением заболевания. Необходимость дальнейшей иммунизации детей и ревакцинации взрослых была обусловлена преимущественно возможностью заноса вируса из регионов Крайнего Севера на другие территории России и зарубежных стран.

В связи с массовыми первичными контактами детей с вирусом кори на всем земном шаре, в исходе которых наблюдается либо заболевание любой степени тяжести, либо бессимптомная корь, вследствие проникновения в организм низких концентраций высоковирулентных штаммов, приводящих к естественной иммунизации, корь трансформировалась в категорию детских инфекций. Такая ситуация сохранялась до периода элиминации возбудителя на больших территориях в результате массовой вакцинопрофилактики. В начале вакцинального периода надежная защита детей от кори была связана с грунд-иммунитетом, сформировавшимся вследствие проведения прививок инактиви-

рованной или живой вакцинами, а также наслоения на вакцинный вирус циркулирующего в коллективах живого вирулентного вируса. Это привело к элиминации вируса кори на больших территориях, что позволило сертифицировать их, как свободные от вируса. Однако в связи с прекращением циркуляции вируса кори на больших территориях, грунд-иммунитет уже не поддерживается циркулирующей дикими популяциями вируса. В большей степени остаются незащищенными лица в возрасте от 16 до 40 лет, не контактировавшие с дикими популяциями вирулентного вируса.

Таким образом, грунд-иммунитет, сформировавшийся у детей, привитых живой коревой вакциной, но не поддерживаемый ревакцинациями взрослых людей, оказался недостаточным для защиты населения от кори. По данным ВОЗ, в 2011 г. корь зарегистрирована в 43 странах Европы и Азии, причем заболевания корью возникли не только в слаборазвитых странах, но и в тех, где вакцинация началась раньше и проводилась тщательно. Так, во Франции заболело свыше 15 тысяч человек, Италии — 5 тыс., Румынии — 2,8 тыс., Испании — 2 тыс.

По итогам 2011 года в России зарегистрирован 621 случай кори, из них в Красноярске переболело 20 человек (двое детей и 18 человек в возрасте от 27 до 59 лет).

Большинство случаев заболевания связаны с заносом различных генотипов вируса, преимущественно не выявляемых ранее в России из стран с экстремально высокими температурами воздуха (Африка, Индия, Иран, Узбекистан).

Население, живущее в период массовой циркуляции вируса кори, постепенно уходит. Формируются поколения, не контактировавшие с вирулентными вирусами. В эпидемический процесс в настоящее время вовлечены не только не привитые лица и пациенты, не имеющие сведений о прививках, но и взрослые, ранее получившие 1 и 2 дозы коревой вакцины. В связи с этим возникает опасность массовых заболеваний, возможно эпидемий кори не только детского, но в большей степени взрослого населения. Корь из детской вновь превращается в инфекцию всего постнатального онтогенеза человека. Следовательно, наши исследования должны быть направлены на усовершенствование системы вакцинопрофилактики взрослого населения с созданием вторичного иммунного ответа.

При угрозе дальнейшего возникновения эпидемических вспышек и даже эпидемий кори необходимо создать вакцину нового типа для ревакцинации ослабленным вирусом (холодоадаптированные штаммы), с целью стимуляции вторичного иммунного ответа, который приобрел бы способность частично циркулировать в популяциях и коллективах (как это наблюдалось в регионах Крайнего Севера). В то же время, непрерывная циркуляция вируса должна подавляться грунд-иммунитетом, обеспеченным первичной вакцинацией.

Выводы

1. При антропонозах в популяциях и коллективах людей формирование экологического гомеореза происходит на межвидовом уровне в системе макроорганизм — вирус при воздействии экологических факторов в чреде поколений раздельно на организм человека и вирус, а также на функционально-динамическую систему в целом.

2. Циркуляция вируса кори среди популяций людей, проживающих на территориях с экстремально высокими температурами, сопровождается селекцией высоковирулентных возбудителей инфекции. При заражении людей холодоадаптированными штаммами вирусов развивается легкое клиническое проявление заболевания. При высокой степени аттенуации такие штаммы вирусов могут быть использованы для конструирования живых вакцин.

3. При элиминации вируса кори на отдельных территориях необходимо поддерживать грунд-иммунитет повторными ревакцинациями как детского, так и особенно взрослого населения. В связи с интродукцией штаммов вируса кори из регионов с экстремально высокими температурами в средние широты и на Крайний Север не исключена вероятность развития тяжелых форм заболеваний корью с высокой летальностью.

Литература:

1. Шмальгаузен И.И. Пути и закономерности эволюционного процесса. — М., 1974. — 317 с.
2. Levontin R.C. The genetic basis of evolutionary changer. — New-York; London, 1974. — 351 с.
3. Фефелова В.В. Иммуногенетические характеристики монголоидных популяций Сибири и Дальнего Востока // Бюл. СО РАМН. — 2002. — № 3. — С. 6.
4. Дубов А.В. Стресс и адаптация как основные элементы формирования экологического гомеореза // Дизрегуляторная патология органов и систем. — М., 2004. — С. 151.
5. Борисов А.Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, С.В. Смирнова // Сиб. мед. журн. — Томск, 2008. — Т. 23, № 3—1. — С. 13—18.
6. Dubov A.V. Ecological homeorhesis as the stage of microevolution // European Journal of natural history. — 2007. — № 2. — P. 142—145.
7. Дубов А.В. Экологический гомеорез как основа эволюции // Фундаментальные исследования. — 2005. — № 10. — С. 77—78.
8. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 4—8.
9. Жданов В.М. Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 372 с.
10. Особенности клинических проявлений и нарушений иммунного статуса у детей с перинатальным инфицированием ВИЧ на момент установления диагноза / А.Г. Петрова, Е.В. Москалева, С.В. Смирнова, В.Т. Киклевич // Дальневосточный мед. журнал. — 2008. — № 2. — С. 80—81.
11. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. — 2000. — № 1. — С. 4—10.
12. WHO. Strategies for reducing global mdsles mortality // Weakly Epidemiol. Rec. — 2000. — № 75. — P. 411—416.
13. Segquence homology within the marbithviruses / S. Rozenblatt et al. // J. virol. — 1985. — V. 53. — P. 684—690.
14. Дубов А.В. Проблемы вирусологии в Сибири и на Крайнем Севере // Вестник АМН СССР. — 1983. — № 12. — С. 87—90.
15. Манчук В.Т. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири / В.Т. Манчук, Л.А. Надточий // Бюл. СО РАМН. — 2010. — Т. 30, № 3. — С. 24—32.
16. Манчук В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири // Бюл. СО РАМН. — 2012. — Т. 32, № 1. — С. 93—98.
17. Анпилогова Л.В. Состояние корового поствакцинального иммунитета у детей, проживающих в условиях Крайнего Севера: Автореф. дис. ... к.б. н. — М., 1986. — 20 с.
18. Егорова Т.А. Термо-реографические параллели в диагностике и клинике воспалительных заболеваний околоносовых пазух у жителей Крайнего Севера и Сибири: Автореф. дис. ... к.м.н. — Л., 1989. — 22 с.
19. Характеристика холодоадаптированного штамма вируса гриппа А / Гонконг / 1/68/162/35 как потенциального донора аттенуации и высокой репродуктивности / Л.М. Цибалова и др. // Вопр. вирусол. — 2012. — № 6. — С. 13—17.
20. Особенности иммунного ответа детей в Заполярье на живую коревую вакцину / Л.В. Анпилогова и др. // Журн. микробиол. — 1987. — № 12. — С. 51—56.

Проводится подписка на журнал

«Детские инфекции» на 2013-2014 гг.

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

ПОДПИСКА

Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей

Т. А. Чеботарева¹, А. Л. Заплатников¹, И. Н. Захарова¹, Е. Н. Выжлова²

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России¹, Москва, ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России², Москва

Предложена новая схема дозирования препарата ВИФЕРОН[®], суппозитории ректальные, у детей раннего возраста II, III и IV групп здоровья, что позволило достичь более выраженных клинических и иммунологических эффектов при лечении гриппа и острых респираторных инфекций по сравнению с ранее используемой.

Ключевые слова: ВИФЕРОН[®], грипп, дети, иммунитет, интерферон, острые респираторные вирусные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, часто болеющие дети

Modern Opportunities of Interferon Therapy at Influenza and Acute Respiratory Infections in Children

T. A. Chebotareva¹, A. L. Zaplatnikov¹, I. N. Zakharova¹, E. N. Vyzhlova²

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Russia, Moscow¹
Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow²

The new dosing scheme for the preparation VIFERON[®], rectal suppositories for infants of II, III and IV groups of health was suggested. The application of the scheme has resulted in a more pronounced clinical and immunological effects at treatment of influenza and acute respiratory infections compared to the previously used scheme.

Key words: VIFERON[®], influenza, children, immunity, interferon, acute respiratory viral infections, recurrent respiratory infections, sickly children

Контактная информация: Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии РМАПО; 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Тушинская ДГБ; 949-17-22

УДК 616.9:615.37

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — одни из самых частых заболеваний в педиатрической популяции, на долю которых приходится до 70–80% всей инфекционной патологии детей [1–2].

К настоящему времени насчитывается более 140 различных вирусов — возбудителей острых респираторных инфекций: вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, коронавирусы и др. Всех их объединяет тропность к органам дыхательной системы и, как следствие, однотипность клинической симптоматики [1–2]. Учитывая недостаточную доступность для практики экспресс-методов этиологической диагностики, верификация ОРИ, как правило, не проводится. Это существенно ограничивает возможность применения этиотропных лекарственных средств при ОРИ и объясняет повышенный интерес к иммуномодулирующим препаратам. Так при лечении ОРИ у детей особое внимание уделяется препаратам рекомбинантного альфа-2 интерферона, которые не только сокращают продолжительность заболевания и выраженность клинических проявлений, снижают риск развития осложнений и суперинфекции, но и одновременно обладают профилактическим действием. При этом универсальным препаратом выбора для терапии гриппа и других ОРИ у детей является ВИФЕРОН[®], суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в сочетании с препаратами антиоксидантного действия — α -токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты в терапевтически эффективных дозах). К настоящему времени накоплен 15-летний опыт его успешного клинического применения, однако проведен-

ные в период 2005–2010 годов исследования эффективности и безопасности показали снижение результативности предложенной ранее схемы терапии. Высказывается предположение, что одной из причин этого может быть ухудшение состояния здоровья детей, сопровождающееся более существенными нарушениями функционирования иммунитета.

Так, по данным официальной статистики, за последние 10 лет заболеваемость детей, в том числе новорожденных, различными инфекционно-воспалительными заболеваниями выросла, в среднем, в 1,4 раза. При этом результаты всероссийской диспансеризации свидетельствуют, что к I группе здоровья могут быть отнесены только 10%. Во многом это связано с влиянием неблагоприятных экологических и социально-экономических факторов [3]. Установленные негативные воздействия на организм детей приводят, в том числе, и к росту заболеваемости ОРИ. Отмечено, что дети за эпидемический сезон болеют неоднократно, с высокой частотой формирования тяжелых и осложненных форм, хронических вариантов течения. При этом особую тревогу вызывают дети с более высоким, чем у сверстников уровнем заболеваемости ОРИ — так называемые часто болеющие дети (ЧБД). Это обусловлено не только более частыми эпизодами у них ОРИ и, соответственно, большими материальными потерями, но и неблагоприятным влиянием рекуррентных инфекций на состояние их здоровья и социальной адаптации, а также высокому риску возникновения педагогических проблем и снижению качества жизни в целом [2, 4–7]. При этом подчеркивается, что в

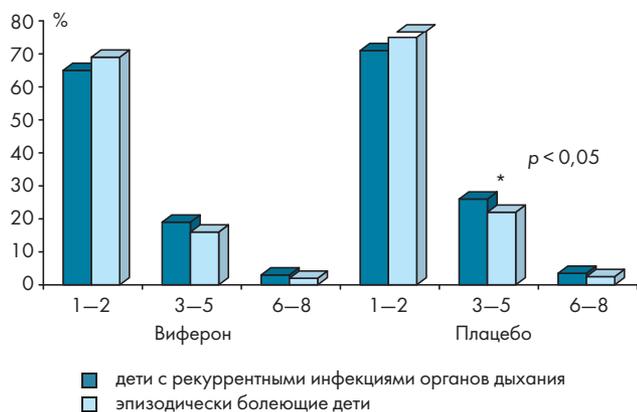


Рисунок 1. Купирование клинических признаков острой респираторной инфекции у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания и эпизодически болеющих детей при разных способах лечения (балльная оценка)

группе ЧБД должны наблюдаться только те пациенты, рекуррентные респираторные инфекции у которых возникают из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма [2, 4]. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок, когда под маской «ЧБД» пропускается более серьезная патология (аллергические заболевания респираторного тракта, пороки развития бронхолегочной системы и ЛОР-органов, первичные иммунодефициты, мукоцилиарная недостаточность, различные ферментопатии, гастро-эзофагальный рефлюкс, упорно-персистирующие герпес-инфекции, различные цитопенические состояния и др.) [6].

В то же время накапливается все больше данных о том, что на современном этапе у детей, даже неимеющих стойких органических поражений, значительно ухудшилось состояние иммунной системы по сравнению с 80–90-ми годами XX века [3, 8–10]. Так, у детей II–IV групп здоровья выявлено наличие значимых нарушений в функционировании иммунной, в том числе интерфероновой системы — отмечена напряженность процессов иммунного реагирования и недостаточность резервных возможностей, что вызывает нарушение процессов оптимальной адаптации ребенка к факторам окружающей среды [11–12]. Кроме этого, хорошо изучены к настоящему времени возрастные особенности интерфероновой системы у детей, свидетельствующие о сниженной противовирусной защите. Установлено, что у детей в возрасте от одного месяца до 3-х лет способность к продукции интерферона снижена в 9 раз, у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет отмечено снижение способности к продукции в 6 раз по сравнению с взрослыми пациентами. У некоторых детей в возрасте от 7 до 18 лет сохраняется незрелость системы интерферона [13]. Нарушения в функционировании иммунной системы у детей с нарушенным состоянием здоровья лежат в основе иммунопатогенеза ОРИ. При этом в период разгара заболевания значительно снижается концентрация интерферона альфа и интерферона гамма в сыворотке крови, что до-

стоверно более выражено по сравнению с детьми I группы здоровья. Также отмечается снижение способности к индуцированной продукции интерферона альфа и гамма иммунокомпетентными клетками, снижение функциональной активности натуральных киллеров на 30% [14–17]. Особенность иммунологических реакций у детей II–IV групп здоровья, выражающаяся снижением резервных возможностей интерфероногенеза в период разгара и период ранней реконвалесценции ОРИ (5–7 дни болезни), способствует затяжному течению заболевания, формированию осложнений, а также повышенной частоте рекуррентных инфекций респираторного тракта.

Проведенные исследования показывают, что в патогенезе инфекционных заболеваний одну из ведущих ролей играют процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается частыми инфекциями респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья. Продукты ПОЛ являются крайне токсичными и могут нарушать ход обменных процессов. В работах В. В. Малиновской [18, 19] показана взаимосвязь функционирования системы интерферона и интенсивности процессов ПОЛ мембран клеток: установлено, что при нормальных уровнях продукции интерферона при нарушении баланса ПОЛ-АОЗ (значительное повышение концентрации шиффовых оснований, МДА, гидроперекисей) при тяжелых формах ОРИ происходит быстрая инактивация как эндогенного, так и экзогенного интерферона, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекционным возбудителям. Включенный в состав препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, антиоксидантный комплекс позволяет повысить терапевтическую эффективность интерферона в 14 раз. Тем не менее, в современной клинической практике подходы к режиму дозирования и схемам применения препаратов интерферона должны быть пересмотрены для групп детей с нарушениями в состоянии здоровья.

Подтверждением эффективности нового режима дозирования препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, при терапии ОРИ послужили исследования, проведенные на кафедре детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (зав. кафедрой проф. Мазанкова Л.Н.). Общее количество пациентов, принявших участие в исследованиях составило 228 человек.

Применялся препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, у детей с отклонениями в состоянии здоровья, больных ОРИ, в следующих возрастных дозах и схемах:

от 1 мес. — до 3-х лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;

с 3-х лет до 7-ми лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама

с 7-ми до 18-ти лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Применение данной схемы продемонстрировало положительное влияние интерферонотерапии на сроки купирования клинических симптомов заболевания, а также на показатели интерферонового статуса. Стоит особо отметить, что в одном из упоминаемых исследований, проведенных проф. Чеботаревой Т.А., проф. Тиминой В.П., была доказана тесная взаимосвязь отягощенности преморбида у детей и доза-зависимого клинического эффекта препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные. В данном исследовании пациенты с выраженными отклонениями в состоянии здоровья в разработку не включались, поэтому маркером отягощенности служили сведения о частоте рекуррентных ОРВИ в течение года, предшествовавшего заболеванию. Анализ был проведен путем сравнения интегрированных показателей выздоровления (метод балльной оценки) в сопоставимых по возрасту и др. параметрам группах детей, но различающихся по числу перенесенных ОРВИ: I группа — «часто болеющие» (6—10 и более раз) — ЧБД, II группа — «эпизодически болеющие» (2—5 раз) — ЭБД. Разделение детей по названным группам осуществлялось в соответствии с данными литературы о частоте неизбежных и закономерных инфекций у детей различного возраста [20, 21]. Полученные результаты свидетельствовали о выраженной тенденции к более быстрому выздоровлению ЭБД по сравнению с ЧБД на фоне лечения плацебо и отсутствии различий в аналогичных группах на виферонотерапии. Это является достоверным подтверждением эффективности терапии препаратом ВИФЕРОН®, суппозитории и целесообразности ее проведения у детей с рекуррентными ОРВИ указанными возрастными дозами и схемами (рис. 1).

В целом исследования показали, что применение новой схемы дозирования препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, у детей раннего возраста II, III и IV групп здоровья позволило достичь более выраженных клинических и иммунологических эффектов при лечении ОРВИ по сравнению с ранее используемой схемой дозирования [11—13].

Клинический эффект модифицированной терапии выразался:

- в сокращении длительности периода лихорадки $1,0 \pm 0,3$ суток против $2,1 \pm 0,4$ — в группе сравнения с общепринятой терапией препаратом ВИФЕРОН® в дозировках в соответствии с утвержденной инструкцией;

- в уменьшении продолжительности интоксикации $2,7 \pm 0,3$ суток по сравнению с $3,8 \pm 0,4$ — в группе сравнения;

- в сокращении времени затрудненного носового дыхания $4,6 \pm 0,3$ суток по сравнению с $5,4 \pm 0,4$ — в группе сравнения, сокращение периода ринореи — более чем на 1,5 дня в основной группе по сравнению с группой сравнения;



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).

- ✓ **Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности**
- ✓ **Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами**
- ✓ **Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты**



Блокирует размножение вируса



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы



ферон

(499) 193 30 60 | viferon.su

■ в сокращении продолжительности катарального синдрома (длительность гиперемии слизистых оболочек небных миндалин и глотки) $3,3 \pm 0,2$ суток по сравнению с $4,9 \pm 0,4$ — в группе сравнения;

■ в ускорении процесса элиминации возбудителей со слизистой оболочки дыхательных путей.

В других исследованиях [14—17] было показано, что у детей II—IV групп здоровья с ОРИ на фоне модифицированной схемы применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, наиболее быстрый регресс основных клинических симптомов заболевания, сопровождался восстановлением индуцированной продукции альфа-интерферона и гамма-интерферона клетками крови. Модифицированная схема применения препарата Виферон®, суппозитории ректальные, позволила также существенно снизить госпитальное суперинфицирование и развитие осложнений. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев по окончании терапии выявило уменьшение количества заболевших впоследствии детей в 2,5 раза и сокращение количества повторных эпизодов ОРИ на 27%.

Практические рекомендации

1. ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, при гриппе и других острых респираторных инфекциях рекомендуется назначать:

детям раннего и дошкольного возраста в любой стадии заболевания при тяжелом и среднетяжелом состоянии/форме заболевания;

детям II—IV групп здоровья в возрасте от 1-го года до 18 лет в любой стадии заболевания, а также для сезонной профилактики.

2. ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, следует применять в форме 10-дневного курса по 2 суппозитория в сутки в дозах:

от 1 мес. до 3-х лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;

с 3-х лет до 7-ми лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;

с 7-ми до 18-ти лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Литература:

1. Учайкин В.Ф. Детские инфекционные болезни. — М., 2008. — 800 с.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — 69 с.
3. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста / С.К. Каряева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — №6. — С.114—117.
4. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей /

- Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. — М., 2001.
5. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. Вып. 4. — М.: МНИИПДХ, 2004. — 256 с.
6. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы // Вопр. практ. педиатрии. — 2008. — Т. 3, №5. — С. 103—109.
7. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости / Т.В. Казюкова и др. // Педиатрия. — 2012. — №5. — С. 42—45.
8. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учебное пособие. Под редакцией В.А. Доскина. — М., 2008.
9. Нестерова И.В. Низко, средне и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно рецидивирующей вирусной инфекции // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т. 1, №3. — С. 70—76.
10. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона: Методические рекомендации № 24. Составители: Учайкин В.Ф., Малышев Н.А., Малиновская В.В. и др. — М., 2012.
11. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммуноотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей: Учебно-методическое пособие для аллергологов-иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. — М., 2012.
12. Шабалов Н.П. Педиатрия. — С-Пб.: «Питер», 2003. — С. 63—64.
13. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона: Автореф. дисс. ... д.б.н. — М., 1985. — 48 с.
14. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность / И.Н. Захарова и др. // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — №3. — С. 49—54.
15. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста / И.Н. Захарова и др. // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2011. — №1. — С.70—73.
16. Захарова И.Н. Клинико-иммунологическая эффективность применения препарата на основе рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ Виферон® (суппозитории и мазь) при лечении острых респираторных инфекций у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, В.В. Малиновская, Л.Б. Торшхоева // Педиатрия. — 2011. — №4. — С.28—33.
17. Применение Виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Т.А. Чеботарева, В.П. Тимина, В.В. Малиновская, Л.А. Павлова // Детский доктор. — 2000. — №5. — С.16—18.
18. Малиновская В.В. Эффективность отечественного препарата ВИФЕРОН при лечении вирусных гепатитов. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. — М., 2009. — С.126—127.
19. Малиновская В.В., Ершов Ф.И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике // Вестник Академии мед.наук.— 1990. — №7. — С. 32—38.
20. Рачинский С.В. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания. — М., 1987. — 496 с.
21. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Причины и профилактика частых инфекций у детей раннего возраста: Лекция. — М.: РМАПО, 1994. — 34 с.

Частота выявления хламидий в носоглотке у школьников с помощью метода прямой иммунофлуоресценции

Т. А. КАПУСТИНА, Е. В. БЕЛОВА, Т. И. КИН

ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

В статье представлены сведения о распространенности хламидийного инфицирования верхнего отдела респираторного тракта у школьников. Исследователями показана видовая структура идентифицированных хламидий в зависимости от пола и возраста, а также превалирование у детей с положительными хламидийными антигенами острой и хронической ЛОР-патологии, по сравнению с неинфицированными детьми. Полученные результаты базируются на обследовании 708 школьников в возрасте от 7 до 14 лет включительно. Диагностика хламидий осуществлялась методом прямой иммунофлуоресценции.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, респираторный тракт, школьники

Frequency of Revealing Chlamydia in the Throat in Schoolchildren by Means of Direct Immunofluorescence

T. A. Kapustina, E. V. Belova, T. A. Kin

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

The article presents information on the prevalence of chlamydial infection of the upper respiratory tract in schoolchildren. Researchers have shown specific structure of the identified chlamydia depending on gender and age of the patients, as well as the prevalence of children with positive chlamydial antigens of acute and of chronic upper respiratory disease, compared with uninfected children. These results are based on a survey of 708 schoolchildren between the ages of 7 and 14 years. Chlamydia diagnosis was performed by direct immunofluorescence.

Key words: Chlamydia infection, respiratory tract, schoolchildren

Контактная информация: Капустина Татьяна Анатольевна — д.м.н., научный руководитель клинического отделения патологии ЛОР-органов Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН; 660017, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3; 8 (3912) 228-06-58; imprn@imprn.ru

УДК 616.9:579.84

В связи с широким распространением, респираторные заболевания у детей являются серьезной проблемой не только для педиатрии, но и для всего здравоохранения в целом. Несмотря на то, что заболевания дыхательных путей хорошо известны каждому педиатру, в настоящее время существует множество нерешенных проблем в понимании этиологии и патогенеза отдельных форм заболеваний, в их диагностике. За последние два десятилетия этиологический спектр возбудителей заболеваний дыхательных путей существенно расширился. Благодаря открытию ранее неизвестных патогенных микроорганизмов, внедрению в медицинскую практику новых эффективных лабораторных методов диагностики, стали часто выявляться при воспалительной патологии носа и глотки такие внутриклеточные возбудители как микоплазмы и хламидии. Прицельное изучение морфологических, биохимических и антигенных характеристик позволило установить причастность этих инфекций к возникновению воспалительной патологии респираторного тракта, что значительно дополнило представление об эпидемиологии и этиопатогенезе этих заболеваний. В научно-практической программе, разработанной Союзом педиатров России и Международным Фондом охраны здоровья матери и ребенка (2002 г.), сказано, что хламидии являются важным респираторным возбудителем.

Социально-экономическая и медицинская значимость хламидийной инфекции определяется существенным влиянием на воспроизводство населения. Так, согласно ряду научных исследований, хламидиоз урогенитального тракта диагностируется у 11–40% беременных женщин [1, 2]. Риск передачи инфекции плоду составляет 40–92%, в результате этого более 7% новорожденных уже при рожде-

нии оказываются инфицированными хламидиями [3, 4]. При этом у 40% из них возникают конъюнктивиты, у 15–20% — назофарингиты, у 10–20% — бронхиты и пневмонии, у 5% — гастроэнтериты, проктиты, у 15% — вульвиты, уретриты, у 6% детей процесс приобретает септический характер [1, 5].

В качестве возбудителя острых респираторных заболеваний у детей хламидии признаются в 18% случаях, obstructивного ларинготрахеита — в 15% случаев [6, 7]. Согласно другим исследованиям, проведенным с использованием методов ДНК-диагностики и иммуноферментного анализа, хламидийная этиология у детей при остром бронхите была установлена у 13–25% детей, при пневмонии — у 10–32%. До 80% детей с пневмонией, ассоциированной с хламидийной инфекцией, относится к детям раннего и дошкольного возрастов [6, 8, 9].

Результаты широкомасштабных сероэпидемиологических исследований, проведенных в США, Швеции, Финляндии и Конго позволили обнаружить противохламидийные антитела у 30–69% детей [10–13]. Наши исследования с использованием одного из наиболее чувствительных методов диагностики хламидийной инфекции — прямой иммунофлуоресценции — показали, что у детей дошкольного возраста, посещающих детский сад, хламидийные структуры были обнаружены у 24,8% лиц [14].

Таким образом, в настоящее время достаточно весомое место в иницировании заболеваний верхних дыхательных путей среди детского населения принадлежит хламидийной инфекции. Дети, посещающие образовательные учреждения, вследствие тесных контактов с инфицированными хламидиями детьми и взрослыми, являются группой риска в плане потенциального заражения этой инфекцией. Поэто-

Таблица 1. Распространенность различных видов хламидий у школьников

Возрастная группа	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. trachomatis</i>		Хламидийная микст-инфекция (случаи)		Всего выявлено детей с (+) хламидиями	
	n	% 95% ДИ	n	% 95% ДИ	n	% 95% ДИ	n	% 95% ДИ
Группа 1: 7–11 лет, n = 491	63	12,8 10,0–15,9 p < 0,001	30	6,1 4,2–8,4 p = 0,04	21	4,3 2,7–6,2 p < 0,001	72	14,7 11,7–17,9 p < 0,001
Группа 2: 12–15 лет, n = 217	10	4,6 2,2–7,8	6	2,8 1,0–5,4	1	0,5 0,0–1,8	15	6,9 3,9–10,7
ВСЕГО (n = 708)	73	10,3 8,2–12,7	36	5,0 3,6–6,8	22	3,1 2,0–4,5	87	12,3 10,0–14,8

p — статистическая значимость различий между группами детей разного возраста

му, учитывая высокую частоту верификации хламидийной инфекции у детей дошкольного возраста, целью настоящего исследования, явилось выявление частоты инфицирования верхнего отдела респираторного тракта хламидиями у организованного детского населения школьного возраста.

Материалы и методы исследования

Частота выявления хламидийной инфекции изучалась по данным одномоментного исследования 708 школьников. Для выполнения поставленной цели использовались сводные результаты обследования групп детей разного возраста. В зависимости от возраста дети были разделены на две группы. Первую группу составили дети младшего школьного возраста (от 7 до 11 лет) в количестве 491 человек, вторую — 217 детей старшего школьного возраста (от 12 до 15 лет). Формирование отдельных выборок с применением случайного отбора осуществлялось по списочному составу классов с откликом от 84,1 до 89,5%. По половозрастному составу выборочные совокупности детей, сформированные по признаку наличия или отсутствия хламидий, оказались сопоставимыми.

Диагностика хламидийной инфекции проводилась методом прямой иммунофлюоресценции. Нами идентифицировались два вида хламидий: *Chlamydia trachomatis* (*S. trachomatis*) и *Chlamydia pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Метод ПИФ выполнялся с использованием тест-систем «ХламиСлайд» (ООО «Галарт»-Диагностикум) с мечеными флюорохромом моноклональными хламидийными антителами против основных белков наружной мембраны *S. trachomatis* и *S. pneumoniae*. Материалом для верификации антигенов хламидий являлись мазки-соскобы со слизистой оболочки верхнего отдела задней стенки глотки и носа.

Необходимо отметить, что одним из самых ответственных моментов в диагностике хламидийной инфекции является забор материала и приготовление препаратов для последующего исследования. Учитывая, тот факт, что хламидии, в частности, *S. trachomatis*, имеют большую тропность к цилиндрическому эпителию, нами забирались мазки со слизистой оболочки, покрытой цилиндрическим мерцательным многоядерным эпителием, локализующимся в области дна полости носа и боковой стенки носа до нижнего края

средней носовой раковины, а также в верхней части глотки (в носоглотке).

Забор клинических образцов осуществлялся утром натощак с помощью стерильного одноразового зонда с ватным тампоном, при этом зонд прижимали к поверхности и смещали легким поскобливающим движением. В случаях избытка слизи или наличия гнойного отделяемого поверхность слизистой оболочки очищалась от них другим ватным тампоном. Обязательными условиями, определяющими качество забора материала для исследования, является наличие в мазке неразрушенных эпителиальных клеток и отсутствие примеси крови. Взятый материал распределялся тонким слоем по поверхности лунок обезжиренного предметного стекла, подсушивался на воздухе и доставлялся в лабораторию.

Для описания бинауральных признаков вычислялись их относительные частоты и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Оценка значимости различий относительных показателей проводилась с помощью t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. За максимально приемлемую вероятность ошибки 1 рода (p) была принята величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

Результаты и их обсуждение

Хламидийные структуры в мазках, взятых со слизистой оболочки глотки у детей, посещающих школу, были обнаружены у 87 человек из 708 обследованных, что составило 12,3%. Положительные маркеры хламидийной инфекции были выявлены у 72 (14,7%) из 491 обследованных детей младшего школьного и 15 (6,9%) из 217 — старшего возраста. Частота выявления хламидий у детей младшего школьного возраста превышала аналогичный показатель у детей старшего школьного возраста, более, чем в два раза (p < 0,001). У 22 (3,1%) детей обеих возрастных групп было выявлено одновременно два вида хламидий: *S. pneumoniae* и *S. trachomatis* (табл. 1).

Наиболее часто выявлялась *S. pneumoniae*, которая была обнаружена у 73 детей (в 10,3%). *S. trachomatis* верифицировалась в 2 раза реже *S. pneumoniae* (p < 0,001) и была идентифицирована у 36 детей (в 5,0%). В группе детей младшего школьного возраста значительно чаще выявлялась *S. pneumoniae* (p < 0,001) — в 12,8% случаях. Частота выявления *S. trachomatis* в этой группе детей состав-

Таблица 2. Частота обнаружения хламидий у школьников в зависимости от пола и возраста

Пол	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>		<i>Chlamydia trachomatis</i>		Хламидийная микст-инфекция		Всего выявлено детей с хламидиями	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Общая группа детей 7–15 лет (n = 708, из них: м – 364, ж – 344)								
мужской	38	10,4	23	6,3	14	3,8	47	12,9
женский	35	10,2	13	3,8	8	2,3	40	11,6
7–11 лет (n = 491, из них: м – 246, ж – 245)								
мужской	31	12,6	19	7,7	13	5,3	37	15,0
женский	32	13,1	11	4,5	8	3,3	35	14,3
12–15 лет (n = 217, из них: м – 118, ж – 99)								
мужской	7	5,9	4	3,4	1	0,9	10	8,5
женский	3	3,0	2	2,0	0	0	5	5,1

статистически значимые различия между мальчиками и девочками не установлены ($p > 0,5$)

вила 6,1%. Тогда как в группе детей старшего школьного возраста с одинаковой частотой ($p = 0,3$) выявлялась и *C. pneumoniae* (в 4,6%) и *C. trachomatis* (в 2,8%). Хламидийное микст-инфицирование у детей младшего школьного возраста встречалось чаще ($p < 0,001$) — в 4,3% случаях, в то время как у детей старшего школьного возраста — в 0,5% случаев, и было выявлено только у одного ребенка.

Статистически значимых половых различий в инфицировании слизистой оболочки верхнего отдела респираторного тракта хламидиями получено не было (табл. 2). Так, среди всех обследованных детей хламидийный возбудитель с одинаковой частотой ($p = 0,6$) выявлялся как у мальчиков (в 12,9%), так и у девочек (в 11,6%). Нами не были доказаны половые различия в инфицировании детей различными видами хламидий: *C. pneumoniae* — в 10,2% у девочек и 10,4% у мальчиков, *C. trachomatis* соответственно 3,8 и 6,3% ($p = 0,1$).

Также не было выявлено значимых различий по частоте хламидийного возбудителя у мальчиков и девочек в зависимости от возраста ($p > 0,3$). У мальчиков и у девочек младшего школьного возраста хламидии были верифицированы соответственно в 15,0% (у 37 из 246 мальчиков) и в 14,3% (у 35 из 245 девочек). У детей старшего школьного возраста хламидийная инфекция была идентифицирована в 8,5% у мальчиков (у 10 из 118) и в 5,1% у девочек (у 5 из 99).

Проведенный анализ частоты выявления оториноларингологической патологии у инфицированных и неинфицированных хламидиями детей в зависимости от возраста ребенка показал, что у детей младшего школьного возраста с подтвержденной хламидийной инфекцией чаще определялись острые заболевания (соответственно в 43,1% против 15,3%, $p < 0,001$), а также был значительно выше суммарный показатель частоты всех выявленных заболеваний ЛОР-органов ($p < 0,001$). Кроме этого, у инфицированных детей значительно меньше, чем в группе детей без верифицированных хламидий выявлялось здоровых лиц (в 23,6% против 59,2%, $p < 0,001$). Хроническая патология у детей независимо от наличия или отсутствия хламидийной инфекции наблюдалась одинаково часто (соответственно в 33,3% против 25,5%, $p = 0,2$).

Более высокая суммарная частота острых заболеваний у детей с подтвержденной хламидийной инфекцией обусловлена наличием у них большего числа острых ринофарингитов, которые были диагностированы в 36% против 12% у детей с не выявленными хламидиями ($p < 0,001$). По частоте встречаемости острого ринита статистически значимых различий между группами детей младшего школьного возраста получено не было ($p = 0,2$). Острый ринит диагностировался в 7% у лиц с верифицированными хламидиями и в 3,3% у детей без наличия хламидий.

Более чем у половины детей младшего школьного возраста в 59% (у 248 человек) с неподтвержденной хламидийной инфекцией не было обнаружено никакой видимой ЛОР-патологии. Тогда как в группе детей с наличием хламидий только у 23,6% детей не было выявлено заболеваний уха, горла и носа (17 детей). Различия в этих показателях оказались статистически значимыми ($p < 0,001$).

При анализе частоты встречаемости ЛОР-патологии у детей старшего школьного возраста также были получены различия. Так, у лиц с не верифицированным хламидийным антигеном в слизистой оболочке верхнего отдела респираторного тракта реже ($p < 0,001$) диагностировались различные заболевания ЛОР-органов, которые встречались в 27,7% случаев в отличие от детей с выявленными хламидиями — в 86,7%. Высокая ЛОР-заболеваемость у детей старшего школьного возраста с идентифицированными хламидиями по сравнению с лицами без хламидийного инфицирования определяется большей частотой общего числа острых заболеваний (соответственно в 53,3% против 6,9%, $p < 0,001$). В то время как хронические заболевания верхних отделов дыхательных путей практически одинаково диагностировались у детей старшего школьного возраста независимо от наличия или отсутствия хламидий — в 33,3 и 20,8% ($p = 0,3$).

Более высокая суммарная частота острых заболеваний у детей с подтвержденной хламидийной инфекцией обусловлена присутствием у большего числа детей как острых ринофарингитов ($p < 0,001$), так и острых ринитов ($p = 0,04$). Острый ринофарингит в группах у детей с хламидиями и без них встречался соответственно в 40% (у 6 лиц) и в 6%

(у 12 детей) случаев. Острый ринит выявлялся гораздо реже и был диагностирован только у 2 детей из каждой группы, соответственно в 13,3 и в 1%.

В группе детей старшего школьного возраста без хламидийного инфицирования было значительно больше лиц ($p < 0,001$), не имеющей никаких ЛОР-заболеваний 146 детей (72,3%). В группе детей инфицированных хламидиями отсутствие ЛОР-патологии было зафиксировано только у 2 детей (13%).

Во всех возрастных группах детей различий по частоте выявления отдельных нозологических форм хронической ЛОР-патологии получено не было.

Выводы

1. Хламидийное инфицирование слизистой оболочки верхнего отдела респираторного тракта обнаружено у 12,3% школьников. Частота выявления хламидий уменьшается с возрастом ребенка и составляет 15% у детей младшего школьного возраста и 7% у старших школьников. В видовой структуре идентифицированных хламидий у школьников доминировал удельный вес *Chlamydia pneumoniae*.

2. Наши исследования не подтвердили существования половых различий в частоте обнаружения хламидий, а также в частоте инфицирования определенными видами возбудителя.

3. Наличие хламидий в слизистой оболочке глотки у младших и старших школьников, определяет склонность к возникновению острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов (соответственно в 43,1 и 53,3% случаев у детей с хламидиями, против 15,3 и 6,9% детей без хламидий).

4. У детей с верифицированным хламидийным возбудителем и младшей и старшей возрастной категории суммарный уровень ЛОР-патологии был выше, чем у детей с не диагностированной хламидийной инфекцией. Так, у младших школьников этот показатель был 76,4% против 40,8%, а у старших школьников — 86,7% против 27,7%.

Литература:

1. Ремезов А.П. Хламидийные инфекции (клиника, диагностика, лечение) / А.П. Ремезов, В.А. Неверов, Н.В. Семенов — СПб., 1995. — 38 с.
2. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции / Л.В. Кудрявцева, О.Ю. Мисюрина, Э.В. Генерозов, В.М. Говорун и др. — М., 2001. — 48 с.
3. Гранитов В.М. Хламидиозы. — М.: Мед. книга, 2002. — 189 с.
4. Лобзин Ю.В. Хламидийные инфекции / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк — СПб.: Фолиант, 2003. — 396 с.
5. Евсюкова И.И. Хламидийная инфекция у новорожденных // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 77–80.
6. Роль хламидийной инфекции в развитии ОРЗ у детей / М.С. Савенкова, М.Р. Богомильский, А.А. Афанасьева, А.А. Знаменская и др. // Вестн. Отоларингологии. — 2004. — № 1. — С. 28–32.
7. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections // Eur Respir. J. — 2004. — V. 24. — P. 71–81.
8. Бурова А.А. Роль *Chlamydia pneumoniae* в этиологии острых бронхитов у детей // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии. — 2001. — № 4. — С. 53–55.
9. Страчунский Л.С. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний (обзор зарубежной литературы) // Терапевт. архив. — 2001. — № 3. — С. 68–73.
10. Falck G. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratory tract infections / G. Falck, H. Gnarp, J. Gnarp // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1977. — V. 16 (6). — P. 549–554.
11. Kauppinen M. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*: prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment / M. Kauppinen, P. Saikku // Clin. Infect. Dis. — 1995. V. 21 (3). — P. 544–5252.
12. Prevalence des anticorps anti-*Chlamydia pneumoniae* chez l'enfant preadolescent du Congo Bull / B.K. Kabeya, C. Corbel // Soc. Pathol. Exot. — 1999. — V. 92 (1). — P. 6–8.
13. Stephens R.S. *Chlamydia*. Intracellular biology, pathogenesis and immunity. — Washington: ASM Press, 1999. — 384 p.
14. Белова Е.В. Частота инфицирования хламидиями верхних дыхательных путей у детей организованных коллективов / Е.В. Белова, В.Т. Манчук, Т.А. Капустина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 1. — С. 134–135.

Об авторских правах

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

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

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

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

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

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

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

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

Роль оппортунистических инфекций в возникновении осложнений у детей

Т. Н. РЫБАЛКИНА¹, Н. В. КАРАЖАС¹, М. Ю. КАЛУГИНА¹, М. Н. КОРНИЕНКО¹, Р. Е. БОШЬЯН¹,
Е. А. МАМЕДОВА², Т. В. ПОЛОВЦЕВА², М. К. ХАДИСОВА³, Т. М. ЛЕБЕДЕВА⁴, Н. Ю. КАН⁴

ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России¹, Москва, ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России², Москва, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского³, Москва, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России⁴, Москва

В статье освещены вопросы диагностики оппортунистических инфекций (ОИ), показана частота выявления острых форм инфекции у детей с иммунодефицитом и без выраженных нарушений в иммунной системе. Проведены наблюдения за парами мать — ребенок, где ребенок болен иммунной нейтропенией и была показана высокая инфицированность как матерей, так и детей возбудителями ОИ. В 4,5% случаев была доказана роль матери как источника инфекции. Определена роль возбудителей ОИ в этиологии обструктивных бронхитов и длительных субфебрилитетов у детей.

Ключевые слова: оппортунистические инфекции, герпесвирусные инфекции, пневмоцистоз, микоплазмоз

The Role of Opportunistic Infections in Complications in Children

T. N. Rybalkina¹, N. V. Karazhas¹, M. Yu. Kalugina¹, M. N. Kornienko¹, R. E. Boshyan¹,
E. A. Mamedova², T. V. Polovtseva², M. K. Khadisova³, T. M. Lebedeva⁴, N. Yu. Kan⁴

Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow¹,
Federal Scientific-clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow²,
Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow³,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow⁴

The article highlights problems in the diagnosis of opportunistic infections (OI), shows the frequency of detection of acute infections in children with immunodeficiency and without marked disturbances in the immune system. The mothers and their ailing children were surveyed, The children were diagnosed with immune neutropenia. High presence of opportunistic infection pathogens was revealed both in mothers and in children. 4.5% of cases proved the mother to be the source of infection. The article discusses the role of causative agents of OI in the etiology of obstructive bronchitis and prolonged subfebrility in children.

Key words: opportunistic infections, herpes virus infections, pneumocystosis, mycoplasmosis

Контактная информация: Рыбалкина Татьяна Николаевна — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123097, Москва, ул. Гамалеи, 18; (499)193-43-91

УДК 616.98-02

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем современной медицины стала проблема иммунодефицитных состояний, причины которых чрезвычайно разнообразны и, как следствие, тех инфекционных осложнений, которые сопровождают эти состояния. Эти инфекции вызываются условно патогенными микроорганизмами разных типов (вирусами, бактериями, простейшими, грибами), поражающими преимущественно слизистые оболочки, дыхательную и лимфатическую системы и передающимися разными путями. Возбудители этой группы инфекций, как правило, вызывают манифестный инфекционный процесс только при отсутствии полноценного иммунного ответа. Некоторые возбудители ОИ способны к длительному, а иногда и пожизненному персистенции, в организме человека. В ряде случаев такие возбудители способны вызывать реактивацию инфекции, при этом у здорового индивидуума этот процесс может проходить в бессимптомной или стертой форме — под маской ОРЗ, а также в виде носительства, тогда как у больных с иммунодефицитом он протекает манифестно. Одним из примеров заболевания, связанного со снижением иммунной активности, является иммунная нейтропения детей [1, 2]. Матери иммунокомпрометированных детей — это особая категория лиц, которые активно принимают участие в инфекционном процессе. Именно мама, наиболее тесно общающаяся с больным ребенком, как при первичном заражении, так и при реактивации у нее инфекции, с выделением возбудителя в окружающую среду может стать причиной его инфицирования. Случаи формирования семейных очагов известны для целого ряда заболеваний. Но, к сожалению, лабораторное

обследование членов семьи заболевшего ребенка именно на маркеры ОИ не назначается лечащими врачами. Своевременное выявление активной ОИ у матери должно способствовать профилактике инфекции у ребенка, больного иммунной нейтропенией.

Значительное место в инфекционной патологии детей без выраженных нарушений иммунитета занимают респираторные заболевания, этиология которых чрезвычайно разнообразна. Наряду с возбудителями бактериальной природы встречаются возбудители микоплазмоза и хламидиоза, реже встречаются грибы рода *Candida* [3–5]. Не менее важную роль в поражении респираторного тракта играют вирусы, а также смешанные вирусно-бактериальные инфекции [6–8]. В случае длительного субфебрилитета у детей проводится дифференциальная диагностика между целым рядом заболеваний и, соответственно, и возбудителями [9, 10]. К сожалению, специалисты уделяют недостаточно внимания таким возбудителям оппортунистических инфекций, как пневмоцисты и герпесвирусы [11, 12].

Цель данного исследования изучить роль возбудителей оппортунистических инфекций (пневмоцист, микоплазм и герпесвирусов) в возникновении инфекционных осложнений у детей с иммунодефицитом на примере детей с иммунной нейтропенией и у детей без выраженных нарушений иммунитета.

Материалы и методы исследования

На маркеры ОИ были обследованы 66 пар: ребёнок, больной нейтропенией и его мать, а также 56 детей

Таблица 1. Выявление источников оппортунистических инфекций у детей с иммунными нейтропениями и их матерей

Источник инфекции	Оппортунистические инфекции											
	ВПГИ		ВЭБИ		ЦМВИ		ВГЧИ-6		Пневмоцистоз		Средний показатель	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Источник инфекции — не установлен	14	21,2	8	12,0	10	15,0	7	10,6	14	21,2	11	16,7
Мать — вероятный источник ОИ	2	3,0	5	7,6	2	3,0	3	4,5	4	6,0	3	4,5
Ребенок — источник ОИ	1	1,5	—	—	2	3,0	3	4,5	5	7,6	2	3,0
Ребенок — как возможный источник ОИ	1	1,5	7	10,6	5	7,6	17	25,6	12	18,2	8	12,7
Ребенок — в группе риска по заражению ОИ	38	57,6	31	47,0	34	51,6	15	22,7	7	10,6	25	37,6
Ребенок — в группе риска по возможному заражению ОИ	10	15,0	15	22,7	13	19,7	21	31,8	15	22,7	15	22,7

Таблица 2. Стадия заболевания оппортунистическими инфекциями

Контингент	Количество	Инфекция	Стадия заболевания					
			Острая первичная инфекция		Реактивация инфекции		Реконвалесценция	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети с обструктивным бронхитом	56	ЦМВИ	2	3,6	1	1,8	2	3,6
		ВПГИ	8	14,3	1	1,8	4	7,1
		ВЭБИ	2	3,6	4	7,1	7	12,5
		ВГЧИ-6	2	3,6	5	8,9	2	3,6
		Пневмоцистоз	15	26,8	—	—	2	3,6
		Микоплазмоз	11	19,6	—	—	—	—
Дети с длительным субфебрилитетом	46	ЦМВИ	6	13,0	1	2,2	10	21,7
		ВПГИ	5	10,9	1	2,2	3	6,5
		ВЭБИ	3	6,5	3	6,5	9	19,6
		ВГЧИ-6	2	4,3	3	6,5	4	8,7
		Пневмоцистоз	12	26,0	1	2,2	4	8,7
		Микоплазмоз	1	2,2	—	—	—	—

с диагнозом «обструктивный бронхит» (ОБ) и 46 детей с «длительным субфебрилитетом» (ДС).

Антитела класса IgM и IgG определяли методом ИФА в сыворотках крови. Клетки крови, соскобный материал со слизистой зева, слюну исследовали на наличие возбудителей и их антигенов методом НРИФ. Для выявления ранних антигенов или репродукции герпесвирусов применяли метод культуры клеток. ДНК всех возбудителей определяли методом ПЦР.

Результаты и их обсуждение

В наблюдениях за парами мать — ребенок, где ребенок был болен иммунной нейтропенией, показана высокая инфицированность как матерей, так и детей возбудителями ОИ. Среди матерей маркеры герпесвирусных инфекций, а также пневмоцистоза выявляли у подавляющего большинства обследованных (рис. 1). Как и следовало ожидать, среди детей эти показатели были значительно ниже и варьировали от 37,9% при ВПГ-инфекции до 54,5% при ЦМВ, ВГЧ-6 и пневмоцистной инфекциях. Необходимо отметить, что для детского населения эти показатели достаточно высоки. Определяя маркеры острой инфекции, наиболее часто диагностировали пневмоцистоз (рис. 2). Среди матерей было выявлено около 40% случаев острой пневмоцистной инфекции, у детей ее диагностировали в 1,5 раза реже. У 16,7% матерей были выявлены маркеры

острой ВПГ-инфекции. У детей острую ВПГ-инфекцию диагностировали в 2 раза реже. Наименьшее число острых случаев приходится на ВГЧ-6 инфекцию. Всего лишь у 3% матерей и 1,5% детей были обнаружены маркеры острой ВГЧ-6 инфекции. Противоположная ситуация наблюдалась с ВЭБИ: число острых форм у детей было почти в 2 раза больше, чем у матерей. Следует отметить, что этот показатель у детей (13,6%) был максимальным среди всех острых случаев заболевания герпесвирусными инфекциями, что в очередной раз подтверждает, что ВЭБ-инфекция находит наибольшее распространение в детской популяции населения.

Не менее важной задачей нашего исследования стала попытка выявить источник той или иной ОИ (табл. 1).

К сожалению, у достаточно большого числа обследованных пар (16,7%) источник инфекции не был установлен, так как и у матери, и у ребенка одновременно выявлены маркеры острой или недавно перенесенной инфекции. Наибольшее число случаев (21,2%), когда источник инфекции выявить не удалось, приходится на ВПГ-инфекцию и пневмоцистоз. Наименьшее (10,6%) — на инфекцию, вызванную ВГЧ-6. У 4,5% пар источником той или иной ОИ для своего ребенка были матери, так как у них диагностировали маркеры уже перенесенной инфекции, в то время как у детей отмечали еще острую инфекцию. Чаще всего они были источниками ВЭБ-инфекции (7,6%) и пневмоцистоза

(6,0%). Роль ребенка как источника инфекции доказана в 3%, так как у матери выявлены маркеры острой инфекции, а у ребенка уже перенесенной. Наиболее часто — в 7,6% случаев дети были источниками пневмоцистоза, реже всего (в 1,5% случаев) — ВПГ-инфекции. В то же время у 12,7% пар дети являются потенциальными источниками инфекции, так как у них определяли маркеры острой или недавно перенесенной инфекции, а у их матерей маркеры инфекции полностью отсутствовали. Наибольшую опасность для своих матерей они представляли в отношении ВГЧ-6 — инфекции (25,6%) и пневмоцистоза (18,2%). Маркеры острой или недавно перенесенной инфекции у матери и полное отсутствие таковых у ребенка определяли в 37,6% случаев. Это свидетельствовало о том, что дети находятся в группе повышенного риска по заражению ОИ, что требовало срочной санации матерей для предотвращения инфицирования детей. В среднем почти у 23% пар маркеры инфекций не были выявлены ни у матери, ни у ребенка, поэтому эти дети также составляют группу повышенного риска по инфицированию оппортунистическими инфекциями.

Обследование детей без выраженных нарушений иммунитета показало, что треть детей (30,4% с обструктивным бронхитом и 34,8% с длительным субфебрилитетом) имели маркеры острой герпетической инфекции. У детей с ДС в три раза чаще диагностировали острую ЦМВИ (15,2%). На втором месте по выявляемости была острая пневмоцистная инфекция, которая составила 26,8% в первой и 28,3% во второй группе больных. Маркеры острой микоплазменной инфекции определяли у 19,6% детей с ОБ. У детей с ДС этот показатель был почти в 10 раз меньше и не превышал 2,2%.

Следующей задачей исследования было оценить не только остроту и активность инфекционного процесса, но и его продолжительность.

Маркеры острой и недавно перенесенной инфекции определяли ко всем возбудителям в обеих группах (табл. 2). Такие инфекции, как пневмоцистоз и микоплазмоз почти у всех детей как с ОБ, так и ДС были обусловлены первичной острой инфекцией. У детей как одной, так и другой группы наиболее часто отмечалась реактивация ВЭБ и ВГЧ-6 инфекций. Это обусловлено тем, что инфицирование этими возбудителями произошло значительно раньше, а на фоне другого острого респираторного заболевания наступила реактивация этих инфекций. Следует отметить, что у большинства детей и, особенно с ДС, в отношении всех оппортунистических инфекций за исключением микоплазмоза, была выявлена стадия реконвалесценции. Это свидетельствует о том, что острая инфекция не связана с данным заболеванием, а приходится на предыдущий эпизод заболевания. Поэтому эти дети могут быть также отнесены и к группе часто болеющих детей и требуют к себе более пристального внимания со стороны участковых педиатров.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования по выявлению маркеров острых оппортунистических инфекций, как при первичном инфицировании, так и при реактивации, имеют огромное практическое значение. Они позволили клиницистам своевременно иметь более полную информацию об этиологии заболевания и назначить или скорректировать этиотропную терапию своим пациентам. Кроме того, наши исследования убедительно по-

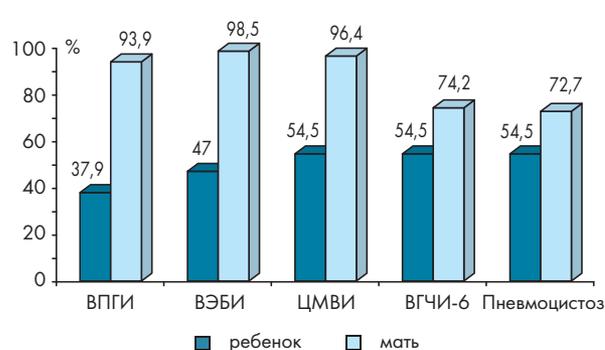


Рисунок 1. Показатели инфицированности оппортунистическими инфекциями детей с иммунной нейтропенией и их матерей

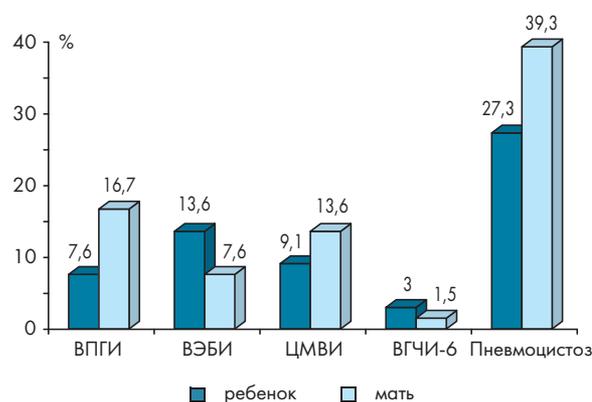


Рисунок 2. Выявление маркеров острых оппортунистических инфекций у детей с иммунной нейтропенией и их матерей

казывают, что в настоящее время назрела необходимость существенно расширить спектр поиска возбудителей у детей с бронхолегочной патологией, включив туда возбудителей оппортунистических инфекций.

Литература:

1. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропениях у детей раннего возраста / И.Н. Лаврентьева и др. // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 11–15.
2. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / М.Ю. Калугина и др. // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 60–63.
3. Микробный пейзаж ротоглотки и кишечника у детей: Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей / Куприна Н.П., Шишкина Т.А., Семенченко Л.В., Шишлова С.А. // Сб. научных трудов, посвященный 50-летию кафедры детских инфекций ВГМА им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2004. — С. 54–55.
4. Макролидный антибиотик РоксигЕКСАЛ в качестве стартовой терапии при осложненных респираторных заболеваниях / О.В. Кладова и др. // Детские инфекции. — 2006. — № 4. — С. 60–66.
5. Мамчик Н.П., Усачева Л.П. Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней // Мат. всероссийской научной конференции. — Самара, 2004. — С. 4–7.
6. Выявление маркеров Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с различной патологией / Р.Е. Бошнян и др. // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 64–66.
7. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения (пособие для врачей). — М., 2005. — 48 с.

8. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В. К. Таточенко. — М., 2002. — 268 с.
9. Брызгунов И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение). — 2 изд. — М., ООО «МИА», 2008. — 240 с.
10. Семенова И.Н., Гурин В.Н. Теоретические и клинические аспекты проблемы субфебрилитета // Физиология человека. — Т. 21. — № 6. — 1995. — С. 127–136.
11. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей / Т.Н. Рыбалкина и др. // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 121–125.
12. Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В. Пневмоцистоз — актуальная инфекция // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 115–119.

Чувствительность штаммов *Bordetella pertussis* к антибактериальным препаратам

О. Ю. Борисова¹, А. В. Алешкин¹, Г. А. Ивашинникова¹, Е. Е. Донских², Е. А. Постникова², В. А. Алёшкин¹

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора¹, Москва, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ², Москва

Изучена антибиотикочувствительность 178 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в различных регионах РФ в 1948–2012 гг., к шести антибактериальным препаратам. Показано, что штаммы *B. pertussis*, выделенные в 1948–1989 гг., преимущественно имели высокую чувствительность к эритромицину. В последующие годы выявлена последовательная тенденция снижения чувствительности циркулирующих штаммов *B. pertussis* к этому антибиотику с появлением в 22,0% случаев штаммов с промежуточной чувствительностью в 1990–2005 гг. (МПК 0,060 мкг/мл) до 59,3% — в последние 6 лет (МПК 0,125 мкг/мл). В отношении азитромицина обнаружена высокая чувствительность штаммов *B. pertussis*, выделенных на протяжении всех периодов наблюдения. Вместе с тем, частота выявляемости штаммов с промежуточной чувствительностью увеличилась до 14,0% среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в 1990–2005 г. г., и в настоящее время достигла 32,0%. Таким образом, за несколько десятилетий активного использования антибиотиков возбудитель коклюша претерпел ряд изменений, проявляющихся в снижении чувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину и азитромицину.

Ключевые слова: *Bordetella pertussis*, возбудитель коклюша, чувствительность к антибиотикам

Susceptibility of *Bordetella Pertussis* Strains to Antibacterial Preparations

O. Yu. Borisova¹, A. V. Aleshkin¹, G. A. Ivashinnikova¹, E. E. Donskikh², E. A. Postnikova², V. A. Alyeshkin¹

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow¹
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow²

178 strains of *B. pertussis* isolated from infected individuals in various regions of Russia from 1948 to 2012 have been studied for their susceptibility to six antibacterial preparations. It has been shown, that *B. pertussis* strains isolated from 1948 to 1989 were predominantly sensitive to erythromycin. In the following years a gradual decrease in susceptibility of circulating strains of *B. pertussis* to this antibiotic was registered with the emergence of strains with intermediate susceptibility in 22% of cases from 1990 to 2005 (MIC 0,060 mcg/mL), up to 59,3% in the last six years (MIC 0,125 mcg/mL). As for azithromycin, high susceptibility of strains of *B. pertussis* to this preparation was shown throughout the entire duration of the survey. However, the rate of incidence of intermediate strains reached 14% among those strains isolated from 1990 to 2005, and is now at 32%. Thus, after several decades of active use of antibiotics pertussis underwent a series of transformations resulting in a decrease in susceptibility of *B. pertussis* strains to erythromycin and azithromycin.

Key words: *Bordetella pertussis*, causative agent of pertussis, susceptibility to antibiotics

Контактная информация: Борисова Ольга Юрьевна — д.м.н., гл.н.с. лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского; 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; olgborisova@mail.ru; 8 (499) 747-64-84

УДК 616.921.8

Коклюш является инфекцией, управляемой средствами специфической вакцинопрофилактики, которая осуществляется с середины XX столетия. Однако, несмотря на успешную массовую иммунизацию детского населения, коклюш продолжает оставаться актуальным инфекционным заболеванием даже в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками, где с 1990-х годов отмечается рост заболеваемости коклюшем, который стал наиболее распространенным среди вакциноуправляемых инфекций. В России до настоящего времени сохраняются подъемы и спады заболеваемости, как среди непривитых, так и привитых лиц, тяжелые формы болезни, единичные летальные исходы, а также наметились изменения в возрастной структуре заболеваемости.

Масштабное и длительное применение антимикробных препаратов для лечения различных инфекций верхних и нижних дыхательных путей привело к возникновению резистентности у большинства патогенных микроорганизмов и, следовательно, стало одной из основных проблем медицинской микробиологии. В последние 20 лет удельный вес штаммов, резистентных к макролидным препаратам, увеличивается с каждым годом. Поэтому, в сложившихся условиях своевременное выявление антибиотикорезистентных штаммов является необходимым для проведения своевременного и адекватного лечения и профилактики осложнений при многих инфекционных заболеваниях. Учитывая нарастающую тенденцию распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей, целью исследования явилось изучение чувствительности

циркулирующих штаммов *B. pertussis* к антимикробным препаратам.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования были назофарингеальные тампоны, полученные при обследовании больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания в ЛПО и ФБУЗ ЦГиЭ в различных субъектах Российской Федерации (г. Москва, Московская, Владимирская и Новосибирская области). Микробиологическое исследование штаммов *B. pertussis* проводили согласно «Инструкции по бактериологическому и серологическому исследованию при коклюше и паракоклюше» (1983 г.). Исследуемый материал засевали на казеиново-угольный агар (КУА) (производства ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России). Идентификацию полученных штаммов *B. pertussis* осуществляли путем оценки их морфологических, тинкториальных и культуральных свойств с последующей сероидентификацией.

Чувствительность к антибиотикам изучена у 178 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем. Для анализа полученных данных по изучению чувствительности к антибактериальным препаратам все выделенные штаммы *B. pertussis* были разделены на три группы в зависимости от периода их выделения. В первую группу вошли штаммы *B. pertussis*, выделенные в 1948–1989 гг., когда основными антибактериальными препаратами были тетрациклин и доксициклин (37 штаммов), во вторую группу — штаммы, выделенные в 1990–2005 гг., — в период массового применения макролидных препаратов (в том числе эритромицина) (38 штаммов) и в третью группу — штаммы, выделенные в 2006–2012 гг. — в период начала применения полусинтетических и синтетических антибактериальных препаратов (99 штаммов).

Оценку чувствительности штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем, выполняли согласно МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотическим препаратам», стандартам комитета NCCLS (National committee for Clinical Laboratory Standards) и в соответствии с методикой, описанной американскими учеными под руководством В. Hill и Carolyn N. Baker (2000), проводившими скрининговые исследования по выявлению резистентных штаммов возбудителя коклюша. Изучение штаммов *B. pertussis* осуществляли двумя методами: диско-диффузионным и методом «E-test». Использовали диски с антимикробными препаратами производства «HIMEDIA» (Индия) — эритромицин 15 мкг, рифампицин 5 мкг, ампициллин 10 мкг, гентамицин 30 мкг, спирамицин 30 мкг, кларитромицин 15 мкг и для «E-test» — с градиентом концентраций антибиотиков 0,001–256 мкг/мл.

В стеклянную пробирку с физиологическим раствором вносили исследуемую культуру *B. pertussis* и готовили суспензию (0,5 по стандарту МакФарланда). Полученную суспензию наносили на поверхность КУА и тщательно втирали. После полного впитывания на поверхность среды помещали диски с антибиотиками. Чашки инкубировали в термостате в течение 48–72 часов при температуре 37°C. Для каждого диска с антимикробным препаратом измеряли диаметр зоны задержки роста. При постановке эксперимента методом «E-test» чашки с культурой готовили аналогичным образом. После полного впитывания культуральной

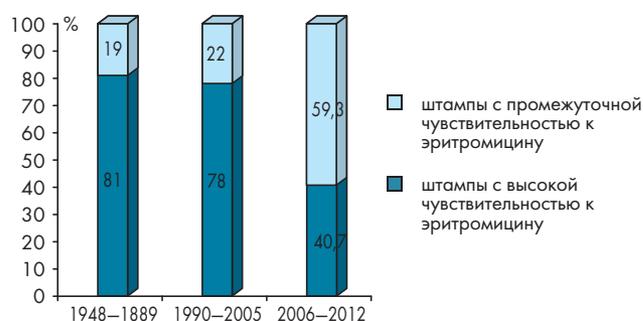


Рисунок 1. Частота выявляемости штаммов *B. pertussis* с разным уровнем чувствительности к эритромицину

суспензии в агар, на его поверхность помещали стрипы с фиксированным диапазоном концентраций антибактериального препарата. После термостатирования оценивали диаметр зоны задержки роста у каждой фиксированной концентрации антибиотика с определением минимальной подавляющей концентрации препарата (МПК). Для контроля качества определения чувствительности использовали резистентный штамм *B. pertussis* ATCC9797 и штамм *Staphylococcus aureus* № 25923. Интерпретацию результатов антибиотикочувствительности штаммов *B. pertussis* к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом проводили согласно международным стандартам PSADST (Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Test).

Результаты и их обсуждение

Определение чувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину. При оценке антибиотикочувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину показано (рис. 1), что штаммы *B. pertussis*, выделенные в первый период наблюдения, т. е. в 1948–1989 гг., преимущественно имели высокую чувствительность к эритромицину — подавление роста культур наблюдалось в 81,0% случаев. Диаметр зоны задержки роста у изучаемых штаммов в среднем превышал 35 мм, а в 40,0% случаев достигал 60 мм. В этот период в 19,0% случаев были выделены штаммы с промежуточной чувствительностью к эритромицину. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) препарата эритромицина, изученная методом E-test, для 96,0% штаммов была минимальна и составила менее 0,01 мкг/мл. Следовательно, штаммы с высокой чувствительностью к эритромицину занимали доминирующее положение в популяции штаммов *B. pertussis* до конца 1980-х годов. Вторая группа штаммов *B. pertussis*, т. е. выделенных в 1990–2005 г. г., отличалась неоднородностью по чувствительности к эритромицину. Штаммы, выделенные до 2000 г., имели диаметр зоны задержки роста более 25 мм, но не превышающей 55 мм. Так, 78,0% штаммов характеризовались высокой чувствительностью к эритромицину, однако, отмечено увеличение лимитирующей концентрации препарата в среднем до 0,064 мкг/мл. Штаммы *B. pertussis*, выделенные в конце второго периода, в 22,0% случаев характеризовались промежуточной чувствительностью к эритромицину с сохранением значения лимитирующей концентрации на уровне 0,060 мкг/мл. Среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в последние 6 лет, 57 (59,3%) штаммов характеризовались промежуточной чувствительностью к препарату

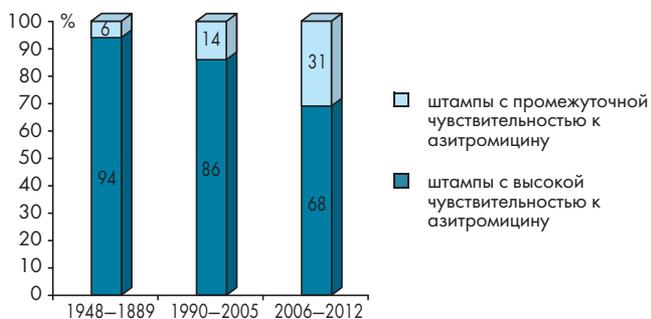


Рисунок 2. Частота выявляемости штаммов *B. pertussis* с разным уровнем чувствительности к азитромицину

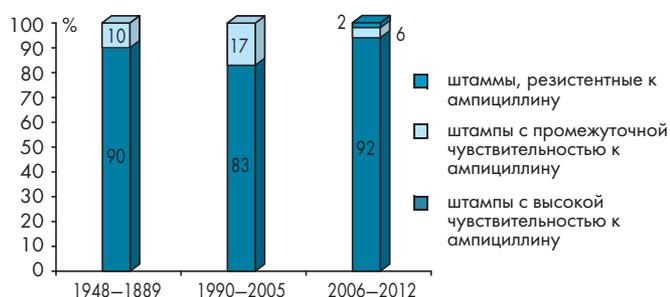


Рисунок 3. Частота выявляемости штаммов *B. pertussis* с разным уровнем чувствительности к ампициллину

эритромицина. Диаметр зон задержки роста не превышал 28 мм и в среднем составлял 22–27 мм. При изучении МПК в методе Е-тест оказалось, что в 42% случаев продолжают циркулировать штаммы *B. pertussis* с высокой чувствительностью к эритромицину, однако МПК препарата увеличилась в 2 раза и в среднем составила около 0,125 мкг/мл. Выделено 4 штамма *B. pertussis*, для которых МПК эритромицина составила 0,25 мкг/мл. Следовательно, проведенные исследования показали, что в настоящее время в циркулирующей популяции доминируют штаммы с промежуточной чувствительностью к эритромицину и выявлена тенденция снижения чувствительности штаммов к этому антибиотику и, как следствие, увеличение МПК препарата.

Определение чувствительности штаммов *B. pertussis* к азитромицину. Среди изученных штаммов *B. pertussis*, выделенных в первый период наблюдения, большинство (94%) штаммов характеризовались высокой чувствительностью к азитромицину и только 2 штамма имели промежуточную чувствительность к данному антибиотику (рис. 2). Во втором периоде наблюдения в популяции штаммов *B. pertussis* продолжали доминировать (в 86,0% случаев) штаммы с высокой чувствительностью к азитромицину, однако частота выявляемости штаммов с промежуточной чувствительностью к препарату увеличилась до 14,0%. В третьем периоде, штаммы с высокой чувствительностью к азитромицину продолжают превалировать в популяции. Вместе с тем, частота их выявляемости уменьшилась до 68,0%. Однако, среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в 2006–2012 гг., уже 31,0% штаммов характеризовался промежуточной чувствительностью к азитромицину с диаметром зоны задержки роста, в среднем, не менее 20 мм.

Следовательно, полученные данные позволяют проследить тенденцию увеличения частоты выявляемости штаммов с промежуточной чувствительностью к азитромицину. Однако при проведении сравнительного анализа уровня чувствительности штаммов, выделенных в последние 6 лет, к эритромицину и азитромицину в идентичных концентрациях (15 мкг/мл), оказалось, что азитромицин на 30,0% более эффективен в отношении *B. pertussis*.

Определение чувствительности штаммов *B. pertussis* к ампициллину и гентамицину. Препараты гентамицина и ампициллина достаточно редко применяются при коклюше, так как гентамицин обладает широким перечнем побочных эффектов, вследствие чего не рекомендуется к применению у детей, а ампициллин относится к группе пенициллинов, отличающейся повышенной степенью индивидуальной непереносимости. Однако данные антибиотики обладают высокой эффективностью действия в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, в том числе и в отношении *B. pertussis*, а также остаются наиболее часто используемыми в регионах страны.

Проведено изучение чувствительности к ампициллину (Amp 10 мкг/мл) у 82 штаммов *B. pertussis*, выделенных в 1948–2012 гг. Показано, что среди штаммов, выделенных в первый период, большинство были чувствительными к ампициллину и только 2 штамма (10,0%) обладали промежуточной степенью чувствительности к ампициллину (рис. 3).

Во втором периоде, частота выявляемости штаммов с промежуточной чувствительностью к ампициллину достигла 17,0%, однако доминирующими (в 83% случаев) в популяции остались штаммы с высокой чувствительностью к этому препарату. Частота выявляемости штаммов, выделенных в 2006–2012 гг. (третий период), с промежуточной чувствительностью оказалась несколько ниже, чем во втором периоде, и составил только 6,0%, однако был выделен 1 ампициллин-резистентный штамм *B. pertussis*. Вместе с тем, штаммы с высокой чувствительностью к ампициллину доминируют и в настоящее время их частота выявляемости составляет более 92,0%.

В отношении гентамицина (Gen 10 мкг/мл), исследование 85 штаммов *B. pertussis*, выделенных с 1948 – 2012 гг., показало, что диаметр зоны задержки роста у 100,0% изученных штаммов, в среднем, составлял от 38 до 45 мм, что свидетельствует о высокой чувствительности штаммов к препарату гентамицина.

Определение чувствительности штаммов *B. pertussis* к кларитромицину и спирамицину. Чувствительность штаммов *B. pertussis* в отношении спирамицина и кларитромицина изучена на примере штаммов, выделенных в последние 6 лет, а также проведен сравнительный анализ эффективности этих препаратов в отношении штаммов, выделенных в 1990-х годах. Показано, что 85,0% штаммов *B. pertussis*, выделенных во второй период, были высокочувствительными в отношении кларитромицина (Clr 15 мкг/мл), но в третьем периоде их частота выявляемости снизилась до 78,0%. Вместе с тем, штаммы с высокой чувствительностью к препарату кларитромицина продолжают доминировать в циркулирующей популяции. При изучении чувствительности к спирамицину (Sr. 30 мкг/мл) штаммов *B. pertussis*, выделенных в последние 6 лет, оказалось, что данный антибактериальный препарат высоко эффективен в отношении 74,0% изученных штаммов, однако выделены

26,0% штаммов *B. pertussis* с промежуточной чувствительностью к этому препарату. Следовательно, в циркулирующей популяции продолжают доминировать штаммы *B. pertussis* с высокой чувствительностью к спирамицину и кларитромицину, которая сопоставима с чувствительностью к азитромицину. В сравнении с препаратом эритромицина, показана большая эффективность кларитромицина и спирамицина в отношении *B. pertussis*.

Исследования чувствительности штаммов *B. pertussis* к антибиотикам впервые осуществлены в Советском Союзе в 1983 г. [1, 2]. Приоритетными препаратами в это время считались тетрациклин в суточной дозе 25 мг/кг, доксициклин — 4 мг/кг и ампициллин — 100 мг/кг. Однако, отмечено, что в 30% случаев антибактериальные препараты не оказывали должного эффекта, а их применение вызывало токсический эффект на организм больного, особенно у детей грудного возраста. В связи с этим, с 1980-х годов стало проводиться изучение чувствительности возбудителя коклюша к антибактериальным препаратам. Были использованы два метода: метод последовательных серийных разведений в плотной питательной среде и диско-диффузионный метод. Показано [1, 2], что среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в 1985—89 гг. 12% штаммов были устойчивыми к тетрациклину в концентрации 2 мкг/мл, а 8% штаммов — к тетрациклину в концентрации 5 мкг/мл. В отношении стрептомицина — 35% исследуемых штаммов оказались устойчивыми к концентрации 2 мкг/мл, и 10% штаммов — устойчивыми к концентрации 5 мкг/мл. На основании этого, авторами был сделан вывод, что за несколько десятилетий активного использования антибиотиков (тетрациклина и стрептомицина), возбудитель коклюша претерпел ряд изменений, способствующих появлению устойчивости штаммов к этим препаратам. В результате, руководствуясь «Инструкцией Минздрава СССР по применению препаратов тетрациклинового ряда от 27.10.1978 г.», были предложены несколько новых антибиотиков, прошедших клинические испытания. Среди рекомендованных препаратов был эритромицин. Для подтверждения эффективности его применения проведено первичное изучение чувствительности циркулирующих штаммов *B. pertussis* к препарату и показано, что действие препарата подавляло рост 100% исследуемых штаммов. На основании результатов проведенного исследования, эритромицин был признан самым эффективным препаратом при коклюше, в том числе и у детей до 1 года. Кроме эритромицина, были рекомендованы и другие препараты: хлорамфеникол и канамицин [3—5]. Аналогичные исследования по изучению чувствительности циркулирующих штаммов *B. pertussis* были проведены Vanpatyne R. и Cheung R. [8, 9], которые также показали, что все штаммы, циркулирующие до 1984 г. были чувствительными к большому ряду антибиотиков, включая эритромицин. В течение последующих лет эритромицин считался приоритетным антибактериальным препаратом и широко использовался в медицинской практике. В отношении возбудителя коклюша при индивидуальной непереносимости эритромицина также применяются препараты из фармакологических групп макролидов и азалидов, пенициллинов и др.

Однако на фоне массового использования эритромицина при лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей появилась тенденция к увеличению количества штаммов возбудителей инфекционных заболеваний, устой-

чивых к данному антибиотику. В связи с этим, с 1999 года стали проводиться исследования по изучению чувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину. Первые результаты были получены при изучении штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в США, которые не отвечали на антибиотикотерапию эритромицином и от них впервые были выделены резистентные формы. Кроме того, обнаружено, что 50% исследованных штаммов *B. pertussis* имели промежуточную степень устойчивости к этому препарату [10—14].

Дальнейшее изучение механизмов резистентности штаммов *B. pertussis* к эритромицину показало [15, 16], что данное свойство стало результатом мутационных изменений в геноме микроорганизмов. В результате секвенирования участка генома эритромицин-резистентного штамма обнаружены точечные мутационные изменения в двух положениях A2058G и A2059G гена 23S рНК. Позднее данный участок нуклеотидной последовательности был отнесен к группе *erm* генов. После выявления штаммов *B. pertussis*, устойчивых к эритромицину, то есть имеющих SN-полиморфизм гена *erm*, данный антибактериальный препарат был исключен из списка приоритетных лекарственных средств, применяемых при коклюше в США.

Исследования, проведенные в последние годы в США, Франции, Англии, Австралии и Тайване, продемонстрировали устойчивую динамику снижения чувствительности циркулирующих штаммов *B. pertussis* к эритромицину, а скрининговые исследования более 1000 штаммов позволили идентифицировать еще 5 штаммов *B. pertussis*, резистентных к эритромицину [17—21]. Кроме того, исследования, проведенные в Тайване и Англии с 2001—2009 гг. [17, 19], показали, что минимальная подавляющая концентрация эритромицина для штаммов *B. pertussis* увеличилась с 0,01 мкг/мл до 0,125 мкг/мл за последние 20 лет. Контрольный штамм A228, устойчивый к эритромицину, обладает МПК препарата, превышающей 256 мкг/мл. В 2004 году эритромицин-резистентный штамм также выделен от больного коклюшем в Тайване [19].

Полученные нами результаты полностью согласуются с данными отечественных и зарубежных ученых, свидетельствующих о тенденции снижения чувствительности циркулирующих популяций *B. pertussis* к препаратам макролидного и азалидного рядов [6, 7, 17—20]. Вместе с тем, резистентных к эритромицину штаммов *B. pertussis*, как было показано исследователями из США, где такие штаммы регистрируются в 7,0% случаев, на территории России нами не было обнаружено.

Следовательно, установлено, что за несколько десятилетий активного использования антибиотиков возбудитель коклюша претерпел ряд изменений, проявляющихся в снижении чувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину и азитромицину. Это может свидетельствовать о возможном снижении эффективности действия данных антибактериальных препаратов на возбудителя коклюша и расширении у него адаптационных механизмов на фоне длительного применения антибактериальной терапии.

Литература:

1. Ультраструктура свежевыделенных штаммов *B. pertussis* / Бакулина Н.А., Ефимова О.Г., Высотский В.В., Шакирова Р.Г. // Журн. микробиологии. — 1984; 11: 24—26.

- Характеристика свойств штаммов возбудителя коклюша, выделенных от больных в 1980–90-е годы в Москве: Сб. научн. трудов «Актуальные проблемы инфекционной патологии» / Ефимова О.Г., Сигаева Л.А., Савинкова В.С., Новикова А.А. — 1999; 1 : 119.
- Петрова М.С., Сигаева Л.А., Антонова Н.А. Клиника коклюша на этапах массовой вакцинопрофилактики: Сб. научн. трудов «Вакцинопрофилактике — 200 лет». — 1997; 1 : 54–56.
- Особенности эпидемиологии и клиники коклюша в период эпидемического неблагополучия: Сб. научн. трудов «Проблемы инфекционных болезней» / Петрова М.С., Сигаева Л.А., Попова О.П., Маркелов В.П., Звонарева С.В. — 2000; 1 : 80–86.
- Антибиотикотерапия при коклюше у детей / Петрова М.С., Шакирова Р.Г., Антонова Н.А., Феоктистова Г.Н. // Антибиотики и химиотерапия. — 1992; 11 : 40–43.
- Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша // Журн. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2003; 4 (5): 329–341.
- Курова Н.Н. Молекулярно-биологическая характеристика *B.pertussis*, циркулирующих в период подъема заболеваемости и совершенствование лабораторной диагностики коклюша: Автореф. дисс. ... к.м.н. — 2003.
- Bannatyne R., Cheung R. Antimicrobial susceptibility of *B.pertussis* strains isolated from 1960 to 1981 // Antimicrob. Agents Chemother. — 1982; 21: 666–667.
- Bannatyne R., Cheung R. Antibiotic resistance of degraded of *B.pertussis* strains // Antimicrob. Agents Chemother. — 1984; 25: 537–538.
- Pertussis caused by an erythromycin-resistant strain of *Bordetella pertussis* / Lewis K. et al // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1995; 14 : 388–391.
- Korgenski E.K., Daly J. . Surveillance and detection of erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* isolates recovered from pediatric population in the intermountain west region of the United States // J. Clin. Microbiol. — 1997; 35 : 2989–2991.
- Barnes M.G., Weiss A.A. Growth phase influence complement resistance of *B. pertussis* // J. Infect. Immunity. — 2002; 70 (1): 403–406.
- Lee B. Progressive respiratory distress in an infant treated for pre-summer pertussis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000; 19 (475): 492–493.
- Hill B.C., Baker C.N., Tenover F.C. A simplified method for testing *Bordetella pertussis* for resistance to erythromycin and other antimicrobial agents // J. Clin. Microbiol. — 2000; 38: 1151–1155.
- Bordetella pertussis* isolates with a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance / Wilson K.E., Cassidy P.K., Popovic T., Sanden G.N. // J. Clin. Microbiol. — 2002; 40: 2942–2944.
- Identification of a Mutation Associated with Erythromycin Resistance in *Bordetella pertussis*: Implications for Surveillance of Antimicrobial Resistance / Bartkus J.M. et al. // J. Clin. Microbiol. — 2003; 41 (3): 1167–1172.
- Antimicrobial susceptibility testing of historical and recent clinical isolates of *Bordetella pertussis* in the United Kingdom using the Etest method / Fry N.K., Duncan J., Vaghji L., George R.C., Harrison T.G. // Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2010; 29 (9): 1183–1185.
- Sintchenko V., Brown M., Gilbert L. Is *B.pertussis* susceptibility to erythromycin changing? MIC trends among Australian isolates 1971 – 2006 // J. Antimicrobial chemotherapy. — 2007; 60 (5): 1178–1179.
- Antimicrobial susceptibility testing of *Bordetella pertussis* in Taiwan prompted by a case of pertussis in a paediatric patient / Yao S.M. et al. // J. Med. Microbiol. — 2008; 57 (Pt. 12): 1577–80.
- Antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of *Bordetella pertussis* from northern California: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program / Gordon K.A., Fusco J., Biedenbach D.J., Pfaller M.A., Jones R.N. // Antimicrob Agents Chemother. — 2001. — 45 : 3599–3600.
- Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the pertussis treatment / Langley J.M., Halperin S.A., Broucher F.D., Smith B. // Pediatrics. — 2004. — 114 (1): 96–101.

Менингококковая инфекция у детей в Кировской области

Т. В. ЕГОРОВА¹, Л. В. МАЛКОВА², И. П. ЛУШАКОВА², О. Л. БУТОРИНА², А. Л. СТОЛБОВ²

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

За период 2004–2009 гг. пролечено 56 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с генерализованной менингококковой инфекцией. У больных были выделены антигены менингококков групп В, С, Y/W 135. Рассмотрены клинико-лабораторные особенности инфекции, вызванной разными группами менингококков.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, ИТШ, менингит, реакция латексной агглютинации, дети

Meningococcal Infection in Children in Kirov Region

T. V. Egorova¹, L. V. Malkova², I. P. Lushakova², O. L. Butorina², A. L. Stolbov²

Kirov State Medical Academy¹, Kirov Infectious Clinical Hospital, Kirov²

56 children aged 1 month to 17 years with generalized meningococcal infection were treated over the period 2004–2009. Antigens of meningococcus group B, C, Y/W 135 were isolated at the patients. The article discusses clinical and laboratory features of infections caused by different groups of meningococcus.

Key words: meningococcal disease, ITSH, meningitis, latex agglutination test, children

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

УДК 616.98:579.845

Проблема менингококковой инфекции (МИ) остается актуальной, несмотря на спорадический характер заболеваемости. Генерализованные формы МИ зачастую

развиваются в гипертоксические (ГТФМИ), приводящие к летальным исходам до 10,3–14,2% [1]. Исход заболевания зависит от ранней диагностики МИ, распознавания

Таблица 1. Наследственные дефекты системы комплемента и заболевания

Недостаточность системы комплемента	Заболевания	Инфекционные состояния
C1q	СКВ*, васкулит, гломерулонефрит	Рецидивирующие бактериальные, грибковые. Менингит
C1r	СКВ, васкулит гломерулонефрит	Пневмония, менингит
C2	СКВ, васкулит, гломерулонефрит, дерматомиозит, тромбоцитопеническая пурпура	Септицемия, менингит, пневмония
C4	СКВ, болезнь Шенлейна-Геноха, синдром Сьегрена	Бактериемия, менингит
C3	СКВ, васкулит, гломерулонефрит	Тяжелые генерализованные бактериальные
C9	—	Подверженность к МИ
Пропердин (сцепление с X-хромосомой)	—	Подверженность к МИ
C3b рецептор	СКВ	Подверженность к МИ

* — СКВ — системная красная волчанка

жизнеугрожающих состояний, адекватной стартовой терапии на догоспитальном и госпитальном этапах. Спад заболеваемости МИ приводит к снижению настороженности врачей в отношении МИ. Это в свою очередь приводит к поздней диагностике МИ, развитию некомпенсированного инфекционно-токсического шока (ИТШ) и неэффективности реанимационных мероприятий.

В борьбе с бактериальными инфекциями прежде всего участвует гуморальная система иммунитета. Гибель микробной клетки происходит при активации системы комплемента. Классический путь, состоящий из белков C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, активизируется иммунными комплексами, в состав которых входит IgM, IgG₃, IgG₁, IgG₂; агрегатами IgG, СРБ, ДНК, плазмينا. Альтернативный путь состоит из белков В, D, пропердина и активизируется эндотоксинами грам-отрицательных бактерий, полисахаридами, а также иммунными комплексами, содержащими IgA, IgG. Терминальный мембраноатакующий путь активации состоит из белков C5, C6, C7, C8, C9, в результате которого происходит формирование стабильного трансмембранного канала, обеспечивающего двустороннее движение ионов и воды. Мембрана повреждается и микробная клетка гибнет.

Известно, что отсутствие или недостаточность компонентов системы комплемента приводит к снижению резистентности к разным бактериальным микроорганизмам. Так, несостоятельность C2, C3, C5, C6, C8, C9, пропердина выявляется у пациентов с пониженной резистентностью к менингококкам. Такая недостаточность прежде всего генетически обусловлена [2]. С другой стороны недостаточность системы комплемента ассоциируется и с системными заболеваниями [2]. В таблице 1 представлены системные заболевания и инфекции, при которых выявляется недостаточность системы комплемента.

Целью данной работы было выявить особенности эпидемиологии, клинических проявлений и лечения МИ, нестандартные случаи МИ у детей, госпитализированных в Кировскую инфекционную клиническую больницу (КИКБ).

Материалы и методы исследования

За период с 2004 года по 2009 год в КИКБ госпитализировано 56 детей с генерализованной МИ. Возраст пациентов был от 1 месяца до 17 лет. Соотношение мальчиков и девочек — 1,8 : 1. Дети первого года жизни составили 39,3%, на пациентов от 1 года до 7 лет приходи-

лось 42,9%, а старше 7 лет — 17,8% случаев. У 5 (8,9%) детей был контакт с источником МИ, подтвержденным бактериологически, у 15 (26,8%) — контакт с больными ОРЗ. Выявлен 1 семейный очаг с двумя случаями генерализованной МИ. 42 (75%) случая МИ зафиксировано в холодное время года: осенью — в 14,3%, зимой — в 33,9%, весной — в 26,8% случаев. Верификация МИ осуществлялась бактериологическим методом и реакцией латексной агглютинации (РЛА). Выявлено 10 (17,9%) детей с генерализованной МИ в виде менингококцемии и 46 (82,1%) с менингококцемией и поражением центральной нервной системы (ЦНС). У 7 из них были артриты. Летальность зафиксирована в 1 (1,8%) случае в результате ГТФМИ, протекавшей с ИТШ III степени.

Результаты и их обсуждение

В первые двое суток от начала заболевания госпитализировано 87,8% детей, 12,2% детей были переведены из ЦРБ в более поздний период. Госпитализация в первые сутки болезни была осуществлена у 11,1% больных с МИ, сопровождавшейся ИТШ. ИТШ выявлен в 73,2% случаев: ИТШ I — у 28 (50%), ИТШ II — у 9 (16,1%), ИТШ III — у 4 (7,1%) детей. Отек головного мозга (ОГМ) выявлен у 31 (55,4%) ребенка. Гнойный менингит обнаружен у 45 детей и у 1 — менингоэнцефалит. Люмбальная пункция (ЛП) проводилась в первые трое суток от начала болезни у 42 (91,3%) пациентов. Ликвор вытекал под повышенным давлением, минимальный цитоз составил 16×10^6 /л, максимальный — $18\ 480 \times 10^6$ /л нейтрофильного характера, белок — $0,76 \pm 0,14$ г/л. Контрольная ЛП проводилась через 10 суток. У 96,9% детей цитоз был меньше 100×10^6 /л лимфоцитарного характера, белок $0,36 \pm 0,14$ г/л; у 59,4% детей ликвор нормализовался. Бактериологическим методом МИ подтверждена в 2 (3,6%) случаях. РЛА использовалась у 30 больных, антигены менингококков обнаружены у 12 (40%) пациентов.

Среди выявленных антигенов менингококков на долю *N. meningitidis* группы В, С, Y/W 135 пришлось 58,3%, 33,3% и 8,3% соответственно. Из 30 пациентов, обследованных методом РЛА (кровь и ликвор), у 7 (23,3%) выявлены антигены менингококков группы В, у 4 (13,3%) — менингококков группы С и у 1 (3,3%) — менингококков групп Y/W 135.

Таблица 2. Манифестация МИ геморрагическим васкулитом и менингококковое реинфицирование

Клинико-лабораторные проявления	1 поступление	2 поступление
Дата поступления	Сентябрь 2008 года	Январь 2009 года
Форма МИ	Менингококцемия ИТШ ₀	Менингококцемия ИТШ ₀
Геморрагическая сыпь	Обильная, симметричная до 5 мм на нижних конечностях, ягодицах	С экстравазатами, симметричная с преимущественным расположением на тыле стоп, вокруг голеностопных суставов, нижней трети голени, ягодицах
Динамика сыпи	Переход в пигментацию	2 рецидива сыпи с абдоминальными болями и гематурией
Группа менингококка	Менингококк группы В методом RLA в крови	Менингококк группы Y/W135 методом RLA в крови
Тяжесть МИ	За счет интоксикации	За счет интоксикации, абдоминальной симптоматики, рецидивирования сыпи
День выписки/перевода	13 день болезни	26 день болезни, перевод в детскую городскую клиническую больницу (ДГКБ)

Антигены менингококков группы В были обнаружены у 7 детей с генерализованной формой МИ. У 1 мальчика — с менингококцемией без ИТШ и без поражения менингеальных оболочек, а также у 6 детей (с соотношением мальчиков и девочек 1 : 1) с сочетанной клиникой менингококцемии, ИТШ I—III, гнойного менингита. При смешанной форме генерализованной МИ, когда тяжесть состояния была обусловлена степенью ИТШ (от I до III), а менингит только начинал развиваться (ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз $16\text{--}830 \times 10^6/\text{л}$ нейтрофильного характера, белок $0,099\text{--}0,66$ г/л), антигены менингококков группы В были обнаружены только в крови (РЛА крови (+), РЛА ликвора (-)). У одной девочки из этой подгруппы, поступившей в КИКБ на вторые сутки болезни, МИ протекала в виде менингококцемии, ИТШ I, начальной фазы гнойного менингита (плеоцитоз $830 \times 10^6/\text{л}$, 96% нейтрофилов, белок $0,66$ г/л). Менингококки были выделены при бактериологическом посеве ликвора и слизи из носоглотки при отрицательных результатах посева крови и РЛА ликвора. При исследовании крови на третий день болезни методом РЛА были обнаружены антигены менингококков группы В.

В случаях смешанной МИ с ИТШ I—III и выраженным менингитом (мутный белесоватый ликвор, цитоз $2700\text{--}7740 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофильного характера, белок $1,65\text{--}3,3$ г/л), антигены менингококков группы В были выявлены как в крови, так и в ликворе в первые сутки болезни. При МИ, обусловленной менингококками группы В, ИТШ I определялся в 3 (42,9%), ИТШ II — в 1 (14,3%), ИТШ III — в 2 (28,6%) случаев, и в 1 случае шока не было.

МИ, вызванная менингококками группы С (у 4 детей), отличалась тем, что тяжесть заболевания была преимущественно обусловлена течением гнойного менингита. Ликвор характеризовался смешанным или нейтрофильным плеоцитозом $277\text{--}16200 \times 10^6/\text{л}$, концентрацией белка $0,165\text{--}1,65$ г/л, во всех случаях обнаруживались антигены менингококков группы С методом РЛА в ликворе. Генерализованная МИ, вызванная менингококками группы С в 2 (50%) случаев протекала без гемодинамических нарушений и по 1 (25%) случаю с ИТШ I и ИТШ II. При генерализованной МИ группы С, протекавшей в виде мононейроинфекции (менингита), плеоцитоз был $656\text{--}1957 \times 10^6/\text{л}$, белок — $0,165\text{--}0,66$ г/л. Причем, низкий для гнойного менингита плеоцитоз ($656 \times 10^6/\text{л}$, смешанного характера), нормальная концентрация белка $0,165$ г/л были выявлены

у ребенка, поступившего на вторые сутки болезни с явлениями интоксикации, остро развившимися симптомами внутричерепной гипертензии (повторной рвотой, сомнительными менингеальными симптомами), однократными судорогами на высоте температурной реакции. На фоне дезинтоксикации, внутричерепной дегидратации, эмпирически назначенного пенициллина в дозе 100 тысяч ЕД/кг массы тела, температура тела снизилась, рвота не повторялась. Однако, сохранялась сомнительная ригидность затылочных мышц, в общем анализе крови лейкоцитоз до $17,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез, СОЭ 22 мм/ч. На третий день болезни в крови были обнаружены антигены менингококка группы С, доза пенициллина была удвоена. На четвертый день болезни проведена ЛП. Ликвор вытекал под повышенным давлением, бесцветный, прозрачный, плеоцитоз и концентрация белка указаны выше. В ликворе методом РЛА были обнаружены антигены менингококка группы С. Данные результатов рутинного исследования ликвора и клинико-лабораторных изменений соответствовали течению гнойного менингита на фоне антибактериального и патогенетического лечения.

В случаях смешанной формы генерализованной МИ группы С ИТШ был I—II степени, и выявлялся менингит на второй день болезни либо начинающийся, либо выраженный с плеоцитозом 277 (смешанным) — 16200 (нейтрофильным) $\times 10^6/\text{л}$, концентрацией белка $0,165$ г/л и $1,65$ г/л соответственно и выявлением антигенов менингококков группы С в ликворе.

Таким образом, можно предположить, что скорость генерализации и интенсивность инвазии менингококков в ЦНС определяют разные сроки выявления антигенов менингококков в крови и ликворе методом РЛА.

Через 10—12 дней в контрольной ЛП ликвор всегда был бесцветный, прозрачный, у большинства вытекал под повышенным давлением, цитоз и концентрация белка в ликворе при МИ группы В и МИ группы С соответственно: $19,2 \pm 11,5 \times 10^6/\text{л}$ и $21,8 \pm 12,8 \times 10^6/\text{л}$, $p > 0,05$; $0,185 \pm 0,020$ и $0,198 \pm 0,045$ г/л, $p > 0,05$.

В общем анализе крови (ОАК) средние показатели лейкоцитоза при МИ группы В были $13,3 \pm 5,2 \times 10^9/\text{л}$, при МИ группы С — $18,6 \pm 7,4 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$), с максимальным лейкоцитозом $24,2 \times 10^9/\text{л}$ и $29,2 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. СОЭ увеличивалась значительно, отмечена тенденция большего ускорения СОЭ при МИ группы В, чем

при МИ группы С: 40 ± 7 и 20 ± 4 мм/ч соответственно, $p > 0,05$. Однако при тяжелых и крайне тяжелых степенях заболевания, когда первоначально тяжесть обуславливалась выраженными гемодинамическими нарушениями (ИТШ II—III) в ОАК выявлялся нормоцитоз ($5,6 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопения ($3 \times 10^9/\text{л}$) с резким сдвигом формулы крови влево и нормальными значениями СОЭ 2—8 мм/ч. В дальнейшем у этих больных отмечался умеренный нейтрофильный лейкоцитоз ($10,2 \times 10^9/\text{л}$ и $15 \times 10^9/\text{л}$) и увеличение СОЭ до 24 мм/ч. Такие изменения выявлялись у детей первых трех месяцев жизни.

Приводим клинические примеры МИ с разными клиническими вариантами проявления, один из них представлен в виде таблиц.

Пример 1 — случай менингококковой реинфекции с интервалом манифестации в 5 месяцев у мальчика 6 лет. В обоих случаях МИ клинически проявлялась как геморрагический васкулит.

Таким образом, мы можем предполагать, что:

1) у мальчика имелась недостаточность системы комплемента и генетическая предрасположенность к МИ;

2) повторно геморрагический васкулит возник вследствие недостаточности системы комплемента и на фоне первичной сенсibilизации менингококком.

Пример 2. Мальчик 1 месяца жизни поступил в 1 сутки болезни с гипертоксической формой МИ с нулевыми показателями артериального и центрального венозного давления, тотальным цианозом кожи, гипостазами, единичной мелкой геморрагической сыпью не более 2 мм в диаметре, температурой тела 35°C , с показателями кислотно-основного состояния $\text{pH} = 7,131$; $\text{HCO}_3^- = 10,6$ ммоль/л, $\text{BE} = (-17,4)$ ммоль/л, нейтрофильным плеоцитозом в ликворе $2700 \times 10^6/\text{л}$. Методом УЗИ выявлены кровоизлияния в боковые рога желудочков мозга и кровоизлияние в левый надпочечник. Методом РЛА из крови выделены антигены менингококка группы В. Стартовая скорость инфузии в первый час инфузионной терапии составила 30 мл/кг, вводились гормоны в дозе по преднизолону 74 мг/кг/сутки. В виду рефрактерного шока со 2 часа терапии вводился

дофамин 5 мкг/кг/минуту. С заместительной целью были перелиты одногруппные свежемороженая плазма (СЗП) и эритроцитарная масса. В качестве стартового антибиотика использовался левомицетин в суточной дозе 100 мг/кг. На фоне лечения санация ликвора произошла к 11 дню болезни. Полное рассасывание кровоизлияния в надпочечнике зафиксировано при динамическом УЗИ к 18 дню болезни. В головном мозге сформировалась (за счет кровоизлияния в желудочки) внутренняя и наружная гидроцефалия к 18 дню болезни. Ребенок был выписан с выздоровлением на 36 день болезни. Таким образом, нулевые показатели давления у ребенка были обусловлены ИТШ III и кровоизлиянием в 1 надпочечник. Массивные инфузионная терапия, заместительная терапия (гормонами, факторами свертывающей и противосвертывающей системы) позволили компенсировать гемодинамические нарушения и вывести больного из ИТШ III. После выписки из стационара данного больного необходимо проводить диспансеризацию с наблюдением невропатологом, а в случае нарастания внутренней гидроцефалии — консультацией нейрохирурга. А также наблюдение эндокринологом с определением уровня гормонов надпочечников.

В целом при МИ можно выделить:

1) тенденцию к более выраженным гемодинамическим нарушениям при инфекции, вызванной менингококками группы В;

2) тенденцию к преобладающему поражению мозговых оболочек — менингококками группы С;

3) наличие внутричерепных осложнений как при МИ группы В, так и при МИ группы С в виде ОГМ, формирование гипертензионно-гидроцефального синдрома;

4) доброкачественное течение гнойных менингококковых менингитов при адекватной и своевременной терапии.

Литература:

1. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Стефании Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 384 с.

Эпидемиология острых кишечных инфекций у новорожденных

И. М. Брагина¹, О. С. Поздеева¹, О. Г. Мохова¹, К. Р. Зинатова¹, Н. В. Звонарева²

ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Росздрава¹,
БУЗ Городская клиническая больница № 4 МЗ Удмуртской Республики², Ижевск

В статье представлены данные ретроспективного анализа заболеваемости острыми кишечными инфекциями новорожденных за 2006—2012 гг. Установлен рост заболеваемости, ведущая этиологическая роль рота- и норовирусов, также условно-патогенных микроорганизмов, отсутствие четкой сезонности.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, заболеваемость, новорожденные

Epidemiology of Acute Intestinal Infections in Newborns

I. M. Bragina¹, O. S. Pozdeeva¹, O. G. Mokhova¹, K. R. Zinatova¹, N. V. Zvonareva²

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk¹, City Clinical Hospital № 4, Izhevsk²

This article presents a retrospective analysis of the incidence of acute intestinal infections of newborns in 2006—2012 years. The analysis has revealed increased morbidity, the leading etiological role of rota- and noroviruses alongside with opportunistic pathogens, and absence of a clear seasonality.

Key words: acute intestinal infection, morbidity, newborns

Контактная информация: Брагина Ирина Михайловна — заочный аспирант каф. детских инфекций ГБОУ ВПО ИГМА; 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; (904) 316-10-95; bragirina74@mail.ru

УДК 616.34-002

Острые кишечные инфекции, несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечебной тактике до настоящего времени не теряют своей актуальности, как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения [1]. Особую значимость они приобретают у новорожденных, являясь частой причиной заболеваемости и значительных нарушений микроэкологии кишечника [2], что влияет на формирование иммунитета [3] и состояние здоровья в будущем [4].

Особенностью периода новорожденности является ведущая роль биологических и внешнесредовых факторов риска. Факторами риска развития ОКИ является состояние здоровья матери во время беременности и послеродовом периоде [5], а также особенности течения ante-, интра- и постнатального периода [6, 7].

Анатомо-физиологические особенности ЖКТ, незрелость иммунологических механизмов и факторов неспецифической резистентности определяют клиническое течение кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии [5, 8].

Доказана роль объектов внешней среды, медицинского персонала родильного дома и детского стационара как факторов риска внутрибольничного инфицирования как бактериальными, так и вирусными патогенами [9, 10].

Таким образом, заболеваемость острыми кишечными инфекциями у новорожденных носит многофакторный характер, что оказывает влияние на развитие эпидемического процесса.

Цель данного исследования — изучение эпидемического процесса острых кишечных инфекций у новорожденных.

Материалы и методы исследования

Для изучения проявлений эпидемического процесса проведен анализ заболеваемости новорожденных, госпитализированных с диагнозом ОКИ в диагностическое отделение детского стационара БУЗ УР «ГКБ № 4» МЗ УР (главный врач, к. м. н. К. В. Гасников) за 7-летний период (2006—2012 г. г.). Расчет заболеваемости проводился на 1000 всех госпитализированных в стационар больных.

Изучение проявлений эпидемического процесса проводили по следующим основным параметрам: уровень и этиологическая структура заболеваемости, многолетняя и внутригодовая динамика заболеваемости, особенности эпидемического процесса в зависимости от этиологии заболевания.

Для идентификации возбудителя исследование испражнений проводили однократно в день поступления в стационар. Бактериологическое исследование проводили по общепринятой методике [11]. Принадлежность УПМ к этиологически значимым возбудителям ОКИ подтверждали наличием высевов в титре 10^7 и более колониеобразующих единиц в 1 г испражнений (КОЕ/г). Грибы рода *Candida* также рассматривали как этиологический агент при высеве в титре 10^5 и более КОЕ/г [12, 13]. Определение антигена ротавируса в образцах кала проводили иммунохроматографическим экспресс-тестом для качественного определения ротавируса RIDA® Quick Rotavirus и ротавируса I и II генотипов RIDA® Quick Norovirus.

Представление цифровых данных проводили с использованием дескриптивной статистики в виде степенных средних ($M \pm m$). Для проверки статистических гипотез использовали параметрический (*t*-критерий Стьюдента) критерий при критическом уровне значимости нулевой гипотезы, равном 5%. Обработку данных проводили с использованием прикладных программ в среде WindowsXP.

Результаты и их обсуждение

За период с 2006 по 2012 г. г. в диагностическое отделение было госпитализировано 1614 новорожденных с диагнозом «Острая кишечная инфекция». Дети поступали в возрасте от 3 до 28 дней, средний возраст составил $19,3 \pm 0,63$ дня. При анализе суммарной многолетней динамики заболеваемости новорожденных ОКИ прослежена выраженная тенденция к ее увеличению ($T_{np} = +19,6\%$; $p < 0,05$; рис. 1), при этом за период 2006 по 2009 г. среднегодовые показатели заболеваемости не превышали среднемноголетний ($59,3 \pm 9,5$ на 1000 госпитализированных), заметный рост произошел в 2010 году, когда заболеваемость превысила среднемноголетний показатель в 1,3 раза, в последующий период 2011—2012 г. г. заболеваемость также сохранялась выше среднемноголетней, но имела умеренно выраженную тенденцию к росту ($T_{np} = +6,2\%$; $p < 0,05$).

При анализе этиологической структуры (рис. 2) отмечается снижение удельного веса ОКИ неуточненной этиологии с $69,7 \pm 4,2\%$ в 2006 г. до $56,3 \pm 3,2\%$ в 2012 г. ($p < 0,05$); в 2010 г. отмечалось снижение показателя до $41,1 \pm 2,8\%$. В тоже время на фоне роста суммарной заболеваемости отмечается увеличение заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии с $22,3 \pm 2,4\%$ в 2006 году до $49,3 \pm 3,7\%$ в 2012 году ($p < 0,05$; рис. 3).

Среди ОКИ установленной этиологии, безусловно-патогенные микроорганизмы были представлены ЭПКП (O20, O44, O125, O142, O119, O111, O18, O38, O40) и ЭИКП (O144), доля которых в сумме ОКИ не превышала $3,2 \pm 1,4\%$. За время наблюдения достоверного изменения удельного веса эшерихиозов не отмечено ($p > 0,05$), динамика заболеваемости также остается на одинаковом уровне и колеблется в разные годы от $0,2 \pm 0,1\%$ до $1,3 \pm 0,6\%$. (рис. 3)



Рисунок 1. Динамика суммарной заболеваемости острыми кишечными инфекциями новорожденных за 2006—2012 гг. (на 1000 госпитализированных больных)

При анализе ОКИ вызванных УПМ наблюдаются колебания удельного веса в разные годы: увеличение с $7,6 \pm 2,4\%$ в 2006 году до $23,3 \pm 3,5\%$ в 2007 году ($p < 0,05$), а затем снижение до $7,4 \pm 2\%$ в 2009 году ($p < 0,05$) с последующим увеличением удельного веса до $13,9 \pm 2,4\%$ в 2012 году ($p < 0,05$). В динамике заболеваемости отмечаются аналогичные тенденции, при этом можно условно выделить 2 периода. В первом периоде (2006—2009 г.г.) эпидемическая волна включала 1 год подъема (2007 г.) до $9,3 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$). Второй период (2010—2012 г.г.) включает подъем в 2012 году до $12,2 \pm 1,6\%$ (рис. 3).

Анализ видовой структуры УПМ показал, что почти в половине случаев это были *Klebsiella spp.* (46,4%), *Enterococcus spp.* — 15,5%, *Enterobacter spp.* — 11,8%, *Staphylococcus* — 8,2% (*S. aureus* — 3,6%, *St. epidermidis* — 4,6%), *Citrobacter spp.* — 7,7%, грибы рода *Candida spp.* — 6,2%, *Proteus spp.* — 2,6%, в небольшом проценте (0,5%) были выделены *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Bacillus cereus*.

В структуре уточненных ОКИ диареи вирусной этиологии занимают ведущее место. Их доля в суммарных ОКИ составляет от $17,6 \pm 3,5\%$ в 2006 г. до $24,2 \pm 3\%$ в 2012 г., с максимальным увеличением удельного веса в 2009 году до $41,8 \pm 3,6\%$, что связано с началом обследования всех детей по клиническим показаниям на рота- и норовирусы. В динамике заболеваемости ОКИ вирусной этиологии прослежена выраженная тенденция к ее увеличению от $6,6 \pm 1,3\%$ (2006 г.) с максимальным подъемом в 2010 году до $31,4 \pm 2,8\%$ и последующим снижением к 2012 году до $21,6 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$; рис. 3). Учитывая одновременный рост заболеваемости неуточненными ОКИ можно предположить, что уменьшение доли вирусов обусловлено недостаточно полным обследованием. Исключение составляют показатели 2007 года, когда исследование на рота-норовирусы госпитализированных детей не проводилось.

При анализе группы ОКИ смешанной вирусно-бактериальной этиологии установлено, что удельный вес составил от $2,5 \pm 1,4\%$ в 2006 г. до $5,4 \pm 1,5\%$ в 2012 г. (рис. 3). Динамика заболеваемости аналогична заболеваемости ОКИ вирусной этиологии, что позволило предположить ведущую патогенетическую роль вирусного агента. Бактерии, выделяемые в сочетании с вирусами, в 98,2% были представлены УПМ и в 1 случае (1,8%) была выделена ЭИКП О144.

Во внутригодовой динамике заболеваемости суммарными ОКИ сезонные колебания сглажены. Подъем заболеваемости наблюдается в зимние месяцы (январь), затем в марте, в мае и продолжается все летние месяцы, достигая максимума в августе, и заканчивается в октябре. Продолжительность сезонного подъема составляет 8 месяцев. Анализ внутригодовой динамики заболеваемости различными нозологическими формами ОКИ выявил следующие особенности: эшерихиозы встречались в течение всего года, за исключением августа, когда среднегодовая заболеваемость была нулевой. На фоне единичных случаев наблюдалось увеличение среднемесячной заболеваемости в январе, мае, сентябре и ноябре. ОКИ, вызванные УПМ, также встречались в течение всего года с нечеткой летне-осенней сезонностью. Повышение заболеваемости начиналось с мая, продолжалось все летние месяцы, дости-



Рисунок 2. Этиологическая структура ОКИ новорожденных за 2006—2012 гг.



Рисунок 3. Динамика заболеваемости ОКИ новорожденных по нозологическим формам за 2006—2012 гг.

гало максимума в августе, в октябре наблюдалось снижение заболеваемости, затем вновь подъем в ноябре.

Во внутригодовой динамике заболеваемости вирусными ОКИ выявлена нечеткая зимне-весенняя сезонность с повышением уровня заболеваемости в феврале — марте и пиком в августе. При этом показатель обнаружения вирусов сохранялся на высоком уровне в течение всего календарного года.

Выводы

1. Заболеваемость новорожденных острыми кишечными инфекциями за последние годы имеет четкую тенденцию к росту с превышением среднесезонного показателя в 1,3 раза с 2010 года.

2. В этиологической структуре острых кишечных инфекций новорожденных за весь период наблюдения преобладают рота- и норовирусы, бактериальные агенты представлены условно-патогенными микроорганизмами, а безусловно-патогенные микроорганизмы — энтеропатогенными и энтероинвазивными эшерихиями.

3. Кишечные инфекции новорожденных выявляются на протяжении всего года. Сезонность определяется нозологической формой заболевания: для вирусных диарей характерна активизация эпидемического процесса в феврале-марте и августе, у бактериальных ОКИ выявлена тенденция к летне-осенней сезонности.

Литература:

1. Итоги и перспективы изучения проблемы острых кишечных, респираторных инфекций и гепатитов у детей / А.В. Горелов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 2. — С. 51—57.
2. Феклисова Л.В. Клинико-микробиологическая эффективность пробиотиков в комплексной терапии водянистой диареи у детей раннего возраста / Л.В. Феклисова, С.П. Казакова, Е.Р. Мескина // Детские инфекции. — 2010. — № 3. — С. 61—64.
3. Мазанкова Л.Н. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / Л.Н. Мазанкова, А.А. Новокшонов, И.Д. Майкова // Детские инфекции. — 2007. — № 1. — С. 9—12.
4. Role of the gut microbiota in defining human health / К.Е. Fujimura et al. // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. — 2010. — V. 8, № 4. — P. 435—445.
5. Бениова С.Н. Клинико-иммунологические особенности острых кишечных инфекций у новорожденных детей / С. Н. Бениова, Е.С. Абдуллаева // Детские инфекции. — 2012. — № 2. — С. 15—18.
6. Мазанкова Л.Н. Концептуальный подход к назначению пробиотиков-синбиотиков у детей / Л.Н. Мазанкова, И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Детские инфекции. — 2010. — № 1. — С. 27—31.
7. Денисюк Н.Б. Кишечные инфекции у новорожденных: факторы риска // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11. — прил. № 1. — С. 112.
8. Корнеева Е.В. Диагностические критерии кишечных инфекций у детей первых месяцев жизни // Вестник ЮУрГУ. — 2012. — № 8. — С. 74—76.
9. Захарова Ю.А. Оценка роли внутрибольничного инфицирования в ходе проспективного наблюдения за состоянием кишечной микрофлоры новорожденного в неонатальный период // Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария. — 2011. — № 1. — С. 18—21.
10. Миленина В.М. Эпидемиологический надзор за внутрибольничной инфекцией ротавирусной этиологии в стационарах для новорожденных детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Омск., 2004. — 22 с.
11. Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений / Приказ № 535 от 22.04.1985. — М., 1985.
12. Николаева С.В. Клинико-лабораторные особенности острой кишечной инфекции кандидозной этиологии у детей / С.В. Николаева, А.В. Горелов, А. А. Плоскирева // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7. — № 2. — С. 38—42.
13. Горелов А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: пособие для врачей / А.В. Горелов, Л.Н. Милютина, Д.В. Усенко — Москва, 2005 г. — 106 с.

Клинико-экономическая эффективность противогриппозной вакцинации при рецидивирующем бронхите у детей

О. С. ПОЗДЕЕВА, А. В. ЧУРАКОВА, Т. А. БРИТКОВА, В. К. ГАСНИКОВ

ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

В течение двух лет велось наблюдение за 23 детьми с рецидивирующим бронхитом в возрасте от 3 до 6 лет, которым в течение 1 года, а 11 детям из первоначальной группы — на протяжении двух лет проводилась специфическая профилактика гриппа противогриппозной субъединичной вакциной «Инфлювак». Клинико-экономическая эффективность оценивалась ежегодно на протяжении двух лет.

Ключевые слова: дети, рецидивирующий бронхит, противогриппозная вакцина «Инфлювак»

Clinical and Economic Effectiveness of Influenza Vaccination at a Recurrent Bronchitis in Children

O. S. Pozdeyeva, A. V. Churakova, T. A. Britkova, V. K. Gasnikov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

23 children with recurrent bronchitis aged from 3 to 6 years were monitored for two years. Some of them received specific prevention from influenza for 1 year, and 11 children from the original group — over the past two years. The children were vaccinated by influenza subunit vaccine «Influvak». Clinical and economic efficiency was assessed annually for two years.

Key words: children, recurrent bronchitis, influenza vaccine, «Influvak»

Контактная информация: Поздеева Ольга Сергеевна — доц., к.м.н., зав. каф. детских инфекций с курсом педиатрии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»; 426000, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 271; 8 (3412) 21-72-05; chur@udm.ru

УДК 616.921.5:615.03

Рецидивирующие бронхиты (РБ) представляют собой одну из самых распространенных форм патологии органов дыхания в детском возрасте. По мнению ряда исследователей [1, 2], этот диагноз оправдан у большинства детей в возрасте от 1 до 6 лет, состоящих на диспансерном учете как часто болеющие ОРЗ.

Рецидивирующий бронхит у детей — это социально значимое заболевание, возникающее в результате сложных патогенетических механизмов, приводящих к формированию нарушений функций высшей нервной деятельности, к хроническому психоземotionalному напряжению. С позиции пациента эмоциональные факторы и ограничения в со-

циальной сфере имеют не меньшее значение, чем контроль симптомов болезни в понимании врача. В этой связи актуальным является оценка качества жизни (КЖ) детей с РБ. Показатель КЖ может меняться во времени в зависимости от состояния больного ребенка, а также коррекции проводимого лечения и профилактики.

Проблема профилактики обострений РБ затрагивает не только медико-социальные, но и экономические аспекты, к которым относятся временная утрата трудоспособности родителей по уходу за ребенком и высокочрезвычайно затратное лечение обострений. С этих позиций вакцинация против гриппа, который является одним из основных этиологических факторов развития обострений РБ, способствует не только снижению общей заболеваемости детей, в том числе и обострений РБ, соответственно улучшая КЖ детей, но также является экономически выгодным мероприятием.

Целью нашего исследования было провести анализ клинико-экономической эффективности ежегодной вакцинации против гриппа детей с РБ.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью, было проведено углубленное клиническое обследование и динамичное наблюдение в течение 2 лет за 23 детьми (группа наблюдения) с РБ в возрасте 3—6 лет, регулярно посещавших детские сады г. Ижевска, которым в течение первого года наблюдения провели вакцинацию противогриппозной субъединичной вакциной «Инфлювак». В состав группы вошли 10 мальчиков и 13 девочек, средний возраст детей составил $4,17 \pm 0,15$ лет, частота обострений РБ в течение года перед началом исследования составила $4,77 \pm 0,32$. На втором году наблюдения 11 детей из первоначальной группы вновь были провакцинированы вакциной «Инфлювак», в то время как 12 детей получали неспецифическую профилактику обострений (ежедневная зарядка, прием поливитаминов). Группу сравнения составили 36 практически здоровых детей аналогичного возраста, у которых не было хронической патологии и имевших не более 2 эпизодов ОРВИ за год. Группа наблюдения и группа сравнения были сопоставимы по количественным и качественным показателям: по полу, возрасту, посещали одни детские сады.

В основу анализа эффективности предложенных специфических и неспецифических методов профилактики взяты критерии, характеризующие 1) медицинскую; 2) социальную; 3) экономическую эффективность.

Медицинская эффективность анализировалась по следующим критериям: частота обострений РБ за год; суммарная длительность обострений РБ за год (дни); суммарная длительность кашлевого, интоксикационного (длительность температурной реакции) синдромов РБ за год (дни); суммарная длительность периода временной нетрудоспособности родителей по уходу за детьми за год (дни).

Социальная эффективность оценивалась при помощи оценки качества жизни, которая проводилась у всех детей групп сравнения и наблюдения 2 раза в год в течение 2-х лет наблюдения по шкале PedsQ^{ITM} версии 4,0 для возраста 3—6 лет.

Экономическая эффективность оценивалась согласно методическим рекомендациям «Оценка экономической эффективности лечебно-профилактической помощи», утвержденных приказом МЗ СССР № 02—14/2—14 от 05.01.1984 г. Со-

гласно этим рекомендациям экономическая эффективность, под которой понимают отношение экономического эффекта к уровню затрат на само проведение профилактических мероприятий, складывается из следующих показателей: 1) недопроизведенный за дни временной нетрудоспособности родителей по уходу за детьми с РБ внутренний валовой продукт (Дп), 2) суммарные выплаты родителям по уходу за детьми с РБ по листам временной нетрудоспособности (Бл), 3) суммарные затраты государства на лечение ребенка (Л). Понятно, что чем ниже эти показатели, тем выше экономическая эффективность проведенных профилактических мероприятий.

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2003». Различия считались достоверными (критерий Стьюдента) при уровне значимости $p < 0,05$; использовались также методы непараметрической статистики: критерий Фишера (F).

Результаты и их обсуждение

Применение у детей противогриппозной субъединичной вакцины «Инфлювак» приводило к значительному уменьшению частоты и длительности обострений РБ; при этом обострения стали протекать значительно легче. Ежегодная в течение 2-х лет иммунизация детей вакциной «Инфлювак» способствовала сохранению достигнутого после первой вакцинации клинического эффекта в течение 2-го года наблюдения, а также дальнейшему уменьшению длительности обострений РБ. Частота, длительность и характер обострений РБ у детей при ежегодном применении противогриппозной субъединичной вакцины «Инфлювак» представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, в группе детей, получавших вакцину «Инфлювак» в течение 2-х лет, происходило дальнейшее снижение частоты обострений в течение года после второй вакцинации, по сравнению с детьми, вакцинированными однократно — $2,00 \pm 0,22$ против $2,17 \pm 0,30$. В целом, у всех вакцинированных от гриппа детей, независимо от числа полученных ими вакцин, отмечалось достоверное снижение частоты обострений РБ в год, по сравнению с довакцинальным периодом ($p < 0,001$). Положительная динамика наблюдалась и в суммарной длительности обострений РБ (в днях) у детей, получивших две и одну вакцинации — $14,00 \pm 0,91$ и $24,74 \pm 4,16$ соответственно. По сравнению с довакцинальным периодом в 2,6 раз сократилась суммарная длительность дней обострения РБ у детей, вакцинированных однократно и в 4,4 раза — у детей, вакцинированных против гриппа в течение 2-х лет.

Продолжительность интоксикационного синдрома (дни) при РБ была достоверно ниже уже после однократной вакцинации против гриппа по сравнению с довакцинальным периодом — $9,00 \pm 0,45$ и $20,57 \pm 1,62$ соответственно.

В результате сокращения продолжительности обострений РБ и, связанного с ними периода временной нетрудоспособности родителей по уходу за детьми, в группе детей, вакцинированных в течение первого года, был достигнут экономический эффект в сумме 765 588,00 руб., что в 17,8 раз превысило уровень затрат. Проведение повторной вакцинации вакциной «Инфлювак» в следующем году

Таблица 1. Частота, длительность и характер обострений РБ у детей при ежегодном применении противогриппозной субъединичной вакцины «Инфлювак», по сравнению с довакцинальным периодом

	1 Исходные данные n = 23	2 Однократно n = 23	3 Повторно n = 11	P	
				1–2	2–3
Частота за год:					
— обострений РБ;	4,77 ± 0,32	2,17 ± 0,30	2,00 ± 0,22	< 0,001	> 0,05
Суммарная длительность, дни:					
— периода временной нетрудоспособности родителей;	64,96 ± 3,23	27,87 ± 3,93	17,19 ± 3,15	< 0,001	< 0,01
— обострений РБ;	62,39 ± 3,74	24,74 ± 4,16	14,00 ± 0,91	< 0,001	> 0,05
— интоксикационного синдрома.	20,57 ± 1,62	9,00 ± 0,45	12,00 ± 1,13	< 0,001	< 0,01

Таблица 2. Экономическая эффективность ежегодной вакцинации детей с РБ вакциной «Инфлювак»

Показатель	Однократно (n = 23)	Повторно (n = 11)	Неспецифическая профилактика на втором году (n = 12)
Дп, руб.	+657 812,0	+3237,0	-129 480,0
Бл, руб.	+39 878,0	+190,5	-7620,0
Л, руб.	+67 898,0	+137,3	-10 768,0
Экономический эффект (ущерб), руб.	765 588,0	3564,8	-147 868,0
Экономическая эффективность	17,80	0,17	—

позволило получить дополнительный экономический эффект еще в размере 3564,8 руб. (табл. 2).

Значительное улучшение качества жизни детей наблюдалось только к концу второго года при проведении ежегодной вакцинации вакциной «Инфлювак» (суммарный балл качества жизни в начале исследования — 74,13 ± 2,56, в конце второго года — 87,27 ± 2,79; p < 0,01). Только при повторной вакцинации вакциной «Инфлювак» увеличился удельный вес детей, не предъявляющих жалобы на физическое недомогание (после однократной вакцинации — 9,09%, при повторной — 63,64 ± 14,5%, P = 0,005), на проблемы в эмоциональной сфере (однократно — 0%, при повторной — 45,45 ± 15,0%, P = 0,002), на проблемы, возникающие при выполнении заданий воспитателя (однократно — 8,70%, при повторной — 45,45 ± 15,0%, P = 0,024). Соответственно, только при повторной вакцинации вакциной «Инфлювак» произошло статистически значимое увеличение количества детей, не имеющих проблем во всех основных сферах жизнедеятельности (однократно — 0%, при повторной — 27,27 ± 13,4%, P = 0,028).

При проведении на втором году неспецифической профилактики обострений РБ также происходило достоверное уменьшение количества детей, не испытывающих проблем в общении со сверстниками (после однократной вакцинации — 56,52 ± 10,3%, к концу второго года — 0%, P = 0,001).

Заключение

Таким образом, вакцинацию против гриппа у детей с рецидивирующим бронхитом следует рассматривать

как один из основных методов профилактики обострений РБ. Однократная иммунизация субъединичной вакциной «Инфлювак» приводит к снижению частоты обострений рецидивирующего бронхита в 2,2 раза, а двукратная — в 2,4 раза, по сравнению с довакцинальным периодом; при этом обострения протекают легче, о чем свидетельствует сокращение длительности интоксикационного синдрома в 2,3 раза. Сокращение количества дней нетрудоспособности родителей по уходу за ребенком, связанное с более редкими обострениями, привели к появлению экономического эффекта, в 17,8 раз превышающего уровень затрат.

Проведение ежегодных вакцинаций против гриппа способствует сохранению достигнутого при первой вакцинации клинико-экономического эффекта и значительно улучшает качество жизни детей с рецидивирующими бронхитами (с 74,13 ± 2,56 баллов до 87,27 ± 2,79 баллов, p < 0,01).

Литература:

1. Коровина Н.А. Лечение бронхитов у детей: методические рекомендации для практикующих врачей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова. — М., 2004. — 31 с.
2. Богатырев А.Ф. Дифференциальная диагностика заболеваний бронхолегочной системы у детей: методические рекомендации для участковых педиатров / А.Ф. Богатырев, Э.В. Солдаткин. — СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2009. — 48 с.
3. Железникова Г.Ф. Механизмы иммунного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. — 1997. — № 4. — С. 153–157.
4. Milic-Emili, J European Respiratory Monograph: Respiratory mechanics / J. Milic-Emili. — Oxford, 2011. — 256 p.

Принципы андрагогики в медицинском образовании

М. Г. Романцов¹, О. В. Шамшева², И. Ю. Мельникова¹, А. А. Шульдяков³

ГБОУ ВПО Северо-западный медицинский университет им. И. И. Мечникова¹, Санкт-Петербург,
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
МЗ РФ², ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского³, Саратов

Развитие современной системы образования предполагает обучение с высоким уровнем самостоятельности при ведущей роли личности обучаемого; предоставление учреждениями профессионального образования широкого спектра образовательных услуг, адекватных запросам рынка труда; вариативность методов и форм обучения; активное использование современных педагогических технологий как одного из наиболее удобных способов обучения.

Ключевые слова: технология обучения, Болонский процесс, непрерывное профессиональное образование, реформирование медицинского образования, компетентность

Principles of Andragogy in Medical Education

M. G. Romantsov¹, O. V. Shamsheva², I. Yu. Melnikova¹, A. A. Shuldyakov³

Northwest Medical University named after I.I. Mechnikov¹, St. Petersburg,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov², Moscow,
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky³, Saratov

The development of the modern education system includes a number of features. Learning involves a high level of independence with the leading role of the student. Vocational education institutions should provide a wide range of educational services that are adequate to labor market demands. Methods and forms of education should be variable including active use of modern educational technology as one of the most convenient ways of learning.

Key words: education technology, the Bologna process, continuing professional education, the reform of medical education, competence

Контактная информация: Романцов Михаил Григорьевич — д.м.н., к.п.н., проф. каф. педиатрии и детской кардиологии СЗМУ; +7-921-967-69-48; mr812@bk.ru

УДК 378.1:61

В настоящее время вопросам подготовки медицинских кадров и развитию медицинского образования уделяется большое внимание. Это связано с модернизацией здравоохранения субъектов Российской Федерации (РФ), нацеленной на укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, внедрение современных информационных систем в здравоохранение и новых стандартов оказания медицинской помощи. Модернизация составила суть концепции развития системы здравоохранения РФ до 2020 г., которая была отражена в соответствующей Программе.

Кроме того, подписание РФ Болонской декларации определило перечень требований, предъявляемых к российскому рынку образовательных услуг, необходимых для интеграции в европейскую систему образования и расширения доступа к нему. К ним относятся повышение мобильности студентов и преподавателей, принятие сопоставимых ступеней высшего образования и, признаваемых в странах Европы, приложений к дипломам [1, 2].

К сожалению, необходимо констатировать, что в большинстве медицинских и фармацевтических вузов России методика обучения основывается на дисциплинарном подходе, а полученные на теоретических кафедрах знания остаются невостребованными и с трудом используются при обучении на клинических кафедрах. Учебно-методическое обеспечение преподавания клинических дисциплин не всегда соответствует международным требованиям. Информация в учебниках устаревает не только по содержанию, но и по методам ее представления, она нацелена на запоминание матери-

ала, а не на развитие навыков решать конкретные клинические задачи [3].

К проблемам, стоящим перед преподавателями высшей медицинской школы, относятся повышение информационно-когнитивного уровня обучения за счет включения в учебные планы проблемно-ориентированного обучения, инновационных технологий на основе доказательной медицины, соблюдения основных дидактических принципов обучения.

В государственной стратегии развития России важнейшими целями модернизации образования признаются развитие интеллектуального потенциала личности, аналитических способностей, критического мышления, развитие умений самоанализа и осознания собственных возможностей, творческая способность, инициативность с чувством ответственности за свои действия, коммуникабельность. Для реализации этих целей основной технологией учебного процесса, должна стать модульная технология обучения, призванная содействовать развитию самостоятельности учащихся, их умения работать с учетом индивидуальных способов проработки учебного материала, формированию коммуникативной креативности обучаемых и развитию личностных мотиваций [4, 5].

Непосредственное вовлечение обучающихся в активную учебно-познавательную деятельность в ходе учебного процесса связано с использованием приемов и методов, получивших название активных методов обучения (АМО) — способа активизации учебно-познавательной деятельности, побуждающего к активной мыслительной и практической деятельности в процессе овладения материалом, когда активен и преподаватель и слушатель, ког-

да возникает диалог между ними. АМО — это обучение в деятельности и деятельностью, направляемого преподавателем, в результате которого и развивается профессиональная компетентность. В качестве исходного положения теории АМО положена концепция «предметного содержания деятельности» А. Н. Леонтьева, в которой познание рассматривается как деятельность, направленная на освоение предметного мира. АМО могут быть использованы на разных этапах учебного процесса: овладение знаниями (проблемная лекция); контроль знаний (закрепление) — тестирование; формирование профессиональных умений, навыков на основе моделированного обучения (игровые и неигровые методы обучения) [6].

К выпускнику высшей медицинской школы в наши дни предъявляются определенные требования, касающиеся не только теоретических и клинических знаний, умений и навыков, владения мировыми медицинскими технологиями, но и способности к социальной адаптации специалиста. Таким образом, речь идет о достижении нового качества образования, сопровождающегося формированием у молодого специалиста «ключевых компетентностей». Именно компетентностный подход в образовании может обеспечить успешную адаптацию человека в современном мире, на рынке труда, в социальном сообществе.

Во всех областях медицинской деятельности наблюдается тенденция оценивать успехи и качество выполнения работы по результатам достижения определенных компетенций или уровня умений, а стремление использовать методы оценки знаний, основанных на компетентности, становится заметным на всех этапах обучения медицине [7]. При попытке применения обучения на основе компетентности следует учитывать принципы, которые должны применяться систематически, быть основанными на учебных результатах/компетенциях, разработанных с учетом основных особенностей профессиональной деятельности [7–10]. Преподаватели должны иметь четкое представление о том, каким образом, обеспечивая образование, они могут оценивать успехи своих слушателей. Переход на систему подготовки, основанной на компетентности неизбежен, при этом роль преподавателя состоит в создании оптимальных возможностей для профессионального развития обучающихся посредством объединения педагогических технологий в образовательном процессе.

Одним из результатов ускорения темпов развития общества, наблюдаемого во всем мире, является появление принципиально новых медицинских технологий, освоение которых потребует от специалиста не столько готовых знаний, сколько желания и способности их добывать и перерабатывать. Это послужило основанием для смены образовательной парадигмы — с образования «на всю жизнь» на образование человека «через всю жизнь». Обучение «в течение всей жизни» реализуется посредством системы непрерывного образования, основными задачами которого становятся формирование личности обучаемого, постоянное овладение новыми знаниями, умениями, навыками и способами общения [11–13].

Европейский союз медицинских специалистов (UEMS) определяет непрерывное профессиональное развитие (или совершенствование) как учебный метод повышения, обновления и восстановления профессиональных знаний врачей, обеспечивающий максимальный уровень подготовки специалистов в области медицины, способствующий улучшению качества оказания медицинской помощи. Данный постулат узаконен в 1993 году, принятием «Хартии UEMS о непрерывном медицинском образовании (НМО)», «Базельской декларации по программе НМО (2001)» и «Декларации UEMS по продвижению качественной медицинской помощи». Европейские страны предприняли шаги в направлении реализации обязательной программы НМО (введение повторной сертификации, лицензирования, финансового стимулирования, заключение контрактов со страховыми компаниями и клиниками) [14].

Во исполнение Указа Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 598, в котором поставлена задача разработки современной программы повышения квалификации и оценки уровня знаний медицинских работников, и в целях реализации положений Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (№ 323 от 21 ноября 2011 г.) в РФ подготовлена Концепция развития НМО в России [15]. Согласно данной Концепции, целями НМО являются: обеспечение гарантии гражданам РФ в оказании качественной и безопасной медицинской помощи в соответствии с международными показателями; повышение удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи с 33 до 60% к 2018 г.; приведение квалификации медицинских и фармацевтических работников к международным стандартам к 2018 г.

Определены также принципы развития НМО, которые включают:

- сохранение и развитие лучшего отечественного опыта, в том числе развитие системы последиplomного обучения врачей на базе ФУВов и ГИДУВов;
- гармонизацию требований к квалификации медицинских специалистов в РФ с требованиями в развитых странах и использование их передового опыта;
- партнёрство государства и профессиональных медицинских организаций и их ассоциаций в управлении последиplomным медицинским образованием;
- комплексное обучение работников не только профессиональным, но и управленческим, экономическим, коммуникативным знаниям и умениям, с особым акцентом в образовании на этические принципы взаимоотношения медицинских работников с пациентами;
- обязательный персонализированный учёт и ежегодный контроль знаний и практических умений специалистов;
- использование инновационных образовательных технологий: электронных, дистанционных, телекоммуникационных, симуляционных и современное учебно-методическое сопровождение процесса обучения;
- обязательный контроль качества программ и видов учебной деятельности (мероприятий) на соответствие установленным требованиям;

— независимость НМО от производителей медицинской и фармацевтической промышленности (отсутствие моно-рекламы);

— высокую мотивацию медицинских и фармацевтических работников к прохождению программ повышения квалификации;

— бесплатность большинства видов учебной деятельности (мероприятий) для медицинских и фармацевтических работников.

Необходимо подчеркнуть, что в условиях растущего потока медицинской информации, меняющиеся требования к уровню знаний НМО обязательны для всех врачей. При этом непрерывное профессиональное образование — это обучение взрослых, и принципы его осуществления основаны на андрагогике — отрасли педагогической науки, раскрывающей теоретические и практические проблемы обучения, воспитания и образования взрослого человека в течение всей его жизни. Андрагогика осуществляет древнейшую формулу обучения: *non scholae, sed vitae discimus* — учимся не для школы, а для жизни.

В 1984 году Knowles обозначил 5 отличительных признаков процесса обучения взрослых:

1. по мере взросления людей их обучение приобретает более самостоятельный характер;
2. предыдущий опыт служит ресурсом и стимулом к учебе;
3. готовность и желание учиться появляется, когда необходимо узнать полезное для профессиональной жизни;
4. обучение взрослых чаще всего является проблемно-ориентированным, а не предметным;
5. для взрослых внутренние факторы мотивации сильнее, чем внешнее оценивание, т. е. их обучение, становится само направленным [16].

Основная цель профессионального образования взрослого человека — в развитии личности, в получении знаний и умений с одновременным развитием потенциала компетентности специалиста, направленной на креативность как развитие способности к самоизменению, самоопределению, преодолению традиционных взглядов [4, 17–19]. Именно взрослому обучающемуся человеку принадлежит ведущая роль в процессе обучения, а преподаватель становится координатором обучения, обеспечивающим методически учебный процесс [20].

Таким образом, модернизация образования в медицинском ВУЗе, также как и развитие современной системы образования в целом, предполагает обучение с высоким уровнем самостоятельности при ведущей роли личности обучаемого; предоставление учреждениями профессионального образования широкого спектра образовательных услуг, адекватных запросам рынка труда; вариативность методов и форм обучения; активное использование современных педагогических технологий.

Литература:

1. Петров Л.И., Кутергина Л.Н. Методическое обеспечение Болонского процесса в вузе. — Ростов на Дону, 2008. — 656 с.
2. Медведев П.С. Особенности глобализации образования в условиях Болонского процесса // Образование взрослых в СНГ: проблемы и перспективы: Мат. международной научно-практической конференции. — СПб.: ГНУ ИОВ, 2006. — С. 165.
3. Денисов И.Н. Основные направления совершенствования подготовки врачебных кадров: Лекции для практикующих врачей в рамках Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — Т. 1. — Москва, 2008. — С. 35–45.
4. Марон А.Е. Подбед В.И. Поиск новой образовательной парадигмы образования взрослых // Содержание и технологии образования взрослых. Проблемы опережающего обучения / Сб. научн. трудов. под ред. д. п. н., проф. А.Е. Марона. — Санкт-Петербург, 2007. — 176 с.
5. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Технологии опережающего образования. Особенности компетентностной модели в высшей медицинской школе // Основы педагогической грамотности преподавателя медицинского вуза. — Санкт-Петербург, 2009. — С. 10–19.
6. Минорская Н.С., Тихонова Е.П., Минорская Е.И. Активные методы обучения как средство формирования высокой компетентности специалиста // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — №1. — С. 153–156.
7. Гиббс Т., Химион Л.В. Связь между образованием, подготовкой и развитием компетентности // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — №2. — С. 65–69.
8. Гребенюк Т.Б. Методологические основы компетентностного подхода в образовании // Проблемы компетентностного подхода в образовании. — Калининград, 2008. — С. 7–17.
9. Даниленкова Г.Г. Проблемы профессиональной компетентности педагога // Проблемы компетентностного подхода в образовании. — Калининград, 2008. — С. 16.
10. Лопанова Е.В. Разработка программы повышения квалификации преподавателей медицинского вуза на основе компетентностного подхода // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — № 1. — С. 132–135.
11. Шемятихина Л.Ю. Образование взрослых: основные понятия и концепции обучения // Образование взрослых в СНГ: проблемы и перспективы: Мат. конференции. — Санкт-Петербург, 2006.
12. Чикальдина Н.А. Некоторые аспекты развития образования взрослых // Образование взрослых в СНГ: проблемы и перспективы: Мат. конференции. — Санкт-Петербург, 2006.
13. Змеев С.И. Технология обучения взрослых. — Москва, 2002. — 128 с.
14. Майллет Б. Европейский союз медицинских специалистов (UEMS) // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2011; 4; 40–49.
15. http://conf.medobr.ru/pages/nmo_documents.html. 24.04.2013
16. Гиббс Т., Химион Л.В. Непрерывное профессиональное развитие: продолжая учиться и развиваться // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2011; 1; 53–57.
17. Колесникова И.А. Основы андрагогики. — Москва, 2003. — 240 с.
18. Громова М.Т. Андрагогика: теория и практика образования взрослых. — Москва, 2005. — 495 с.
19. Горшков М.К., Ключарев Г.А. Непрерывное образование в контексте модернизации. — Москва, 2011. — 232 с.
20. Фролова Е.В. От постдипломного образования к непрерывному профессиональному развитию // Вестник семейной медицины. — 2008. — № 7. — С. 22–23.

К вопросу о дифференциальной диагностике лимфаденопатии у детей

Ф. С. ХАРЛАМОВА, В. Ф. УЧАЙКИН, Н. Ю. ЕГОРОВА, В. О. ТРУНОВ, Я. П. СУЛАВКО

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России,
Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

В статье представлен пример дифференциальной диагностики шейной лимфаденопатии у ребенка 7 лет со смешанной бактериальной бартонеллезно-хламидофильной инфекцией на фоне персистирующей вирусной инфекции Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика лимфаденопатии, бартонеллез, хламидофильная инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, ВГЧ6-инфекция, дети

On the Differential Diagnosis Lymphadenopathy in Children

F. S. Kharlamova, V. F. Uchaykin, N. Yu. Egorova, V. O. Trunov, Ya. P. Sulavko

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

The article shows an example of differential diagnosis of cervical lymphadenopathy in a child of 7 years old with mixed bacterial bartonello-clamydophilic infection on the background of persistent viral Epstein-Barr virus and human herpesvirus infection type 6.

Key words: differential diagnosis of lymphadenopathy, bartonellosis, clamydophilic infection, Epstein-Barr virus infection, HHV6 infection, children

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

УДК 616.42

В повседневной практической деятельности детский врач постоянно встречается с заболеваниями, сопровождающимися увеличением той или иной группы ЛУ.

Нередко при обнаружении увеличенных ЛУ, не учитывая другие составляющие этого синдрома (анамнез, общую клиническую картину, местную симптоматику), педиатр ошибочно предполагает онкогематологическое заболевание, вследствие чего эта дифференциально-диагностическая группа пациентов по данным онкогематологов неоправданно составляет около 40% [1].

В других случаях, при выявлении увеличенных ЛУ, врачи часто пользуются термином «лимфаденит». Между тем, далеко не всегда патологический процесс в ЛУ в своей основе является воспалительным. Поэтому в случаях достоверно не установленной этиологии увеличения ЛУ правильнее использовать термин «лимфаденопатия».

Синдром лимфаденопатии (ЛАП) встречается при большой группе различных заболеваний и представляет собой увеличение одной или нескольких групп лимфатических узлов (ЛУ), в основном, за счет гиперплазии фолликулов лимфоидной ткани. Это может быть начальным симптомом как реактивных состояний, так и местом первичной локализации злокачественных процессов. В настоящее время вопросы диагностики, дифференциальной диагностики, тактики лечения, диспансеризации больных с ЛАП становятся особенно значимыми.

Это обусловлено тенденцией к увеличению детей с ЛАП различной этиологии и возрастанием риска неопластических заболеваний на фоне неблагоприятных экологических условий, неспецифичностью и полиморфизмом клинических симптомов и лабораторных показателей, сложностью дифференциальной диагностики реактивных состояний от специфического патологического процесса лимфоидной ткани, требующих от педиатра значительной осве-

домленности и соответствующих диагностических возможностей.

На современном этапе расшифровка ЛАП необходима не только с целью определения генеза и принятия единственно правильного решения по ведению больного, но и нахождения первичного патологического процесса — т. е. необходима идентификация ЛАП.

Различают периферическую локальную ЛАП, которая характеризуется увеличением размеров одного или нескольких периферических лимфатических узлов в одной лимфатической группе и генерализованную ЛАП — при увеличении ЛУ в нескольких анатомически несвязанных лимфатических группах.

Во всех возрастных группах и для всех обычно пальпируемых лимфатических групп признаком лимфаденопатии является увеличение размеров лимфоузла более 1 см по его большому диаметру.

Из этого правила есть два исключения: для кубитальных лимфоузлов особо критическим является размер 0,5 см, а для паховых — 1,5 см.

Кроме того, особого внимания и тщательного диагностического алгоритма требуют лимфоузлы размером более 2 см. Оценка лимфоузлов кроме выяснения их размера должна включать определение их консистенции, подвижности, пальпаторной болезненности, состояния окружающих мягких тканей и сосудистой реакции над пораженными ЛУ.

В мозговом веществе лимфатических узлов около 70% клеток представлено Т-клетками: около 30% составляют CD8+ лимфоциты, около 40% — CD4+ лимфоциты. На долю В-клеток приходится около 28% от общего количества всех лимфоцитов узла.

Обе популяции лимфоцитов развиваются из лимфоидных предшественников костного мозга, однако иммунокомпетентными они становятся только после созревания в лим-

фоидных органах. Лимфа, поступающая в узел по приносящим сосудам, омывает лимфоидную ткань узла, освобождается здесь от инородных частиц (бактерии, клетки опухоли и др.) и, обогатившись лимфоцитами и др. клетками, оттекает от узла по выносящим сосудам.

Патогенетической сущностью увеличения ЛУ являются 3 основных механизма: 1) когда имеет место антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток ЛУ с развитием реактивной ЛАП, 2) при опухолевом поражении ткани ЛУ и 3) инфекционном поражении ткани ЛУ.

Наиболее частой причиной реактивного увеличения периферических лимфоузлов у детей являются вирусная или бактериальная инфекции.

Реже диагностируются различные системные иммуновоспалительные и онкологические заболевания. Среди редких заболеваний, не входящих в перечисленные этиопатогенетические группы, также могут поражаться ЛУ (саркоидоз, лекарственная ПЛА, иммунодефициты, болезни накопления, амилоидоз и др.) [2].

В большинстве случаев наряду с лимфаденопатией у пациентов имеется набор других анамнестических и клинических признаков, позволяющий уже при первичном осмотре с большей или меньшей степенью уверенности предположить диагноз или хотя бы отнести ПЛА в одну из вышеперечисленных групп заболеваний.

Нередко в практике амбулаторной деятельности педиатры в случае выявления ПЛА на фоне лихорадочного состояния и мононуклеозоподобного синдрома ограничиваются только исследованием общего анализа крови или без такового и ПЦР-диагностикой на ЭВВ и другие герпесы без оценки иммунного ответа (серологического определения антительного ответа на инфекцию).

Приводим клинический пример трудно дифференцируемой ЛАП у больного, обследованного первично на амбулаторном этапе:

Б-ной Кирилл, 7 лет. История болезни № 52787. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 1 нормальной беременности и родов, развивался по возрасту, прививки согласно НКП, в семейном анамнезе: у матери в юности был лимфогранулематоз, в настоящее время считает себя здоровой. В доме собака, с которой мальчик проводит много времени, целуется и т. д.

Ап. morbi: С 26.11.12 г. Высоко лихорадил, t до 40°C в течение 10 дней, получал амоксилав, кипферон с положительной динамикой, диагностировали инфекционный мононуклеоз без определения показателей периферической крови, в том числе и атипичных мононуклеаров. При обследовании обнаружена ДНК ЭВВ в слюне и герпеса человека 6 типа в крови; серологические исследования не проводились. Самочувствие улучшилось, однако оставались значительно увеличенными ЛУ шейной области.

20.12.12 обратились в Морозовскую клиническую детскую больницу г. Москвы. При осмотре не лихорадил, по внутренним органам без видимой патологии, обращали на себя внимание увеличенные ЛУ в шейной области слева в виде конгломерата размером 8×3 см, плотной консистенции; справа конгломерат размером 10×12 см, плотной консистенции, умеренно болезненный при пальпации без

внешних признаков воспаления, но с выраженной сосудистой сетью над ЛУ.

В общем анализе крови от 20.12.12 $L-11,7 \times 10^9 / \text{л}$; $Eg-4,52 \times 10^{12} / \text{л}$; $Hb-122$ г/л, тромбоциты - $596 \times 10^9 / \text{л}$; $c/\text{я}-75\%$, $p/\text{я}-4\%$, $л-14\%$, $м-5\%$, $э-2\%$, $COЭ-28$ мм/час.

В общем анализе мочи — уд.вес-1021, $pH-6,0$, белок-0,2%, лейкоц-3—5 в п/зр, слизь-немного.

Б/х крови от 21.12: белок-86 г/л, креатинин-31 мкмоль/л, холестерин-5,7 ммоль/л, билирубин конъюгированный-1,0; неконъюгированный-5,0 ммоль/л, АлАТ-13, АсАТ-19 ед., глюкоза-4,8 ммоль/л.

21.12.12 По данным УЗИ шеи, в области конгломератов справа и слева участки деструкции, под конгломератами ЛУ крупные артериальные и венозные сосуды.

УЗИ органов брюшной полости: По ходу правой подвздошной артерии цепочки ЛУ средним размером 8×4 мм, максимум 14×6 мм.

В области органов грудной клетки рентгенологически патология не выявлена.

УЗИ щитовидной железы без патологии.

УЗИ вилочковой железы: паренхима умеренно диффузно неоднородна. Масса-3,27 г.

24.12.12 г. Патолого-гистологическое исследование биоптата костного мозга и шейного лимфатического узла слева: гранулематозный некротический лимфаденит.

Костный мозг представлен всеми ростками с миелоидным преобладанием.

26.12.12 г. Иммуногистохимическое исследование биоптата шейного лимфатического узла и костного мозга: данных за системное заболевание крови нет.

Результат микробиологического исследования экссудата ЛУ: посевы роста не дали. На фоне появившейся флуктуации в области правого конгломерата ЛУ от 9.01.13 г. при УЗИ определено поверхностно расположенное скопление неоднородной жидкости объемом 50 мл с гиперэхогенными перегородками. При вскрытии ЛУ получен гной — посевы роста не дали.

Серологические исследования: методом флюоресцирующих АТ: обнаружены антитела к *Bartonella henselae* 2 штамма — титр 1 : 160 (диагностический 1 : 40); ИФА — аТ-Chlam. pneum. IgM — положительные; аТ-Mc. pneum. IgG — 47,2 (анамнестические), аТ-Rubeola IgG — 38,3 (расценены как поствакцинальные); аТ-Rubeola IgM — отр. аТ-IgM, аТ-IgG к HSV1,2; CMV, EBV — отрицательные. Обнаружены ДНК EBV в моче и ДНК HHV6 — в крови.

Реакция Хеддальсона — отр., Видаля — отр., РПГА с псевдотуберкулезным и иерсиниозным диагностикумом — отр. HbAg, anti-HCV, Ag/aT ВИЧ, RW, аТ к туляремии, листериям — отрицательные.

Иммуноглобулины: IgA — 194 (N-22—119); IgM — 352 (N-45—190); IgG — 1439 (N-600—1300).

Консультация фтизиатра: данные клинико-функционального, микробиологического, гистологического обследования и Диаскин-теста позволяют исключить туберкулез.

Лечение: цефтриаксон 750 мг x 2 р/сутки 7 дней, доксицилин 0,05 г x 2 раза 14 дней, вильпрафен солютаб 500 мг x 2 раза в день 21 день, метронидазол 0,25 x 3 раза/сутки 10 дней, арбидол по 50 мг x 2 раза

14 дней, виферон по 1 свече 1 000 000 МЕ 10 дней ежедневно, затем в течение 10 недель 3 раза в неделю, линекс на фоне антибиотикотерапии, супрастин 6 дней.

Выписан с положительной динамикой под наблюдение иммунолога и педиатра.

Клинический диагноз: Смешанная бактериальная бартофельно-хламидофильная инфекция, двусторонний лимфаденит. Иммунодефицит (гипоплазия тимуса). Персистирующая инфекция ЭБВ и герпеса человека 6 типа. Диагноз инфекционного мононуклеоза исключен, т. к. не получены положительные результаты серологических тестов на антигены к герпесвирусам.

В процессе дальнейшего катamnестического наблюдения состояние мальчика оценено удовлетворительным, значительно сократились размеры лимфоузлов в шейной области и улучшилось качество их консистенции.

В алгоритме диагностики впервые выявленной генерализованной лимфаденопатии, вне зависимости от наличия лихорадки, фарингита/тонзиллита и общих симптомов заболевания, необходимо проводить серологические исследования, позволяющие исключить наиболее часто встречающиеся этиологические факторы: инфекции герпесвирусов 1, 2, 4, 5 и 6 типов, токсоплазмоз, микоплазму, хламидии, туляремию, листериоз, бартофельноз, гистоплазмоз, гепатит В.

Оценить развернутый анализ крови, включающий определение атипичных мононуклеаров, биохимический ана-

лиз крови (печеночные трансминазы), рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям реакцию Манту (Диаскин тест), исследование костного мозга; при выявлении медиастинальной ЛАП исключить саркоидоз, лимфогранулематоз. Если диагноз не установлен: исследовать маркеры аутоиммунных заболеваний; провести дополнительное исследование на наличие инфекций: бруцеллеза, сифилиса, боррелиоза, иерсиниоза и др.; КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; ЛДГ, хорионический ГТ, α -фетопротеин. Если диагноз не установлен — повторить через 2–4 недели анализы на вирусы. Если в течение 4 недель диагноз не установлен и нет ответа на терапию, проводится биопсия наиболее увеличенного лимфоузла, при лимфаденопатии >2 см. Более ранними показаниями для биопсии лимфоузла являются: увеличение нижнешейных и надключичных л.у.; данные за медиастинальную лимфаденопатию и увеличение лимфоузлов >3 см.

Литература:

1. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема // Лечащий врач. — 1998; 3: 49–52.
2. Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Эпидемиология заболеваний крови. Лимфаденопатии и лимфадениты. В кн.: Педиатрия: Национальное руководство (Под ред. академика А.А. Баранова). В 2 томах. — Том 1: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 329–331.

Сложный случай течения клещевого энцефалита с исходом в Кожевниковскую эпилепсию

Л. В. ГРУЗДЕВА, М. С. САВЕНКОВА, К. А. ПУГОЛОВКИН, Е. Е. ПЕТРЯЙКИНА, И. М. ДРОЗДОВА

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

В статье представлен случай тяжелого течения клещевого энцефалита у ребенка 11 лет с поражением ЦНС (менингоэнцефалитом) и исходом в эпилепсию.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, менингоэнцефалит, Кожевниковская эпилепсия, дети

A Complex Case of the Course of Tick-Borne Encephalitis with an Outcome in Epilepsy of Kozhevnikov

L. V. Gruzdeva, M. S. Savenkova, K. A. Pugolovkin, E. E. Petryaykina, I. M. Drozdova

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

The article presents a case of severe encephalitis in a child of 11 years old with lesion of CNS (meningoencephalitis), and the outcome in epilepsy.

Key words: tick-borne encephalitis, meningoencephalitis, epilepsy of Kozhevnikov, children

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

УДК 616.993

Клещевой энцефалит (КЭ) представляет собой природно-очаговую вирусную инфекцию, характеризующуюся лихорадкой, интоксикацией, поражением серого вещества головного мозга и/или оболочек головного мозга и спинного (менингит и менингоэнцефалит). До начала массовой вакцинации на долю КЭ приходилось около половины всех инфекционных поражений ЦНС.

КЭ передается при укусе инфицированного клеща. Поскольку вирус содержится в слюне вирусоформного клеща, передача происходит в момент укуса. Кровососание самки может продолжаться несколько дней, самца — несколько часов, причем инфицирование происходит в первые минуты после присасывания. Распространение вируса — гематогенное. Как правило, входными воротами инфекции явля-

ются поверхностные кровеносные сосуды, из которых вирус попадает во внутренние органы.

В последние годы было показано, что вирусом КЭ можно заразиться через желудочно-кишечный тракт при употреблении сырого молока козы или коровы, инфицированной вирусом КЭ (*//encephalitis.ru*).

Принципиальное эпидемиологическое значение на сегодняшний день имеют два вида клещей: *Ixodes persulcatus* (таежный клещ) и *Ixodes ricinus* (лесной клещ). На практике, основным резервуаром возбудителя является первый вид, на долю которого приходится до 91—92% [3]. По данным Платонова А. Е. и соавт. средняя инфицированность клещей из эндемичных районов, составляет не более 2% [4]. На основе многолетних наблюдений определяется два пика сезонной заболеваемости: май — июнь и август — сентябрь. Анализ заболеваемости КЭ в 2012 году, проведенный Федеральной службой в сфере прав потребителей во главе с Г. Г. Онищенко, представил документ «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту» от 07.02.2013 № 01/1240-13-32, в котором были выделены территории, области, города, в которых были зарегистрированы все случаи КЭ. Среди всех территорий, наиболее эндемичными по КЭ являются: Сибирский Федеральный округ, Уральский Федеральный округ, Дальневосточный Федеральный округ, Приволжский Федеральный округ, Северо-Западный Федеральный округ, Центральный Федеральный округ. Вполне закономерно, что большинство научных работ, посвященных проблемам течения и лечения КЭ, связаны именно с этими областями [1—9].

Исходом КЭ в 20—25% может быть особый вид корковой эпилепсии, описанный в 1894 году отечественным ученым А. Я. Кожевниковым (1836—1902). Данная форма эпилепсии характеризуется сочетанием локальных судорожных подергиваний определенных мышц с периодически возникающими генерализованными судорожными припадками. Кожевниковская эпилепсия обычно возникает после перенесенного КЭ через 1—6 месяцев. Описано также изменение в эмоциональной сфере, сопровождающееся депрессией, возможна психопатическая и шизофреноподобная симптоматика [10].

В лечении — эффективно введение титрованного противоязвенного гамма-глобулина (в титре не ниже 1 : 80), не позднее 4-х суток после укуса. Однако анализ данных по изучению течения КЭ показал, что вакцинация и серопротекция не исключают развитие заболевания [3].

Достижением последних лет является применение противовирусного препарата — йодантипирина в сочетании с препаратами интерферонового ряда.

Клещевой энцефалит (по МКБ 10 — энцефалит весенне-летнего типа) — обозначен в рубрике А 84.

Представляем историю болезни тяжелого течения КЭ у ребенка 11 лет с поражением ЦНС (менингоэнцефалитом) и исходом в эпилепсию.

Больной М., 11 лет отдыхал с отцом на Алтае с 03.06.11 по 19.06.11. Укус клеща отрицает. С 30.06.11 у ребенка отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр. Ухудшение состояния с нарушением сознания вплоть до сопора произошло 1.07.11.

При поступлении в Морозовскую больницу — уровень сознания — сопорозный, отмечаются положительные менингеальные знаки. С первых часов поступления в ликворе преобладали высокие цифры плеоцитоза (1253/3) нейтрофильного характера (85%) и увеличение белка — 0,66 г/л. Стартовая антибактериальная терапия цефалоспорином III поколения в течение двух первых дней эффекта не имела. На 4 д.б. — 03.07.11 — выросла общемозговая симптоматика, появились тонические судороги в конечностях, левосторонний гемипарез, расходящееся косоглазие. Произведена замена антибиотика на меронем и подключен ацикловир в/венно в сочетании с дексаметазоном в возрастных дозировках.

Серологические анализы крови на герпесвирусные инфекции (герпес 1—6 типа) — отрицательные, посева крови и ликвора на менингококк и пневмококк также отрицательные.

По данным компьютерной томографии (КТ) (5 д.б. — 04.07.11), в области правой внутренней капсулы, таламуса и лентикулярного ядра определяется зона снижения плотности вещества головного мозга неправильной формы, с неровным нечетким контуром, в верхнемедиальном участке с перифокально слабо выраженной сосудистой реакцией, картина внутрочерепной гипертензии.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка и показатели ликвора улучшились.

Исследование ликвора — с положительной динамикой:

ЛП (04.07.11) — цитоз — 98/3, белок 0,6 г/л, нейтрофилы 8%.

ЛП (06.07.11) — цитоз — 85/3, нейтрофилы — 8%.

ЛП (10.07.11) — цитоз 51/3, белок 0,7, нейтрофилы — 11%.

При обследовании крови методом ИФА на выявление специфических антител КЭ на 10 д.б. (09.07.11) были выявлены положительные антитела класса IgM — 8,9 (норма менее 0,8 ед/мл) при отрицательных антителах класса IgG, что свидетельствовало о развитии острой формы КЭ. На 12 д.б. — индекс позитивности — положительный (14), Ig M — положительный, Ig G 1/100.

К 33 д.б. (01.08.11) — длительно сохранялись положительные антитела IgM, при увеличении IgG-антител до 1/200.

На повторной МРТ головного мозга (22 д.б.) — картина соответствовала грубому очаговому воспалительному поражению вещества головного мозга с преобладанием подкорковых структур справа.

Этому периоду заболевания в клинической картине соответствовало следующее: ребенок в сознании, вялый, на вопросы отвечает с задержкой, быстро устает, речь замедлена, асимметрия носогубной складки справа, левосторонний гемипарез, самостоятельно садится, встает с кровати, ходит с поддержкой по палате.

За данный период времени была проведена следующая терапия: в/в — меронем 10 дн, зивокс 14 дн, дексазон 30 дн (8 мг х 4 с постепенным снижением дозы), ацикловир 14 дн, берлитион, октагам 200 мл № 3, актовегин, виферон в свечах по 1 млн х 2 раза в день.

К 33 д.б. (01.08.11), несмотря на проводимую терапию при серологическом обследовании длительно сохранялись

положительные IgM-антитела КЭ, при увеличении титра IgG-антител до 1/200.

Осмотр на 37 д.б. (05.08.11) — отмечается левосторонний гемипарез, самостоятельно ходит по палате, но периодически покачивается, на вопросы отвечает правильно, решает простые математические задачи, пишет с трудом, может самостоятельно читать, есть, приседать, эмоционально лабилен.

На 38 д.б. (06.08.11) отмечалось ухудшение состояния с подъемом температуры до 38,6, ригидностью затылочных мышц, заторможенностью, плаксивостью, быстрой неадекватной сменой настроения с веселостью. На вопросы отвечает избирательно.

В ликворе — цитоз 36/3, нетр. 9%, по данным ЭЭГ от (40 д.б. — 08.08.11), выявлена эпилептиформная активность, исходящая то из правой височно-центральной, то из левой центральной, то из теменно-затылочных областей мозга, заинтересованность мезодиэнцефальных структур. По данным МРТ головного мозга, формирование кист в области таламуса справа.

Получал терапию: глиатилин, винпоцетин, диакарб, мексидол, танакан. Мальчик был выписан на 58 д.б. (26.08.11). В неврологическом статусе при выписке — быстрая смена эмоционального фона, доступен контакту, стал активней, общительней. Находился дома.

Через 26 дней после выписки из стационара 20.09.11 ребенок поступил повторно (в неврологическое отделение) в связи с развитием генерализованных тонико-клонических судорог, где находился до 07.10.11 с диагнозом симптоматическая фокальная эпилепсия, последствия перенесенной нейроинфекции, левосторонний гемипарез.

В октябре 2011 (повторные госпитализации) отмечались пароксизмальные состояния в виде клоний конечностей, иногда с адверсией головы вправо и влево до 4-х раз в день. Двукратно отмечался приступ в виде внезапной потери постурального тонуса, сопровождающийся падением вперед. При поступлении в отделение состояние ребенка тяжелое за счет общемозговой симптоматики, вялости, повторных судорог, двигательных расстройств. Во времени и пространстве ориентирован, в позе Ромберга выраженное пошатывание, без четкой латерализации, пальце-носовая проба с легкой интенцией влево, гипостезии в области левой кисти.

По данным ЭЭГ, пароксизмальное высокоамплитудное дельта-замедление, латерализованное по правому полушарию с максимумом в лобно-височно-центральной области, частично распространяющиеся в виде диффузных вспышек. Эпилептиформная активность в виде коротких диффузных разрядов комплексов спайк-волна с региональным началом в правой лобно-теменно-височной области и вторично билатеральной синхронизацией в послеразрядным диффузным дельта замедлением. Отдельные комплексы спайк-волна невысокой амплитуды представлены регионально в виде коротких пробега в правой лобной области.

Проведена коррекция антиконвульсивной терапии: диакарб, аспаркам, пантогам, конвулекс ретард по 750 мг х 2 с постепенным титрованием дозы до 30 мг/кг.

Люмбальная пункция не выполнялась.

11.10.2011 — госпитализирован по «скорой» в неврологическое отделение в связи с ухудшением состояния. В неврологическом статусе: ориентирован во времени и пространстве, заторможен, дистоническая установка в левой руке, паретическая установка левой стопы, снижение мышечной силы в левой руке, в позе Ромберга пошатывание, пальценосовая проба с мимопаданием слева, ате-тоидные движения в левой руке, брадилалия, брадикинезия, голос тихий, рефлекс орального автоматизма, походка атаксична, гипостезия в левой кисти. 15.10.11 — установлен подключичный катетер в связи с необходимостью проведения инфузионной терапии. 16.10.11 — нарастание общемозговой симптоматики.

По данным МРТ головного мозга от 18.10.11, картина кистозно-глиозных изменений правого полушария головного мозга, а также глиозных изменений полушарий мозга с обеих сторон в стадии обратного развития.

От 19.10.11, по данным ЭЭГ, значительное замедление основной активности, появление продолженного диффузного дельта замедления, некоторое уменьшение представленности и длительности спайк волновых разрядов с сохраняющимся преобладанием в правой лобно-центрально-височной области.

20.10.11 ребенок переведен в инфекционное отделение для дальнейшего лечения. При переводе — в сознании, на вопросы отвечает тихо, односложно, отсрочено, брадилалия, левосторонний гемипарез, патологические рефлексы кистевые с двух сторон, гиперкинезы в левой руке, миоклонии в лицевой мускулатуре, языке, эмоционально лабилен. Ребенок самостоятельно не переворачивается, не сидит, не ходит, левосторонний птоз. Аппетит снижен. Сердечно-легочная деятельность стабильная.

Серология крови на ВКЭ в динамике: IgM 12,5 (положительный), IgG 1/800.

04.11.11 — состояние ребенка стабилизировалось. Судороги не повторялись, на вопросы отвечает предложениями, правильно. Может прочитать, осознанно. Собирает мозаику, смотрит мультфильмы (для детей дошкольного возраста!). Команды выполняются. Миоклонии в левой руке значительно уменьшились. Выполняет пальценосовую пробу с промахиванием, но уже значительно лучше. Появилась двигательная активность в левой ноге. Эмоционально лабилен. Появились мысли о смерти. Речь эпизодически громкая, иногда тихая.

05.11.11 состояние ухудшилось, отмечаются повторяющиеся тонико-клонические судороги, которые купировались введением реланиума. По тяжести состояния ребенок переведен в отделение реанимации, где находился до 07.11.11. Поскольку изменения имели место не только в неврологическом, но и в психическом статусе, ребенок был проконсультирован у психиатра, диагноз: аффективный биполярный депрессивный синдром.

Учитывая нарастающую неврологическую симптоматику, неадекватность поведения ребенка, была скорректирована противосудорожная терапия (конвулекс + топомакс), проведен повторный курс противовирусной и иммунокор-

ригирующей терапии: введение октагама 15 г № 2, панавира № 15, веролекса 10 мг/кг № 10.

На 15.11.11 состояние ребенка крайне тяжелое. Сознание спутанное. На вопросы отвечает невпопад. Кратковременные эпизоды ясного сознания. Не сидит. Голову не держит. Отмечается судорожные сокращения мимической мускулатуры. Не поперхивается. Рефлексы орального автоматизма.

Получены результаты серологического обследования на ВКЭ — отмечается снижение IgM, нарастание титра IgG. Решено продолжить с учетом данных ВМ-ЭЭГ — противосудорожную и противовирусную терапию.

С 21.11.11 субфебрильная температура и катаральные явления были обусловлены присоединением ОРВИ. На фоне коррекции противосудорожной терапии (введен бензонал по 100 мг х 2 р) судорожные сокращения уменьшились, однако ребенок в контакт практически не вступал, появились галлюцинации, бред. Минимальная двигательная активность в правой руке, в левой движений нет. Голову не держит. Не поперхивается. Фасциальные миоклонусы. Кашель малопродуктивный. Сердечно-легочная деятельность стабильная. Живот мягкий. Мочится. Акт мочеиспускания не контролирует. Стул после свечей с глицерином и очистительных клизм.

07.12.11 проконсультирован проф. Скрипченко Н. В. (д. м. н., профессор НИИ детских инфекций ФМБА России г. Санкт-Петербург) — диагноз уточнен — клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, хроническое течение, осложненное Кожевниковской формой эпилепсии. В лечение рекомендовано добавить цитофлавин.

08.12.11 — резкое ухудшение состояния. Начато введение цитофлавина.

15.12.11 — у ребенка в клинической картине синдром двигательных нарушений в виде левостороннего гемипареза, синдром когнитивного дефицита, апатико-абулический синдром с транзиторной лобной психомоторной расторможенностью. Получает противосудорожную терапию (депакин хроносфера, топамакс), метаболическую терапию (элькар, цитофлавин), иммуномодулирующую терапию — виферон, нейротропную — пикамилон, нейромидин.

19.12.11 ребенок был переведен для дальнейшего лечения в НИИДИ ФМБА России (Санкт-Петербург), где находился на лечении и реабилитации до 21.01.12.

В апреле 2012 года при контрольном осмотре отмечена выраженная положительная динамика: ребенок стал вступать в контакт, отвечать односложно на вопросы, сидит самостоятельно, держит голову, не встает. Однако при исследовании крови (ИФА) вновь получен положительный результат к ВКЭ IgM — положит., IgG — положит.

По данным МРТ головного мозга, последствия клещевого энцефалита в виде формирования зоны кистозно-рубцовых изменений в правом зрительном бугре.

По данным ЭЭГ, изменения биоэлектрической активности головного мозга по типу дезорганизации с выраженной гиперактивностью стволовых структур и диффузными нарушениями восходящих таламокортикальных влияний, очаговыми эпилептиформными нарушениями в левой височной области.

20.06.12 — ребенок контактен, самостоятельно ходит, активен, на вопросы отвечает, поведение адекватное. За весь период отмечалось 2 эпизода нарушения сознания с незначительным тоническим напряжением. Ребенок начал посещать школу с сентября 2012 года, мальчик стал заниматься ушу.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует тяжелое хроническое течение КЭ у ребенка с менингоэнцефалитической формой, осложненной формированием кистозно-рубцовых изменений в правом полушарии головного мозга и исходом в Кожевниковскую форму эпилепсии. У нашего пациента она возникла через 5 месяцев от начала заболевания. Характерными чертами для данной формы явились локальные мышечные подергивания мышц конечностей, лица, а затем возникновение генерализованного припадка и изменений в психоэмоциональной сфере (депрессия).

Лечение данной формы сложное, на протяжении всех периодов госпитализации была необходимость в проведении консультаций специалистов различных профилей (инфекционистов, неврологов, педиатров, эпилептологов, психиатров, рентгенологов).

К особенностям течения настоящего случая следует отнести то обстоятельство, что дебют заболевания в данном случае приходится на летний период времени пребывания в Алтайском крае, который является эндемическим по развитию КЭ. Как такового укуса клеща ни ребенок, ни родители не заметили, в связи с этим возможен и алиментарный путь передачи вируса (например, через молоко). Известно, что тяжелые формы течения КЭ с поражением ЦНС нередко заканчиваются летальными исходами. В нашем случае — кистозно-рубцовыми изменениями в правом полушарии головного мозга, что и привело к развитию тяжелой формы Кожевниковской эпилепсии, трудно поддающейся медикаментозной коррекции.

Описанные в литературе тяжелые формы КЭ (менингоэнцефалитические), как правило, сопровождаются не только нейтрофиллезом (по ЛП), но и лейкоцитозом, который описан как особый показатель тяжести [3]. В данном случае повышения лейкоцитов периферической крови не отмечалось (в среднем колебания от 5 до 11 тыс.), в то же время нейтрофильный плеоциоз с первых часов поступления был значительным.

На нашем примере, после длительного наблюдения за ребенком, можно сделать вывод, что для проведения эффективной терапии КЭ, необходимо раннее комбинированное назначение противовирусной, антибактериальной, иммунозаместительной терапии (с первых дней заболевания), очевидно еще до получения результатов исследования крови. Продолжительность лечения противовирусной терапии, которая может быть длительной, зависит от развития и волнообразности неврологической симптоматики и динамики серологических анализов крови на КЭ. При возобновлении (даже хотя бы частичном) неврологической симптоматики или при ее нарастании, а также при появлении вновь IgM КЭ, необходимо расценивать течение забо-

левания как хроническое (с обострением) и принимать соответствующие меры.

Из препаратов вальпроевой кислоты в нашем случае при КЭ наиболее эффективным оказался депакин хроносфера.

Положительный терапевтический эффект в лечении КЭ оказали препараты, влияющие на метаболический обмен, но в дозах, превышающих возрастные (элькар, цитофлавин), а также противовирусные препараты — панавир и рибавирин, виферон в дозе 3 млн./сутки. Назначение данных препаратов и их доз было согласовано специалистами во время проводимых консилиумов.

В заключении авторы приносят свою благодарность тем, кто принимал участие в обследовании и продолжительном лечении данного пациента:

— профессору, д. м. н., зам. директора НИИДИ Скрипченко Н. В., старшему научному сотруднику, д. м. н., Ивановой Г. П. (Санкт-Петербург), Гусевой Г. Д. — к. м. н. (КИБ № 2);

— начмеду МДГКБ — д. м. н. Петряйкиной Е. Е. за организацию оперативных консилиумов и лечения;

— врачам различных профессий, медсестрам, всему персоналу МДГКБ;

— родителям за терпение, проявленную мудрость и поддержку.

Надеемся, что описанный нами клинический сложный случай сможет помочь врачам в лечении и выхаживании тяжелых форм КЭ у детей. Хотим также пожелать успехов и

здоровья нашему пациенту, объединившему общие усилия специалистов в разных городах нашей России.

Литература:

1. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: Руководство для врачей. — Новосибирск, 2001.
2. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит: Информационно-методическое пособие. — Кольцово, 2006.
3. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита на Юге Кузбасса / З.А. Хохлова и др. // Инфекц. болезни. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 38–43.
4. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России / А.Е. Платонов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — 5: 30–5.
5. Итоги и перспективы изучения клещевого энцефалита на Дальнем Востоке: Тезисы научной конференции «Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера» / Г.Н. Леонова и др. — 10–11 апр. 1998 г. — Новосибирск. — Стр. 3, 41–42, 13, 20–21, 72–73, 42–43.
6. Козлов В.Г., Малышева Л.А., Бартфельд Н.Н., Ильченко Т.Э., Быстрицкий Л.Д. // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2009. — Т. 24, № 2–2. — С. 56–60.
7. Скрипченко Н.В. Клещевой энцефалит у детей: клиника, диагностика и профилактика // Инфекционные болезни. — № 1. — 2010. — С. 5–11.
8. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые энцефалиты у детей: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2008. — 424 с.
9. Карась А.Ю., Колоколов О.В., Лобачева А.В. Реабилитация детей, перенесших острые нейроинфекции: возможности и перспективы // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. — 2012.
10. Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. — Л., 1976. — 101 с.

К проблеме диагностики раннего врожденного сифилиса

Г. П. МАРТЫНОВА¹, Н. Ф. КУЗНЕЦОВА²

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития РФ¹, МБУЗ Городская детская клиническая больница № 12, Красноярск

В работе представлен клинический случай поздней диагностики раннего врожденного сифилиса у ребенка, мама которого наблюдалась в женской консультации с 14 недели беременности. У новорожденного уже в родильном доме отмечались специфические высыпания на коже, с которыми ребенок был выписан домой без обследования. Только проявления нефрита послужили поводом для госпитализации пациента в соматический стационар, где в возрасте 1 месяца 23 дней был заподозрен ранний врожденный сифилис с тяжелым полисимптомным течением и ребенок был переведен в профильную больницу.

Ключевые слова: дети, ранний врожденный сифилис, псевдопаралич Парро, гуммы, остеохондрит, периостит, гепатоспленомегалия, нефрит

Problem of Diagnosis of Early Congenital Syphilis

G. P. Martynova¹, N. F. Kuznetsova²

Krasnoyarsk state medical university named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky¹, City Children's Clinical Hospital №12, Krasnoyarsk

The paper presents a case of delayed diagnosis of early congenital syphilis in a child whose mother was observed in prenatal clinic starting from the 14th week of pregnancy. The child had specific skin rash already in maternity. The child was discharged home without examination in the hospital. Only manifestations of nephritis lead to admission of the child into an inpatient hospital. Only at the age of 1 month and 23 days the child was suspected of early congenital syphilis with severe polysymptomatic, and the patient was transferred to specialized hospital.

Key words: children, early congenital syphilis pseudoparalysis Parro, gumma, osteochondritis, periostitis, hepatosplenomegaly, nephritis

Контактная информация: Мартынова Галина Петровна - д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660014, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; 8 (391) 224-32-95; doc-martynova@yandex.ru

УДК 616.972

Врожденный сифилис (ВС) — внутриутробная инфекция, передающаяся трансплацентарно от больной сифилисом матери плоду, характеризующаяся своеобразной клинической картиной и возрастной периодичностью [1, 2]. Изучение ВС показало, что единственным способом решения данной проблемы является раннее выявление и лечение беременной, проведение ей профилактического лечения, а также комплексного обследования новорожденного [3—9]. Однако и сегодня встречаются случаи поздней диагностики детей с ранним ВС (РВС) [10, 11]. Приведем клиническое наблюдение одного из них.

Женщина Г., 21 год, беременность I, протекала без особенностей. На учете — с 14 нед. гестации, данных за сифилис не выявлено. От срочных родов родился мальчик массой 3640 г., закричал — после санации ВДП. На 3-и сутки у новорожденного появилась сыпь на нижних конечностях, подошвах и туловище, однако на 10-е сутки ребенок выписан домой. Осмотрен дерматологом на участке, диагностирована стрептодермия. Рекомендовано местное лечение, отмечалась положительная динамика.

В возрасте 1 мес. 5 дней у ребенка в течение 5 дней зарегистрирован подъем t до $38,7^{\circ}\text{C}$, беспокойство, снизился диурез, моча окрасилась в бурый цвет. Обратились к педиатру. Выявлены воспалительные изменения и анемия в анализе крови, в моче — протеин- и микрогематурия.

Ребенок госпитализирован в соматическое отделение. В анализе крови выявлена анемия (Hb 80 г/л), тромбоцитопения (t 83×10^9 /л), L $20,3 \times 10^9$ /л, э-3%, миел.-2%, ю-1%, п-7%, с/я-22, л-48%, м-15%, пл-2%, СОЭ-62 мм/ч, анизоцитоз 3+, токсическая зернистость 2+. В моче: белок 2420 мг/л, L и ег сплошь в п/зр. Анализ мочи по Нечипоренко: L — 16 650, ег — 1665. УЗИ брюшной полости: почки увеличены в размерах за счет площади паренхиматозного слоя, расширение лоханки справа до 5 мм. Печень увеличена, усиление эхосигналов с внутривенных сосудов. Поджелудочная железа утолщена, диффузно изменена. Спленомегалия. ЭКГ: дыхательная аритмия, метаболические изменения миокарда. Р-графия грудной клетки: тимомегалия. Осмотр хирурга: гидроцеле слева.

Ребенку назначены гормоны, антикоагулянты, антибактериальная, дегидратационная, инфузионная и симптоматическая терапия. На фоне лечения у мальчика выросла гипертермия, сыпь стала обильной, пятнисто-папулезной с шелушением ладоней и подошв. Осмотрен инфекционис-

том, заподозрен специфический нефрит, назначено обследование на сифилис: МРП (1+), ИФА суммарный (+), ОП тр. 3,192; ОП кр. 0,210.

В возрасте 1 мес. 23 дней ребенок переведен в инфекционный стационар в тяжелом состоянии, отмечалось беспокойство, ограничение движений в левой руке. Кожа бледная, с «восковидным» оттенком, цианоз носогубного треугольника, пастозность лица. На туловище, верхних и нижних конечностях множественные элементы папулезно-эрозивной сыпи до 3,0 см в диаметре, на различных этапах развития, крупнопластинчатое шелушение, преобладающее на ладонях и стопах (рис. 1). Слизистые розовые, сухие, язык обложен серым налетом. ПЖК развита удовлетворительно, тургор тканей снижен. В зеве — умеренная гиперемия, «сопит» носом. В легких — жесткое дыхание, проводные хрипы с двух сторон, ЧД 44¹. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 156¹, систолический шум. Живот увеличен в объеме, мягкий, при пальпации беспокойство ребенка усиливалось, перистальтика вялая. Печень — уровень пупка \times 8,0 \times 6,0 см, селезенка + 6,0 см, края плотные. Мошонка увеличена за счет левого яичка, напряжена, синюшного цвета. Стул — без особенностей. Диурез сохранен. Череп гидроцефальной формы, большой родничок 3,0 \times 2,5 см, напряжен, расхождение костей черепа по сагитальному шву до 0,5 см. Симптом Менделя (+). ЧМТ: альтернирующее сходящееся косоглазие, глазные щели D < S. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы D > S, высокие. Хватательный рефлекс слева отсутствует. Ребенок был госпитализирован в отделение реанимации. В биохимическом анализе крови: общий билирубин 9 мкмоль/л, АлТ 254 Е/л (N до 36 Е/л), АсТ до 38 Е/л (N до 38 Е/л), тимоловая проба 9,6 ед., лактат 5,54 ммоль/л (N 0,5—2,2 ммоль/л). Кровь на сифилис: МРП 4+, ИФА JgM отр., JgG (+), титр 1 : 640; РПГА (+), титр 1 : 5120. Цитология ликвора — без патологии; серология: МРП отр.; ИФА JgG (+), титр 1 : 640; РПГА (+), титр 1 : 80. Р-графия трубчатых костей: Диффузный сифилитический остеомиелит (гуммы) трубчатых костей. Внутриметадиафизарный перелом проксимального отдела плечевой кости слева. Остеохондрит II ст. Периостит (рис. 2 (а, б)). Осмотр окулиста — застой на глазном дне, отоларинголога — специфический ринит, невролога — последствия перинатальной энцефалопатии (ПЭ) с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Псевдопаралич Парро верхний сле-



Рисунок 1. Папулезно-эрозивные сифилиды

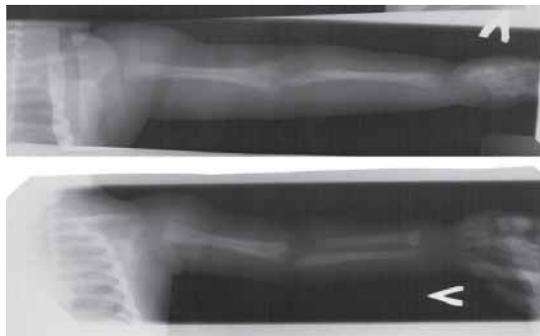


Рисунок 2. Сифилитический диффузный остеомиелит трубчатых костей (внутриметадиафизарный перелом проксимального отдела плечевой кости)

а) до проведения специфической терапии
б) после проведения специфической терапии



Рисунок 3. Псевдопаралич Парро верхний слева

ва (рис. 3). НСГ: Расширение субарахноидального пространства.

При обследовании мамы на сифилис: МРП (4+); ИФА JgM отр.; JgG (+), титр 1 : 640; РПГА (+), титр 1 : 2560. Выставлен диагноз: Lues latens graecox, назначено лечение.

На основании вышепредставленных данных, ребенку диагностирован: РВС с клиническими проявлениями (папулезно-эрозивный сифилид, ринит, гепатоспленомегалия, гепатит, панкреатит, нефрит, множественные гуммы трубчатых костей, периостит, псевдопаралич Парро, гидроцеле слева, анемия). Соп.: Последствия ПЭ с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Двусторонний гнойный конъюнктивит. Фон: Тимомегалия.

Проведено лечение: бензилпенициллина натриевой солью из расчета 100 000 ЕД/кг/сутки в течение 28 дней, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, дегидратационная, сосудистая, ноотропная и симптоматическая терапия. Состояние ребенка улучшилось, прибавил в массе +714 г. В левой руке двигательная активность восстановилась через 3 недели лечения. Явления ринита купированы на 16 день антибактериальной терапии. В легких — дыхание пуэрильное, хрипов нет. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Живот увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень 1/2 x 4,0 x 3,0 см, селезенка + 2,0 см, плотноватые. Нефрит купирован к 15 дню терапии. Признаки гидроцеле регрессировали, что явилось доказательством его специфической этиологии. Сохранялось расхож-

дение костей черепа по сагиттальному шву до 0,5 см. Симптом Менделя слабо (+). В анализе крови сохранялась высокая СОЭ (24 мм/час), анемия (Hb 113 г/л). В моче — патологии не выявлено. Биохимический анализ крови — АлТ 179 Е/л, АсТ 105 Е/л, тимоловая — 14 ед. УЗИ брюшной полости — умеренная гепатоспленомегалия, протоковые изменения в печени и поджелудочной железе. Почки — без патологии. R-графия костей левой руки — Остеохондрит II ст. Периостит. Метафиз (головка) плечевой кости деформирована, контуры неровные (состояние после перелома).

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии, даны рекомендации о проведении клинико-серологического контроля.

Причиной реализации РВС у ребенка явилось отсутствие настороженности к данной проблеме. Следует отметить, что лечение ВС, проводимое пенициллином, является по-прежнему высокоэффективным. Однако, «отголоски» РВС, такие как гепатит, панкреатит и влияние на нервную систему до конца не обратимы, и сказываются на дальнейшем физическом и нервно-психическом развитии ребенка, влияя в дальнейшем на качество его жизни.

Литература:

1. Венерические болезни: Руководство для врачей / под ред. О.К. Шапошников. — М.: Медицина, 1991. — 544 с.
2. Горланов И.А. Клиника, диагностика и лечение раннего врожденного сифилиса / И.А. Горланов, И.Р. Милаевская, Л.М. Лелина // Вестн. дерматол. и венерол. — 2009. — № 3. — С. 73—77.
3. Актуальные проблемы неонатологии / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 448 с.
4. Клинико-эпидемиологические особенности раннего врожденного сифилиса новорожденных на современном этапе / М.А. Соколовская, М.М. Котович, Е.Г. Сарычева и др. // Мать и дитя в Кузбассе. — 2008. — № 1. — С. 44.
5. Клинико-эпидемиологические особенности сифилиса у детей в период последней эпидемии в России / М.А. Иванова, Г.Э. Шинский, В.А. Мерзляков и др. // Рос. журн. кожных и венерических болезней. — 2006. — № 6. — С. 69—72.
6. Родионов А.Н. Сифилис. — СПб.: Питер, 2007. — 320 с.
7. Congenital syphilis in the Russian Federation: magnitude, determinants, and consequences / S. Hillis, A. Shkarishvili, C. Ryan et al. // Sex. Transm. Infect. — 2003. — V. 79, № 2. — P. 106—110.
8. Peeling R.W. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview / R.W. Peeling, H.Ye // Bull. World Health Organ. — 2004. — V. 82, № 6. — P. 439—446.
9. Rawstron S.A. Evaluation of a Treponema pallidum-specific IgM enzyme immunoassay and Treponema pallidum western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis / S.A. Rawstron, K. Bromberg, S. Mehta // Sex. Transm. Dis. — 2004. — V. 31, № 2. — P. 123—126.
10. Клинический случай выявления позднего врожденного сифилиса в практике педиатра / Е.В. Вологжанина, Н.П. Каньчева, М.И. Степнов, О.Ю. Синевич // Мать и дитя в Кузбассе. — 2008. — № 4. — С. 27—29.
11. Мальцева О.Н. Случай поздней диагностики раннего врожденного сифилиса / О.Н. Мальцева, О.Н. Парфенова, Е.А. Колпикова // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2006. — № 1. — С. 58—59.

Караулов Александр Викторович

Исполнилось 60 лет член-корреспонденту РАМН, специалисту в области иммунобиологии и клинической иммунологии профессору **Александру Викторовичу Караулову**. Вся научная деятельность А.В. Караулова связана с иммунологией. Он получил классическое иммунологическое образование, работал в ведущих иммунологических центрах, принимал деятельное участие в организации иммунологического сообщества в нашей стране.

Свой творческий путь ученого он начал еще студентом, а с 1976 уже аспирантом в лаборатории иммунохимии опухолей Института эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, которая впоследствии была переведена в состав Всесоюзного Онкологического Научного Центра АМН СССР. После успешной защиты кандидатской диссертации он работал младшим, старшим научным сотрудником, с 1983 года — заведующим лабораторией иммунологии Отделения экспериментальной патологии НИИ по БИХС Минмедпрома СССР, а с 1986 года — заведующим отделением Института прикладной молекулярной биологии МЗ СССР. Одновременно занимал должность научного руководителя по иммунологии Центральной клинической больницы 4-го Главного Управления при Минздраве РСФСР. В 1988 году молодой доктор медицинских наук А.В. Караулов назначен заместителем директора Института иммунологии МЗ СССР по научной работе, а с 1991 года — директором Института биомедицинских исследований и терапии в составе Всесоюзного Научного Центра молекулярной диагностики и лечения МЗ СССР. В 1990 году им организована кафедра клинической иммунологии и аллергологии при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова.

Вся научная деятельность А.В. Караулова связана с иммунологией. Уже первые научные исследования ученого выявили биологические характеристики различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, что позволило создать и внедрить оригинальную методологию оценки состояния иммунной системы человека и животных. В дальнейшем, им получены новые данные о регуляции иммунных реакций в норме и при патологии человека и установлены новые клеточные и молекулярные механизмы вторичных иммунодефицитов. Работы последнего десятилетия посвящены исследованию механизмов мукозального иммунитета респираторного и урогенитального тракта, изучению иммунорегуляторной роли растворимых форм мембранных антигенов клеточной иммунной системы человека в норме и патологии, иммуномониторингу при применении лекарственных препаратов и клеточной терапии, созданию инновационных технологий диагностики и лечения иммунозависимых заболеваний.

Караулов А.В. — председатель комиссии здравоохранения Российской ассоциации содействия ООН, в качестве советника и эксперта — член Российских делегаций на Исполкомах, Генассамблеях, комитетах ВОЗ, активный участник и лектор на международных форумах и съездах, являлся представителем стран Восточной Европы в комитете ВОЗ/ЮНФПА/ЮНИСЕФ, работал в Институте Пастера в Париже в рамках программы ЮНЕСКО «Человек против вируса», учился и успешно закончил Гарвардские курсы по менеджменту биомедицинских исследований, являлся главным редактором международных журналов «Медикал Маркет» и «Практикующий врач». А.В. Караулов также избран действительным членом ряда международных и отечественных общественных академий и научных обществ. В настоящее время



является заместителем главного редактора «Российского биотерапевтического журнала», членом редколлегий ведущих иммунологических журналов («International Trends in Immunity», «Иммунология», «Российский журнал иммунологии», «Цитокины и воспаление», «ЖМЭИ», «Иммунопатология, аллергология и инфектология»)

А.В.Караулов проявил себя как активный ученый и педагог: он автор первых учебников, атласов и учебных пособий по клинической иммунологии и аллергологии, двадцати монографий и книг, консультант и научный руководитель 15 докторских и 28 кандидатских диссертаций, победитель открытого конкурса Совета ректоров медицинских вузов страны — «Лучший преподаватель медицинского вуза» в номинации — «За подготовку научно-педагогических кадров».

А.В. Караулов — председатель специализированного диссертационного Совета, эксперт ВАК, руководитель научной школы по клинической иммунологии и онкоиммунологии, отмеченной Советом по грантам Президента РФ и грантами РФФИ. Он — член Совета по иммунологии и комиссии по работе с молодыми учеными РАМН, профильной комиссии по аллергологии и иммунологии Минздрава России, Российского Комитета по биоэтике при комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО, член рабочей комиссии по подготовке научной платформы по иммунологии.

Наиболее значимые результаты работы А.В.Караулова были отмечены на государственном уровне рядом правительственных и ведомственных наград и премий, в числе которых почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ» в 1999 году, премия Москвы в области медицины за 2009 год за работу «Создание и внедрение в практическое здравоохранение системы диагностики и лечения первичных и вторичных иммунодефицитов у взрослых» и премия Правительства Российской Федерации в области образования за 2012 год за работу «Создание и внедрение учебных и научно-практических изданий по иммунологии в систему высшего образования Российской Федерации». В свой юбилейный год А.В. Караулов удостоен высшей награды Российского научного общества иммунологов — золотой медали за достижения в области иммунологии и высшей награды Первого МГМУ им. И.М. Сеченова — медали «За заслуги перед Первым МГМУ им. И.М. Сеченова».

Редколлегия журнала «Детские инфекции», друзья и коллеги поздравляют Александра Викторовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия и дальнейшей успешной творческой работы!

1. Статья должна быть напечатана на компьютере шрифтом Times 14 кеглем, через 2 интервала. Формат А4, поля: верхнее, нижнее, левое, правое — 2,5 см. Название статьи указывается строчными буквами. С новой строки — инициалы и фамилия авторов (не более 10 авторов), полное название учреждения, цифрами указать, какой автор из какого учреждения. Далее — резюме с указанием ключевых слов, желательно представить перевод на английский язык названия статьи, учреждения, фамилий авторов, резюме, ключевых слов. Контактная информация (**обязательно с переводом на английский язык**) по одному автору должна включать полное имя, отчество и фамилию, звание и должность, название учреждения, рабочий адрес и телефон, **e-mail обязательно**. Текст статьи с данной информацией, таблицами, списком литературы отправляется **по электронной почте в одном файле**. На отдельном листе представить название статьи и контактную информацию по всем авторам с их подписями. Эту страницу и направляющее письмо от организации с печатью отсканировать и направить по электронной почте. Рисунки можно отправлять в тексте статьи или в отдельном файле.
2. Иллюстрации к статье (рисунки, фотографии и т.д.) (не более 6) прилагаются на отдельных листах (желательно в одном файле) с номером, названием и подписями, на обороте указывается фамилия автора и название статьи. Местоположение иллюстрации указывается слева на полях статьи. На отдельном листе дублируются подписи к рисункам. Таблицы располагаются в тексте статьи.
3. Фотокопии рентгенограмм представляются только в позитивном изображении.
4. При описании в статье лекарственных препаратов необходимо указать активное вещество, коммерческое название (русское и латинское), фирму-производителя. Названия и дозировки лекарственных препаратов необходимо тщательно выверить. Нельзя указывать коммерческое название препарата в названии статьи.
5. Допускается употребление общепринятых сокращений. Единицы измерения должны быть указаны в системе СИ.
6. Объем статей: не более 10 страниц для оригинальной статьи, 15 — для лекции и обзора литературы, 5 — для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы (заключение).
7. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором, а не по алфавиту, в соответствии с правилами библиографического описания (ГОСТ 7.1-84, изменение № 1 ГОСТ 7.1-84 от 1.07.2000 г.), напечатанный на отдельном листе с указанием авторов и названия статьи (но в одном файле со статьей), желательно за последние 5 лет. Примеры:
(1 автор): Петров Р. В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987. — 416 с.
(2—3 автора): Белопасов В. В. Посттравматическая головная боль у подростков / В. В. Белопасов, О. А. Колосова, И. Г. Измайлова // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 61—65.
(4 автора): Вирусные гепатиты у детей / С. В. Мухина, Е. А. Огаркова, А. А. Соловьева, С. П. Белых // Детские болезни. — 2000. — № 2. — С. 4—6.
(более 4 авторов): Вирусные гепатиты / С. В. Мухина, Е. А. Огаркова, А. А. Соловьева, С. П. Белых и др. // Детские болезни. — 2000. — № 2. — С. 4—6.

С целью повышения цитирования авторов, выполнения требований РИНЦ и зарубежных библиографических баз, авторы предоставляют также отдельный список цитированной литературы, написанный латиницей (References). Фамилии и инициалы авторов транслитерируются при помощи общепринятых кодировок. Название статьи, тезиса дается в квадратных скобках в переводе на английский язык. Название журнала приводится в транслитерации курсивом, все слова, кроме предлогов, с прописной буквы. Публикации, написанные кириллицей, оформляются с добавлением в конце пометки (In Russ.). Название монографии, книги, сборника дается в транслитерации курсивом и с переводом на английский в квадратных скобках.

8. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи порядковые номера указываются в квадратных скобках. В оригинальных статьях желательно указывать не более 15 источников, в обзорах литературы — не более 50.
9. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается!
10. Редакция имеет право на сокращение публикуемых материалов и адаптацию их к рубрикам журнала.
11. Плата за опубликование рукописи с аспирантов не взимается.

Уважаемые коллеги! Убедительная просьба придерживаться правил оформления статей!
Более подробно правила для авторов изложены на сайте www.detinf.ru
Статьи направлять по электронной почте, E-mail: ch-infection@mail.ru; ci-journal@mail.ru