

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ISSN 2072-8107

2013 • Том 12 • № 3

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 16.09.2013.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая статья

- Л. Н. Мазанкова, К. И. Григорьев. Инфекционные заболевания у детей:
роль в возникновении соматической патологии 3

Оригинальные статьи

- С. А. Соколов, О. В. Шамшева. Показатели иммунного статуса, цитокинового профиля у часто болеющих детей
и оптимизация подходов к профилактике ОРЗ. 9
- Ф. И. Иноятова, Г. З. Иногамова, Ш. У. Абдумаджидова, А. Х. Ахмедова, Н. К. Валиева, Ф. Г. Абдуллаева,
В. И. Сабитова, Н. А. Икрамова, Ф. Р. Музаффарова. Особенности течения рефрактерных форм анемии
у детей с хроническим вирусным гепатитом В 15

Обзор литературы

- М. В. Демидова, Л. В. Кравченко, М. А. Левкович, А. А. Афонин. Современное состояние проблемы
герпесвирусной инфекции 6 типа у детей. 20

Вопросы терапии

- О. В. Шамшева, Е. В. Новосад. Анаферон — препарат выбора в педиатрической практике. 24
- А. Г. Боковой, Л. Ф. Маккавеева, Н. Б. Танина, Ю. В. Полякова, О. А. Володина. Применение олигопептидов
в комплексной терапии вирусных инфекций у детей — предварительные результаты 30
- Л. Н. Мазанкова, Г. Д. Гусева, Г. В. Крючкова, Наср Мосхен Абдульхамид.
Оптимизация тактики лечения бактериальных гнойных менингитов 36

Вопросы диагностики

- Т. Н. Рыбалкина, Н. В. Каражас, М. Ю. Калугина, М. Н. Корниенко, В. Ф. Учайкин, Т. М. Лебедева, Н. Ю. Кан,
Л. В. Феклисова, М. К. Хадисова, А. М. Карамзин. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций
при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст инфекциях 40

В помощь практическому врачу

- Л. Б. Кистенева. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии 44
- Т. Е. Макарова, В. П. Молочный. Клинико-патогенетическое обоснование и эффективность применения
внутривенного иммуноглобулина у детей с бактериальными гнойными менингитами 48
- И. П. Баранова, Д. Ю. Курмаева, О. Н. Лесина. Диагностическое значение
клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза 51
- О. В. Кладова, О. В. Молочкова, Л. А. Пронина, Л. В. Глазунова, Т. В. Агафонова, Н. Н. Шевченко,
И. М. Донин, В. Д. Русакова. Опыт использования лактосодержащего пробиотика
при инфекционных заболеваниях у детей, получающих антибактериальную терапию 56

Вопросы образования

- М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, А. А. Шульдяков, О. В. Шамшева. Формирование компетентности
в подготовке современного врача 62

Случай из практики

- Л. В. Вашура, М. С. Савенкова, И. Р. Самсонович, Э. Р. Самитова. Случай лейшманиоза в стационаре,
сложности клинической диагностики. 65

Инфекционные заболевания у детей: роль в возникновении соматической патологии

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, К. И. ГРИГОРЬЕВ²

ГОУ ДПО РМАПО МЗ РФ¹, Москва,
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова², Москва

В статье рассматривается связь инфекционной патологии, прежде всего оппортунистических и вирусных инфекций, с формированием хронических заболеваний и соматической патологии. Представлен научный мета-анализ влияния инфекций с началом аутоиммунных заболеваний, хронической патологии бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, мочевой системы и других. Особое внимание уделяется значению внутриутробной вирусной инфекции в формировании врожденных пороков развития и внутриутробной патологии. Излагаются принятые меры инфекционной профилактики для контроля за некоторыми соматическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, инфекционные заболевания, соматические заболевания, профилактика

Infectious Diseases in Children: the Role in the Occurrence of Somatic Pathology

L. N. Mazankova¹, K. I. Grigorev²

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow¹
Russian National Research Medical University, Moscow²

The article examines the relationship of infectious diseases, especially opportunistic and viral infections, with the formation of chronic and physical illness. Scientific meta-analysis of the effect of infections on the start of autoimmune disease, chronic diseases of broncho-pulmonary and cardiovascular system, gastrointestinal tract, urinary and other systems is carried out. Special attention is given to the role of fetal viral infection in the development of congenital malformations and intra-uterine pathology. The article discusses the prevention measures taken for controlling certain somatic diseases.

Key words: children, infectious diseases, physical illness, prevention

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

УДК 616.9-02

Частота инфекционной патологии растет с каждым годом, на первый план выступают оппортунистические и вирусные инфекции, склонные к затяжному и рецидивирующему течению. Имеются указания на связь с инфекциями аутоиммунных заболеваний, хронической патологии бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта. Неоспорима роль внутриутробной вирусной инфекции в формировании врожденных пороков развития и внутриутробной патологии.

Инфекционные болезни оказывают серьезное влияние на здоровье ребенка. Выделяют группу детских инфекций, поражающих организм преимущественно в период роста. Летальность в детском возрасте в 80% случаев имеет инфекционные причины. За последние 5 лет в 2,5 раза увеличилось число детей в возрасте до 1 года, умерших от генерализованных форм инфекций, в том числе — вирусной этиологии. Более чем у 30% детей инвалидность формируется в результате тяжелого, осложненного течения инфекционных заболеваний, в первую очередь — нейроинфекций [1].

Понимание значения инфекций и микроорганизмов для здоровья в значительной степени сформировалось на рубеже XXI века. Микрофлора организма человека представляет собой особый орган, покрывающий в виде чулка изнутри кишечную стенку, другие слизистые оболочки и кожу человека. Этот «чулок» весит у ребенка 10 лет около 1,5 кг и насчитывает порядка 10^{14} (сто миллиардов) клеток микроорганизмов, что на порядок больше количества собственных тканевых клеток организма хозяина. Этот дополнитель-

ный орган выполняет в организме важные функции, без которых невозможно существование человека; он участвует в пищеварении, выработке иммунитета, синтезе витаминов и ферментов, обезвреживании токсичных веществ и др. Следует учесть также открытие, связанное с «социальным поведением» микроорганизмов: выявление внутри их колоний информационных сетей, которые позволяют микробам проводить одновременные акции. Благодаря информационным сетям работает механизм приспособления микроорганизмов к среде обитания и факторам агрессии [2]. Состав кишечной микробиоты — один из факторов формирования здоровья человека [3].

Дети часто болеют респираторными инфекциями, являющимися, по мнению ряда ученых, триггерами роста и развития иммунитета в раннем возрасте. Аллергологи предполагают, что полезные бактерии «учат» иммунную систему младенца противостоять аллергическим реакциям. Полезные для здоровья «окультуренные» бактерии (пробиотики) содержатся, например, в йогуртах и сырах. Если женщина во время беременности получала пробиотики, а после рождения их получает и ребенок, частота кожных аллергических реакций значительно снижается.

В РФ высок уровень заболеваемости детей острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), острыми кишечными инфекциями (70% из них вызывают острые вирусные диареи); специалисты продолжают диагностировать редкие инфекционные заболевания (легионеллез, бартонеллез, лихорадка Западного Нила, лептоспироз и др.), хотя отмечено резкое снижение заболеваемости вак-

цино-контролируемыми инфекциями (вирусный гепатит В, краснуха, дифтерия и др.). В связи с перечисленными обстоятельствами для педиатрии актуальна связь инфекционных заболеваний с соматической патологией. Выделяют 3 вида участия инфекционных факторов в формировании соматической патологии [4]:

- инфекционный возбудитель вызывает и поддерживает течение болезни (пневмония, бактериальный эндокардит, кардит, перикардит, пиелонефрит, цистит, гепатит, холецистит, менингит, энцефалит и др.);

- инфекционный агент является триггером, запускающим развитие иммунокомплексных или аутоиммунных заболеваний — гломерулонефрита, ревматоидного артрита, реактивного артрита и др.;

- оппортунистические инфекции способствуют развитию иммуносупрессии, что неблагоприятно влияет на течение хронической неинфекционной соматической патологии (бронхиальная астма — БА, онкогематологические заболевания и т. д.).

Общезвестно, что наиболее распространенные среди детей респираторные заболевания — ларинготрахеит, бронхит, пневмония, синусит — являются инфекционными, и лишь трудности верификации возбудителя позволяют рассматривать их как соматические.

Доказана роль инфекции как триггерного фактора в развитии или обострении у детей многих кардиологических, пульмонологических, гастроэнтерологических, неврологических заболеваний.

Своевременное выявление возбудителей и целенаправленное лечение инфекций при «соматических» заболеваниях существенно влияет на снижение детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Заболевания органов дыхания и аллергия

В работах по изучению роли вирусных инфекций в сенсibilизации организма и формировании БА и хронических заболеваний легких у детей разных возрастов установлена особая роль риновирусной (в меньшей степени — респираторно-синцициальной) инфекции [5]. У 70% детей с БА возникновение первого приступа удушья связано с присоединением острого бронхолита (в зарубежной литературе — визинг, wheezing). Синдром бронхиальной обструкции у половины детей сохраняется в исходе болезни [6].

Влияние респираторной вирусной инфекции на течение БА реализуется через индуцируемый вирусами воспалительный процесс и повышение реактивности бронхов. Выработке IgE-антител в ответ на вирусные антигены способствует персистенция вирусов парагриппа, адено-, бока- и респираторно-синцициального. Член-корреспондент РАМН И. И. Балаболкин [7] постулирует: «У лиц с наследственной предрасположенностью к атопии респираторные вирусы могут как инициировать развитие бронхиальной астмы, так и вызывать последующее ее обострение».

В развитии обострений и формировании тяжелых форм БА у детей участвуют оппортунистические инфекции — микоплазменная, хламидийная, пневмоцистная [8]. Авторами установлена высокая (до 84%) частота инфицирования микоплазмами, а клинико-иммунологические особенности БА в условиях инфицирования описаны как «инфекционно-атопический» вариант БА, т. е. инфекционный, с сенсibilиза-

цией к бактериальным аллергенам, что требует изменения тактики лечения и применения антибиотиков. У детей первых лет жизни с БА инфицирование микоплазмами наиболее вероятно.

Присутствие инфекционных возбудителей в верхних дыхательных путях в период ремиссии астмы может быть связано с недооценкой инфекционного фактора в патогенезе и отсутствием адекватного лечения. Высокий уровень серопозитивных больных к хламидийной и микоплазменной инфекциям, а также к вирусам герпеса человека (ВГЧ) 1, 4 и 5 типов, при БА свидетельствует о латентном персистировании этих возбудителей и возможности длительного воздействия на иммунную систему. Формирование вторичной иммуносупрессии во многом объясняет склонность к частым респираторным инфекциям у детей с атопической БА [9].

Роль инфекционных заболеваний, особенно паразитарных инвазий, в возникновении крапивницы не вызывает никаких сомнений, хотя многие вопросы остаются нерешенными. Прежде всего, важной причиной крапивницы признается инвазия желудочно-кишечного тракта паразитами. Выявляемость паразитарных инвазий при острой и хронической крапивнице составляет до 70%. Определенная ясность существует в отношении некоторых вирусных инфекций. Крапивница является симптомом вирусных гепатитов, в основном — гепатита В, и инфекционного мононуклеоза. Реже и более трудно диагностируется у детей крапивница, ассоциированная с инфекцией вирусами Эпштейна-Барр (ВЭБ), гриппа, парагриппа и цитомегаловирусом (ЦМВ). Инфекция, связанная с *Helicobacter pylori* и стрептококками группы А, также рассматривается в связи с хронической крапивницей.

Развитие уртикарной сыпи и ангионевротические отеки возникают наиболее часто в острую, миграционную фазу большинства инвазий гельминтами: *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Fasciola* и др. Что касается роли простейших, и прежде всего лямблиоза, в развитии крапивницы, то факты свидетельствуют о несомненном наличии такой ассоциации. Более того, показано, что проявления пищевой, лекарственной аллергии усиливается в период манифестации паразитоза, что существенно усложняет дифференциальную диагностику и приводит к хроническому течению крапивницы [10].

Сердечно-сосудистые и ревматические заболевания

Кардиоревматологическими исследованиями доказано, что развитие врожденных пороков сердца (дефект межпредсердной перегородки), а также таких заболеваний сердечно-сосудистой системы, как кардиты, аритмии, ассоциировано с активной формой ЦМВ-инфекции, реже — с врожденным токсоплазмозом. Особую роль в развитии кардиомиопатии (дилатационный вариант) отводят внутриутробной вирусной инфекции (респираторно-синцициальная инфекция, вирус гриппа), а также *M. pneumoniae*. Согласно Марбургскому регистру перикардитов (2001), составленному по результатам перикардиоцентеза, перикардиоскопии и биопсии эпикарда, около 30—50% всех перикардитов имеют полиэтиологичный инфекционный генез, ассоциированный с энтеро-, адено-, парвовирусами, пнев-

мо- и менингококками, боррелиями и др. Тяжелое течение перикардитов отмечается при герпетической (ВГЧ 1-го и 2-го типов) инфекции, которая также может являться причиной поражения перикарда.

Отмечено увеличение частоты врожденных пороков и малых аномалий развития сердца, связанных с внутриутробным течением краснухи и сифилитического миокардита. Но в настоящее время врожденные пороки сердечно-сосудистой системы чаще развиваются при герпетической и цитомегаловирусной инфекции.

Реактивный артрит является уникальной моделью трансформации инфекционного процесса в иммуновоспалительный, при формировании которого действует сложный механизм взаимодействия инфекционных, иммунологических и наследственных факторов. В инициации реактивных артритов у детей ведущую роль играют кишечные инфекции (*Yersinia enterocolitica* — серотипы 03 и 09, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella oranienburg*, *Salmonella typhimurium* и др.), меньшая роль принадлежит мочеполовым (*Chlamydia trachomatis*, уреоплазма и др.) и респираторным (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др.) инфекциям.

Известно значение инфекции как триггерного фактора в генезе ювенильных артритов. Установлено, что развитие системных заболеваний соединительной ткани у детей зависит как от генетической предрасположенности, так и от герпесвирусной, цитомегаловирусной, стрептококковой, стафилококковой, туберкулезной, боррелиозной, хламидиозной и микоплазменной инфекций. Установлена высокая (45%) частота выявления диагностических титров антител к возбудителям кишечной группы у больных с разными нозологическими формами ювенильного артрита. Наиболее часто (в 67% случаев) диагностировался шигеллез Флекснера, реже (7—13%) — иерсиниоз. Маркеры кишечной и хламидийной инфекций выявляются также у больных спондилоартритом.

У половины детей с диффузными болезнями соединительной ткани определяется хроническая носоглоточная инфекция, ассоциированная с золотистым стафилококком, у 1/3 — с β-гемолитическим стрептококком.

В последние годы наблюдается рост числа детей с синдромом Кавасаки (не исключено, что это связано с улучшением диагностики), клинический симптомокомплекс которого включает в себя лихорадку не менее 5 дней, конъюнктивит, экзантему, увеличение шейных лимфатических узлов, отек, гиперемию, десквамацию эпителия периферических отделов конечностей, изменения со стороны слизистой губ, ротоглотки, тромбоцитоз. Предполагают участие в иммунном поражении эндотелия ВЭБ, ретровирусов, стрептококков, стафилококков, грибов рода *Candida*, риккетсий и др. Современные методы диагностики не позволяют точно определить этиологически значимый возбудитель заболевания. Тем не менее терапия иммунными препаратами (пентаглобин) обеспечивает благоприятный прогноз, если лечение начать в первые 10 дней с момента появления симптомов [11].

Заболевания органов пищеварения

Хронический гастродуоденит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки/желудка в большинстве случаев

этиологически связаны с *Helicobacter pylori* (Hр), псевдомембранозный колит — с *Clostridium difficile*, цирроз печени — с вирусом гепатита С [12—14]. Кроме того, аутоиммунный хронический гастрит, который стали диагностировать и у детей, как правило, протекает на фоне активной инфекции вирусом Эпштейна-Барр, чаще — в комбинации с Hр.

Хронические гастриты у детей ассоциированы с Hр в 2/3 всех случаев, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — в 95% наблюдений. При поверхностных поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки Hр обнаруживают у 30—60% детей, при эрозивных изменениях — до 75%. Тем не менее доказать связь Hр с хроническим гастритом у конкретного ребенка — задача не из простых. Помочь может определение генетической гетерогенности Hр, а именно — наличие *CapA*⁺- и *VacA*⁺-фенотипов, отвечающих за цитолитическую активность бактерий. Hр опасна тем, что вызывает цепочку патологических изменений в слизистой оболочке: воспаление → атрофия → дисплазия → MALT-лимфома (мальтома) или рак.

Принципиально важным фактором являются стойкие нейрои иммунные повреждения, которые развиваются после острых кишечных инфекций и рассматриваются как возможная причина формирования сенсорно-моторной дисфункции кишечника. Выделяют даже отдельную ее форму — постинфекционный синдром раздраженного кишечника [15]. У детей старшего возраста, перенесших острые кишечные инфекции, выявляется высокая (70,4%) частота хронической гастроэнтерологической патологии — гастрита, гастродуоденита, реактивного панкреатита, вторичной лактазной недостаточности [16].

У детей группы риска в отношении развития хронических воспалительных заболеваний кишечника после острых кишечных и паразитарных инфекций (амебиаз, лямблиоз, балантидиаз) регистрируются значительные микробиологические сдвиги с развитием нарушений функции желудочно-кишечного тракта [17].

Болезнь Крона рассматривается как заболевание, к причинно-значимым триггерным факторам которого имеют отношение микобактерии, сальмонеллы, шигеллы, листерии, иерсинии, хламидии, ВГЧ, вирусы Коксаки, ротавирусы, представители условно-патогенной флоры при наличии высокой степени обсемененности ими (синегнойная палочка, эшерихии, клостридии и др.). В патогенезе болезни Крона важную роль выполняют гликопротеиды — компоненты клеточной структуры бактерий, способные запускать иммунопатологический процесс с неадекватной реакцией иммунной системы и развитием гранулематозного воспаления в кишечнике. В свете инфекционной теории развития хронических колитов следует обратить внимание на данные о значимости внутриутробного вирусного инфицирования (корь и др.), впоследствии приводящего к хронизации процесса.

Важным событием последних лет явилось открытие острых вирусных гепатитов, вызванных герпетическими вирусами, и в первую очередь — ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6. Хотя и не ясно как при отсутствии лиганд-рецепторного взаимодействия на уровне печеночного субстрата возникает воспалительный процесс в печени, по своим клиническим проявлениям неотличимый от вирусных гепатитов А, В и др. [18].

Это свидетельствует в пользу того, что проблема хронических гепатитов и цирроза печени, относящихся по традиции к соматическим заболеваниям, еще далека от своего решения, но все свидетельствует в пользу доминирования инфекционного фактора в развитии этих тяжелых состояний.

Заболевания органов мочевой системы

В настоящее время на фоне некоторого снижения роли бактериальных инфекций как этиологического фактора развития и прогрессирования хронической болезни почек, большое значение отводится вирусным инфекциям [18—19]. По мере улучшения антимикробной терапии и снижения иммунной защиты, которая отмечается у больших групп человеческой популяции, все более активными становятся вирусы, которые в латентном состоянии присутствуют в различных органах человека [20]. Заболевания почек могут быть вирусассоциированными или связанными с бактериальной микрофлорой, персистирующей инфекцией. Понятие вирусассоциированных поражений почек введено В. В. Длинном в 1993 г., при этом установлена этиологическая и патогенетическая роль вирусной инфекции [21]. Кроме того, в этиологии цистита у детей все большее значение приобретают аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа и герпесвирусы (ЦМВ), в связи с чем возникает необходимость модификации стандартов обследования детей и лечения детей [22].

Что касается первичного гломерулонефрита (ГН), то он рассматривается как результат взаимодействия средовых (инфекционных) и генетических факторов. Выделяют острый постстрептококковый ГН, ГН, ассоциированный с вирусами гепатитов В, С, кори, с малярией и т. д. Реже в генезе заболевания принимают участие стафилококковая и вирусные инфекции — аденовирусная, грипп, ЕСНО, вирус Коксаки, ветряной оспы, эпидемического паротита. В настоящее время подтверждена роль антигенов ВГЧ, ЦМВ и ВЭБ в патогенезе ГН, в формировании стероидной резистентности на уровне рецепторных взаимодействий [23]. Имеет значение генетически обусловленный иммунный ответ на стрептококковый или иной инфекционный антиген с повреждением гломерулярных структур иммунными комплексами.

Известно, что не каждое острое поражение почек трансформируется в хроническое. Одной из важных проблем, волнующих нефрологов, является проблема прогрессирования нефропатий, изучение факторов риска заболевания. Основным риском является прогрессирование почечного процесса с развитием хронических болезней почек и хронической почечной недостаточности. Г. А. Маковецкая и соавт. [24] разработали способ прогнозирования формирования хронического заболевания почек у детей в острый период инфекционного заболевания с диагностической точностью 90,9%, что позволит по новому решать проблемы соматической патологии в детской нефрологии.

Онкогематологические заболевания

Около 15—29% новообразований человека имеют вирусное происхождение. Вирусы, способные индуцировать опухоль, обладают рядом свойств. Внедряясь в геном клетки, онкогенные вирусы нарушают ее нормальную жизнедеятельность и превращают ее в злокачественную, но инфи-

цированная клетка при этом не гибнет [25]. Онкогенными для человека признаны вирусы, способные вызвать злокачественный рост преимущественно у взрослых: вирусы гепатита В и С, определенные типы вирусов папилломы человека, ВГЧ 7-го и 8-го типов, вирус Т-клеточного лейкоза человека, вирус иммунодефицита.

Лишь ВЭБ и ВГЧ 6-го типа способны вызвать опухолевый процесс не только у взрослых, но и у детей. Патогенез гемофагоцитарного синдрома (заболевание проявляется неконтролируемой активацией макрофагов, когда иммунный дефект обусловлен снижением цитотоксической активности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров — НК-клеток) связан с вирусными инфекциями, в частности с ВЭБ [26]. ВГЧ 6-го типа ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями, с синдромом хронической усталости и иммунодефицитом.

В раннем возрасте наблюдаются нейтропении, ассоциированные с ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ 6-го типа [27]. Факт наличия у детей с иммунной нейтропенией аутоиммунных реакций и неадекватного иммунного ответа при инфицировании вирусами герпеса, позволил сделать заключение, что дети с гематологическими нарушениями и бессимптомным течением инфекций, вызванных лимфотропными, онкогенными вирусами, должны наблюдаться у гематолога.

Непосредственные причины развития идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) пока не установлены, но доказана роль в ее генезе провоцирующих факторов. В качестве последних чаще выступают ОРВИ, реже — специфические вирусные инфекции (краснуха, ветряная оспа, грипп, инфекционный мононуклеоз, паротитная инфекция), бактериальные инфекции, профилактические прививки (АКДС-вакцина, вакцины против краснухи, кори, полиомиелита, паротитной инфекции, гриппа, гепатита В, ревакцинации БЦЖ). Вирусы могут быть причиной иммунного ответа при ИТП вследствие молекулярной мимикрии между вирусами и тромбоцитами, продукции антиидиотипических антител к антивирусным антителам, усиления экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости МСН-НLA I и II класса, сходных с определенными участками вирусных геномов и т. д. [28]. Увеличение частоты развития вакциноиндуцированной тромбоцитопении, вероятно, может быть связано с введением в Календарь профилактических прививок ряда комбинированных вакцин, а также с вакцинацией одномоментно несколькими вакцинными препаратами.

Отдельный вид влияния инфекций на гемостаз — синтез специфических ингибиторов различных компонентов свертывающей системы крови. Помимо иммунной тромбоцитопенической пурпуры необходимо помнить о блокирующих антителах к АДАМАТС13, вызывающих тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, синтез постинфекционного ингибитора к фактору VIII свертывания крови, к фактору Виллебранда, о синтезе после ветряной оспы ингибитора к протеину S, приводящего к фульминантной пурпуре, о протромботических состояниях, связанных с менингококковой инфекцией и т. д. [29].

Заболевания нервной системы

Тяжелые заболевания центральной нервной системы (ЦНС) главным образом связаны с инфекциями. Известно, что внутриутробная инфекция нередко сопровождается

ся поражением мозга, в том числе с развитием тяжелого гидроцефального синдрома. Среди возбудителей инфекций, ассоциированных с внутриутробной патологией мозга, особое внимание уделяется герпесвирусам: ВГЧ 1, 2 и 6 типов, ЦМВ, ВЭБ. Поражение мозга может происходить под влиянием *Toxoplasma gondii*, при котором установлена возможность персистенции паразита, либо обусловлено присутствием *Parvovirus B19* [30–32]. Острая некротическая энцефалопатия, не являющаяся таким уж редким заболеванием, развивается на фоне вирусных инфекций [33].

Установлена этиологическая специфичность демиелинизирующего процесса в ЦНС у детей при лейкоэнцефалите, вызванном вирусами клещевого энцефалита, простого герпеса, варицеллы-зостер, боррелиями. Под масками демиелинизирующих заболеваний могут протекать герпесвирусные инфекции, и тогда требуется исключить диагноз рассеянного склероза ввиду его «омоложения». В развитии синдрома рассеянного склероза при диссеминированных энцефалитах у детей ключевую роль играют клещевая, боррелиозная и герпесвирусная инфекции, в связи с чем необходимо применять унифицированную тактику обследования детей для проведения своевременной этиотропной терапии.

У больных менингитами, менингоэнцефалитами, с судорожным синдромом нередко подтверждается течение острой ВГЧ-6 инфекции [34–36]. После первичного заражения ребенка ВГЧ-6 возможны несколько вариантов развития болезни: от классической *Roseola infantum*, что случается в 10% случаев, до возникновения недифференцируемого заболевания, сопровождающегося лихорадочным состоянием, раздражительностью, отитом, судорожными приступами, в том числе повторными (до 13% случаев), сыпью (до 20% заболевших). Отмечают, что причиной почти трети всех судорожных приступов, регистрируемых у детей в возрасте до 2-х лет, является ВГЧ-6.

Многие тяжелые нейроинфекции прогредиентного течения связаны с вирусами герпеса, клещевого энцефалита, энтеровирусами и другими инфекционными агентами, вызывающими стойкие, необратимые изменения головного мозга, которые характеризуются впоследствии остаточными нейropsychическими и вегетативными нарушениями. Длительное персистирование вируса способствует развитию подострого склерозирующего панэнцефалита. Не следует забывать о прионных заболеваниях, являющихся причиной так называемых медленных инфекций (болезнь Крейцфельда — Якоби, новый вариант, куру, скрепи). Высказываются опасения, что в недалеком будущем прионные болезни будут представлять для человека опасность, по значимости превышающую опасность ВИЧ-инфекции.

Перинатальная патология

Этиология внутриутробных инфекций (ВУИ) чрезвычайно разнообразна. Микроорганизмы, вызывающие ВУИ, относятся к бактериям, простейшим, внутриклеточным, грибам и вирусам и могут оказывать как косвенное, так и непосредственное (прямое) воздействие на организм плода и новорожденного [37–38]. Часто встречающихся возбудителей, дающих сходные клинические проявления, токсоплазмоз, краснуху, цитомегалию, герпес и другие инфекции

объединяют под термином TORCH-комплекс (Т = токсоплазмоз, О = сифилис и другие (other), R = краснуха, С = цитомегалия, Н = герпес). Термин ввел в 1971 г. А. Namias для обозначения врожденных инфекционных заболеваний до момента установления этиологии. Наиболее частая локализация поражения — ЦНС, органы дыхания, зрения.

В последние годы при формировании перинатальной патологии и младенческой смертности возрастает роль герпесвирусных инфекций — ЦМВ, ВЭБ, простого герпеса, ВГЧ 6-го, 7-го и 8-го типов. Эти инфекции характеризуются хроническим течением вследствие персистенции возбудителей и формирования необратимых изменений ЦНС, лимфоидной ткани, печени, хориоретинита, поражения слухового нерва и других органов. Отмечена взаимосвязь формирования сенсо-невральной тугоухости у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию. С. Juanjuan и соавт. [39] доказали тропность ЦМВ к слуховому анализатору. Они показали, что при врожденной ЦМВИ сокращается число нейроцитов спирального ганглия во внутреннем ухе и происходят ультраструктурные повреждения этих нейронов.

Риск развития внутриутробной инфекции во многом определяется характером взаимоотношений между организмом беременной женщины и микроорганизмами, что обуславливает или первичное заражение во время беременности, или реактивацию ранее приобретенной инфекции в период новорожденности в отсроченный период. Верифицированная врожденная инфекционная патология представлена главным образом цитомегаловирусной инфекцией и токсоплазмозом, поэтому усилия медицинских работников должны быть направлены прежде всего на их предупреждение. Роль персистирующей энтеровирусной инфекции в перинатальной патологии остается предметом дискуссий. В большинстве случаев речь идет о микст-инфекции, обнаруживаемой в 85% случаев при аутопсиях и вирусологических исследованиях [40].

Заключение

Инфекционные болезни остаются одной из основных проблем педиатрии, играя важную роль в формировании соматической патологии. В Москве уже в течение 5 лет для предметного обсуждения данной проблемы организуются конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» с участием ведущих специалистов в разных областях педиатрии. Очередное 6-е по счету заседание состоялось в мае 2013 года в г. Москве. Борьба с инфекционными болезнями — не только актуальная медицинская проблема, но и важная социально-политическая задача, так как вспышки эпидемий и возникновение новых инфекционных заболеваний представляют в современных условиях угрозу здоровью детей.

Литература:

1. Лобзин Ю.В. Проблема детских инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. — 2009. — № 2: 7–12.
2. Черкасский Б.Л. Путешествие эпидемиолога во времени и пространстве. — М.: Практическая медицина, 2007. — 512 с.
3. Булатова Е.М. Кишечная микрофлора — один из факторов формирования здоровья человека / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // Медицинский совет. — 2013. — № 1: 30 — 33.

4. Мазанкова Л.Н. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей / Л.Н. Мазанкова, И.Н. Захарова // Рос. вест. перинатол. и педиатр. — 2010. — № 5: 8—11.
5. Спичак Т.В. Можно ли прогнозировать астму после вирусного бронхолита? // Сб. докладов V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2012: 81—85.
6. Definition, Assessment and treatment of wheezing disorders in pre-school children / P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard et al. // Eur. Respir. J. — 2008. — 32 (4): 1096—110.
7. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 2003. — 160 с.
8. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы, ассоциированной с микоплазменной инфекцией / Н.А. Селиверстова, И.В. Раковская, Л.Г. Горина и др. // Вопр. практической педиатрии. — 2008. — № 3 (1): 26—29.
9. Булгакова В.А. Клиника-иммунологические взаимосвязи персистирующей вирусной инфекции и atopической бронхиальной астмы у детей // Детские инфекции. — 2012. — № 4: 9—13.
10. Сальникова С.И. Лямблиоз и крапивница / С.И. Сальникова, А.А. Чебуркин // Сб. докладов IV Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2011: 104—107.
11. Лыскина Г.А. Клиническая картина, лечение и прогноз слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома (Кавасаки) // Рос. вест. перинатол. и педиатр. — 2007. — № 2: 31—5.
12. Корсунский А.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / Корсунский А. А., Щербаков П. Л., Исаков В. А. — М.: МЕДПРАКТИКА — М., 2002. — 168 с.
13. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // Детские инфекции. — 2012. — № 4: 4—8.
14. Григорьев К.И. НР-ассоциированные заболевания и принципы семейной профилактики // Медицинская сестра. — 2005. — № 4: 24—28.
15. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотикам? / В.И. Симаненков, А.Н. Суворов, С.М. Захаренко и др. // Инфекционные болезни. — 2009. — № 7: 13—17.
16. Особенности течения острых кишечных инфекций у детей с хронической гастроэнтерологической патологией, методы коррекции / А.Ю. Ушакова, Е.Р. Мескина, Л.В. Феклисова и др. // Сб. докладов II Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2009: 115.
17. Литяева Л.А. Микрoэкологические нарушения кишечника-основополагающий фактор развития патологии желудочно-кишечного тракта у детей / Л.А. Литяева, О.В. Ковалева, Т.Ф. Губачева // Сб. докладов I Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2008: 40.
18. Добронравов В.А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С // Нефрология. — 2008. — № 12 (4): 9—12.
19. Brennan D.C. Cytomegalovirus in renal transplantation. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — V. 7 (12): 848—855.
20. Денисюк Н.Б. Вирусные инфекции у детей: некоторые клинико-эпидемиологические особенности // Журнал инфектологии. — 2011. — № 3 (3): 43—44.
21. Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей // Лечащий врач. — 2004. — № 1: 38—40.
22. Чугунова О.Л. Роль вирусов в развитии инфекции мочевой системы у детей / О.Л. Чугунова, А.В. Филиппов, Е.В. Мелехина // Сб. докладов I Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2008: 82.
23. Игнатова М.С. Вирусная инфекция Эпштейна—Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М.С. Игнатова, В.В. Длин, Т.А. Никишина // Нефрология и диализ. — 2005. — № 7 (1): 70—73.
24. Прогнозирование развития заболеваний почек, ассоциированных в дебюте с инфекцией / Г.А. Маковецкая, О.В. Борисова, Л.И. Мазур, Е.С. Гасилина // Педиатрия. — 2012. — № 6: 12—17.
25. Роль инфекций в детской онкологии / Н.А. Сусолева, В.Г. Поляков, Р.В. Шишков и др. // Сб. докладов V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2012: 85—86.
26. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике / Е.Н. Охотникова, Ю. И. Гладуш, С.Б. Донская, В.Д. Дроздова и др. // Педиатрия. — 2011. — № 4: 61—70.
27. Лейкоцитопении и оппортунистические инфекции у детей // Е.А. Мамедова, Т.В. Половцева, Н.А. Финогенова, Н.В. Каражас и др. // Сб. докладов IV Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2011: 79—83.
28. Роль инфекции и вакцинации в развитии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей / Е.К. Донюш, В.Ю. Петров, Э. В. Агеенкова, Л.Е. Ларина, Г.И. Сосков, Т.Г. Плахута // Сб. докладов IV Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2011: 26—30.
29. Инфекция и гемостаз / П.В. Свиринов, В.В. Вдовин, Е.Э. Шиллер и др. // Сб. докладов V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — М., 2012: 79.
30. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. — М.: Триада — X, 2001. — 640 с.
31. Bessieres M.H. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. — 2009. — Mar. — V. 104 (2): 389—392.
32. Douvoyiannis M. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection / M. Douvoyiannis, N. Litman, D. L. Goldman // Clin. Infect. Dis. — 2009. — V. 48 (1 2): 1713—1723.
33. Чучин М.Ю. Острая некротическая энцефалопатия при вирусных инфекциях у детей // Педиатрия. — 2013. — № 1: С. 57—62.
34. Никольский М.А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2008. — № 4: 52—55.
35. Роль ВГЧ-6 инфекции в развитии демиелинизирующих заболеваний у детей / Ф.С. Харламова, А.В. Горбунов, Л.Н. Каменных, Н.Ю. Егорова и др. // Детские инфекции. — 2012. — № 2: 67—70.
36. Human herpesviruses-6 and — 7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland / Ward K. N. et al. // Arch Dis Child. — 2005. — V. 90: 619—623.
37. Чубарова А.И. Врожденные и перинатальные инфекции / А.И. Чубарова, М.В. Дегтярева. — Детские болезни. — Т. 1. Неонатология / Под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной. — М.: Династия, 2011: 214—228.
38. Windham G. Environmental contaminants and pregnancy outcomes / G. Windham, L. Fenster // Fert. Ster. — 2008. — V. 89 (2): 111—116.
39. Juanjuan C. Murine model for congenital CVM infection and hearing impairment / C. Juanjuan, F. Yab, C. Li et al. // Virology. — 2011. — V. 8: 70—72.
40. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсии и вирусологических исследований / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск, А.А. Адиева и др. // Детские инфекции. — 2011. — № 2: 8—13.

Показатели иммунного статуса, цитокинового профиля у часто болеющих детей и оптимизация подходов к профилактике ОРЗ

С. А. Соколов, О. В. ШАМШЕВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

У 67 часто болеющих детей с хронической соматической патологией был изучен уровень субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, М, G, концентрации 10 цитокинов в сыворотке крови. Установлено отсутствие у них значимых различий в иммунологических показателях. При нормальном уровне субпопуляционного состава лимфоцитов и IgG, IgA, IgM в сыворотке крови, у этих детей наблюдается повышенная концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-12p70, IL-8 при сохранении баланса Th/Th2-клеток, поддерживаемого в условиях хронического воспаления цитокинами IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-10. Поддержание это баланса является основной задачей и должно лечь в основу принципа иммунокоррекции часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями. Наиболее подходящим препаратом для иммунокоррекции у детей с различной хронической соматической патологией в нашем исследовании является рибосомальный иммуномодулятор Рибомунил.

Ключевые слова: ЧБД, хронические соматические заболевания, Рибомунил, субпопуляционный состав лимфоцитов, баланс Th1/Th2-клеток, цитокины

Indicators of Immune Status, Cytokine Profile in Sickly Children and Optimization of Approaches to Prevention of ARI

S. A. Sokolov, O. V. Shamsheva

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

The authors have investigated the level of lymphocyte subpopulation, immunoglobulins IgA, IgM, IgG and the concentration of 10 cytokines in blood serum of 67 sickly children. All of them have chronic somatic pathology. The authors have ascertained absence of significant differences in immunological indicators. When the level of subpopulation composition of lymphocytes and IgG, IgA, IgM in the blood serum is normal, such children have a higher concentration of antiphlogistic cytokines IL-1 β , IL-12p70, IL-8 whereas the balance of Th/Th2-cells is preserved. It is kept up by cytokines IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-10 in the conditions of chronic inflammatory process. The maintenance of this balance is the main goal and it should provide the basis for immunological correction of sickly children with chronic somatic pathology. The most appropriate drug for immunological correction in our research is ribosomal immunomodulator Ribomunyl.

Key words: sickly children, chronic somatic pathology, ribosomal immunomodulator Ribomunyl, subpopulation composition of lymphocytes, balance of Th/Th2-cells, cytokine

Контактная информация: Соколов Сергей Александрович — аспирант кафедры инфекционных болезней №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; Sokolov.serg@mail.ru

УДК 616.921.5:615.03

Часто болеющие дети являются актуальной проблемой педиатрии. По мнению многих авторов, доля ЧБД в детской популяции варьирует в довольно широких пределах от 15 до 75%, что зависит от возраста, эпидемиологических и социальных условий [1, 2]. Наибольшее число часто болеющих детей выявляется в раннем возрасте, составляя от 50 до 75% [3]. Известно, что ОРЗ в раннем возрасте способствуют созреванию иммунитета ребенка. Так, по данным Н. В. Зиновьевой и А. Г. Румянцевой, здоровый ребенок может болеть нетяжелыми ОРЗ до 8 раз в год [4], что согласуется с позицией ВОЗ [5]. Однако при более частых ОРЗ не происходит полного восстановления мукозального иммунитета респираторного тракта, что может приводить к нарушениям функционального состояния организма, срыву адаптации и вызывать развитие хронической патологии [6].

По данным Н. В. Зиновьевой, среди детей, болеющих 8 и более раз в год, в большинстве случаев не выявляется нарушений в иммунном статусе, хотя в этом же исследовании было показано, что у детей с длительными и тяжелыми

ОРЗ чаще всего имеют место первичные иммунодефициты или соматическое заболевание [4].

Частые и длительные ОРЗ наблюдаются у детей с наследственной, врожденной или приобретенной патологией, важными факторами, влияющими на частоту простудных заболеваний, являются проживание в экологически неблагоприятных районах, осложненное течение перинатального периода, возраст матери старше 35 лет, недоношенность [7].

Известно, что заболеваемость в раннем возрасте связана со значительным увеличением числа контактов. М. Г. Романцов предлагает использовать инфекционный индекс для включения ребенка в группу ЧБД. Под инфекционным индексом понимают отношение всех перенесенных ОРЗ к возрасту ребенка. Для ЧБД он составляет от 1,1 до 3,5 [1].

Снижение заболеваемости с возрастом (от 4 до 6 лет) объясняется приобретением специфического иммунитета вследствие перенесенных ОРВИ, развитием иммунной системы и вакцинацией. Этот, так называемый четвертый критический период развития иммунной системы ребенка [8]

характеризуется повышением концентрации IgG и IgA антител до величин взрослого человека [9]. В этом же возрасте у ребенка формируется различная соматическая патология, что связано с завершением созревания органов и систем макроорганизма. Эти состояния приводят к развитию иммунных нарушений или вторичных иммунодефицитов (ВИД), как за счет самого патологического процесса, так и за счет терапии. Именно эти дети в возрасте от 4-х лет жизни формируют основную группу ЧБД. Причиной иммуносупрессии могут быть и экзогенные факторы, к которым относятся микробные агенты, подавляющие функции иммунцитов, различные техногенные воздействия, неадекватное питание, действие психоэмоциональных стрессов [10].

М. Г. Романцов выделяет 5 групп, характеризующих категорию ЧБД: в первую входят дети с аллергической патологией, во вторую — с поражением ЦНС, в третью — с первичными вегетососудистыми состояниями, в четвертую — с преимущественным поражением лимфатической системы; пятую группу составляют дети с нарушениями обменно-конституционального характера. При этом автор подчеркивает, что частые ОРВИ влияют на течение основного заболевания и ухудшают прогноз [1].

А. А. Барановым, В. Ю. Альбицким показано, что заболеваемость среди часто болеющих детей в основном формируется за счет болезней органов дыхания. Сравнивая группы часто и эпизодически болеющих детей, исследователи приходят к выводу, что у ЧБД различная соматическая патология встречается в 2,5–3,5 раза чаще, а постоянные ОРЗ ухудшают прогноз основного заболевания. Таким образом, часто болеющие дети, имеющие соматические заболевания с большей вероятностью сформируют хроническую соматическую патологию. Частые и особенно тяжело протекающие ОРЗ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, способствуют снижению функциональной активности иммунитета и срыву компенсаторных и адаптивных механизмов организма [2, 11].

Не являясь по сути новой, проблема ЧБД остается актуальной и сегодня, в связи с наличием у большинства детей различных соматических заболеваний, отсутствием четких диагностических критериев, характеризующих изменения в иммунной системе, что, в свою очередь, не позволяет оптимизировать профилактику ОРЗ и выработать рекомендации.

Для проведения иммуномодулирующей терапии часто болеющим детям с различной соматической патологией необходим препарат, обладающий действием как на местный иммунитет, так и влияющий на активность Th1-клеток.

Таким препаратом является Рибомунил (Ribomunil®), Pierre Fabre Medicament Production, (Франция). В состав Рибомунилы входят рибосомальные фракции *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и протеогликаны клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*. Наличие в составе Рибомунилы рибосом и элементов клеточной стенки бактерий определяет высокую клинико-иммунологическую эффективность и минимальную реактогенность препарата [23]. Протеогликаны клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*, используемые в Рибомуниле в качестве адьюванта, индуцируют, в первую очередь, функциональную активность

фагоцитирующих клеток (нейтрофилов, моноцитов, тканевых макрофагов) и натуральных киллеров, что сопровождается усилением продукции IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8 [23, 24]. Рибомунил стимулирует индукцию интерферона и повышает функциональную активность NK-клеток, что способствует повышению резистентности организма вирусным возбудителям. В свою очередь активизация адгезивных, хемотаксических, миграционных свойств нейтрофилов и фагоцитарной способности тканевых макрофагов существенно повышают у детей противобактериальный потенциал неспецифической иммунной защиты [23].

Препарат Рибомунил гранулят назначается в дозе 750 мкг per os курсом на 5 месяцев по схеме: 1 пакетик утром натощак, в первые 3 недели лечения — ежедневно в первые 4 дня каждой недели; в последующие 4 месяца — в первые 4 дня каждого месяца.

Цель нашего исследования — изучить показатели иммунного статуса и цитокинового профиля у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями для дальнейшей оптимизации профилактики ОРЗ.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находятся 67 часто болеющих детей (6 и более эпизодов ОРЗ в год) с различными соматическими заболеваниями, вакцинированные однократно против гриппа в предэпидемический сезон. Возраст детей составил от 4 до 12 лет (медиана возраста — 6), мальчиков было 37 (55,22%), девочек — 30 (44,78%).

I группу составили 37 часто болеющих детей с патологией со стороны различных органов и систем, во вторую группу вошли 30 часто болеющих детей с различной патологией ЦНС (табл. 1). По результатам данного исследования, детям I группы в дальнейшем планируется назначение иммуномодулирующей терапии для профилактики ОРЗ, детям II группы иммуномодулирующая терапия назначаться не будет.

Все дети были иммунизированы против гриппа инактивированной вакциной, зарегистрированной в России. Вакцину против гриппа вводили внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча в дозе 0,5 мл.

До начала вакцинации и назначения иммуномодулирующей терапии у всех детей проводилось исследование клеточного иммунитета — субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии с моноклональными антителами.

Так же был изучен уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) методом радиальной иммунодиффузии в геле.

У 46 (16 из I и 30 из II групп) детей в сыворотке крови исследовался уровень 10 цитокинов до вакцинации и начала приема иммуномодулятора. Применялся метод проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США). Исследовались уровни: IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 в пг/мл.

Обработка данных производилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica 7.

Таблица 1. Хроническая соматическая патология у обследуемых детей в % (n = 67)

Заболевание		I грп (n = 37)	II грп (n = 30)
Патология ЛОР-органов	Аденоидиты	33,33	59,46
	Отиты	32,43	10,00
	Тонзиллиты	24,32	16,67
	Искривление носовой перегородки	10,81	—
Патология респираторного тракта	Обструктивные бронхиты	13,51	6,67
	Частые повторные бронхиты	32,43	10,00
	Обструктивные ларинготрахеиты	62,16	—
	Хронические пневмонии	—	6,67
Патология ССС	Врожденные пороки сердца	—	26,67
	Малые аномалии развития сердца	18,91	33,33
Патология ЦНС	Умственная отсталость	—	100,00
	Задержка физического развития	—	50,00
	Синдром Дауна	—	46,67
	Грубое нарушение речи	—	66,67
	Микроцефалия	—	13,33
	Гипертензионно-гидроцефальный синдром	16,21	—
	Эпилепсия	2,94	36,67
Синдром малых мозговых дисфункций		5,40	—
Заболевания мочевыделительной системы		5,40	16,67
Патология ЖКТ	Дискинезия желчевыводящих путей	21,62	13,33
	Другие поражения ЖКТ	10,81	10,00
Атопические заболевания	Бронхиальная астма	2,94	20,00
	Атопический дерматит	43,24	60,00
	Аллергический ринит	—	10,00

Результаты и их обсуждение

На первом этапе нашей работы мы провели анализ историй болезни часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, изучение их цитокинового профиля, субпопуляции лимфоцитов и иммуноглобулинов.

Анализ историй болезней детей выявил, что все 67 человек относились к группе ЧБД, из них детей с атопическими заболеваниями было 32, патологией ЛОР-органов — 39, патологии со стороны респираторного тракта — 35, ССС — 25, ЦНС — 38, мочевыделительной системы — 6, ЖКТ — 12 (табл. 1). Во II группе все дети были с умственной отсталостью, из них 46,67% с синдромом Дауна, 50% с задержкой психомоторного развития, 36,67% с симптоматической эпилепсией. Грубыми нарушениями речи страдало 66,67% детей, у 13,33% определялась микроцефалия.

В I группе патология ЦНС определялась у 9 человек и была представлена следующими нозологическими единицами: гипертензионно-гидроцефальный синдром (16,21%), эпилепсия (2,94%) и синдром малых мозговых дисфункций (5,40%).

Атопический дерматит диагностировался у детей из II группы в 60% случаев, бронхиальная астма — в 20%, аллергический ринит — в 10% случаев.

Дети из I группы также часто страдали атопическим дерматитом (43,2%), бронхиальная астма выявлялась у 2,94% детей.

Врожденные пороки сердца наблюдались только у детей из II (26,67%), а малые аномалии развития сердца встречались как в I группе, так и во II группе — 18,91% и 33,33% соответственно.

В I группе чаще регистрировалась бронхолегочная патология, в том числе обструктивные бронхиты (13,51%), обструктивные ларинготрахеиты (62,16%), частые повторные бронхиты (32,43%).

Во II группе обструктивные бронхиты регистрировались в 6,67%, частые повторные бронхиты — в 10%, хроническая пневмония — в 6,67% случаев.

У части детей регистрировалась сочетанная патология. Так у 16,67% детей из II группы и 5,40% детей из I группы были диагностированы различные заболевания мочевыделительной системы, у 10 и 10,81% соответственно различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Дискинезия

Таблица 2. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей с различной соматической патологией (n = 67)

Клетки	I группа (n = 37), p < 0,05	II Группа (n = 30), p < 0,05	Норма
CD 3 + % Т-лимфоциты	67,81 ± 0,77	71,08 ± 1,57	60–80
CD 4 + % Т-хелперы	40,42 ± 1,20	35,56 ± 1,21	30–60
CD 8 + % Т-супрессоры	23,95 ± 0,80	33,85 ± 1,77	15–40
CD4+/CD8 + Соотношение	1,75 ± 0,06	1,16 ± 0,09	1–2,8
CD19, CD 20% В-лимфоциты	16,87 ± 0,91	11,57 ± 1,02	7,1–21
CD16% NK-киллеры	12,79 ± 0,61	11,33 ± 1,48	10,1–30

Таблица 3. Иммуноглобулины у часто болеющих детей с различной соматической патологией (n = 50)

иммуноглобулины	I группа (n = 20), p < 0,05	II группа (n = 30), p < 0,05	норма
IgG	11,89 ± 0,4	10,7 ± 0,54	8,1–17
IgA	1,98 ± 0,12	2,13 ± 0,035	0,8–4,9
IgM	1,59 ± 0,09	1,32 ± 0,04	0,5–3,7

желчевыводящих путей наблюдалась в 13,33% случаев у детей из II группы и в 21,62% случаев у детей из I группы.

До начала вакцинации против гриппа и курса иммуномодулирующей терапии у всех детей проводилось исследование клеточного иммунитета — субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии с моноклональными антителами. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы, показатели в обеих группах были сопоставимы, и находились на нижней границе нормы. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют лишь о тенденции к снижению показателей Т и В клеточного иммунитета у часто болеющих детей с различной хронической соматической патологией. Особенно явно эта тенденция просматривалась на примере CD16 и в соотношении CD4/CD8. Аналогичные данные для часто болеющих детей или детей с различной соматической патологией были получены большим количеством исследователей: С. М. Харит (аллергопатология), М. Г. Романцовым (ЧБД), Л. И. Ильенко (ЧБД), Л. С. Намазовой (ЛОР и аллергопатология), Г. В. Санталовой (ОРЗ и хроническая хламидийная инфекция), М. С. Сокуровой (ларингитотрахеиты) [1, 9, 12, 13, 14, 15]. Некоторые исследователи выделяют группу ЧБД без сопутствующей патологии и группу ЧБД с различными хроническими заболеваниями, которые нуждаются в различных подходах к реабилитации [1, 2].

Также были изучены уровни сывороточных иммуноглобулинов у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями методом радиальной иммунодиффузии в геле. Данные представлены в таблице 3. Уровни сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM у детей обеих групп находились в пределах нормы.

Мы провели исследование уровня 10 цитокинов в сыворотке крови до вакцинации против гриппа и иммуномодулирующей терапии у 16 детей из I группы и 30 из II группы. Для сравнения мы приводим показатели здоровых взрос-

лых, обследованных с использованием аналогичных тест-систем [16] (табл. 4).

Оценка уровня цитокинов в сыворотке крови детей, показала, что концентрация большинства из них была сопоставима с таковыми у здоровых взрослых, за исключением основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α). Однако учитывая отсутствие выраженных различий между группами в субпопуляционном составе лимфоцитов, а также наличие высокой погрешности в средней концентрации цитокинов первой группы, в связи с ее малочисленностью, было решено объединить I и II группы.

Учитывая определяющую роль цитокинов в формировании иммунного ответа по тому или иному типу, мы разделили показатели уровня цитокинов на Th1 и Th2 регулирующие цитокины, а также на про- и противовоспалительные цитокины. Полученные данные представлены в таблице 5.

У детей при нормальном содержании Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов крови имеет место повышенная секреция цитокинов, как Th1, так и Th2 звеньев иммунитета, однако при этом баланс активности Th1/Th2-лимфоцитов сохраняется. Дисбаланс Th1/Th2-лимфоцитов приведет к нарушению гомеостаза между различными системами организма: иммунной, кроветворной, нервной, эндокринной и др. Именно в дезрегуляции цитокиноопосредованных механизмов кооперации Т-лимфоцитов ряд исследователей видит причину утяжеления клинической картины различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы и обострению хронических соматических заболеваний [17, 18, 19, 20, 21].

Аналогичная ситуация складывается при разделении цитокинов на про- и противовоспалительные. Снижение провоспалительного цитокина IL-1 β можно объяснить наличием хронического воспалительного процесса, основным регулятором которого он является. С другой стороны поддержание постоянного баланса Th1/Th2, в условиях хронического воспаления требует высокой концентрации цитокина IL-12p70, который является важнейшим регулятором

Таблица 4. Содержание цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) у детей с различной соматической патологией (n = 46)

Цитокины	I группа, (n = 16)	II группа, (n = 30)	Здоровые взрослые (n = 39) [16]
IL-1β	0,87 ± 0,19	2,04 ± 0,49	20,3 ± 2,5
IL-2	4,35 ± 1,40	5,52 ± 1,42	1,4 ± 0,2
IL-4	3,92 ± 1,37	3,16 ± 1,23	1,3 ± 0,1
IL-5	1,16 ± 0,11	2,22 ± 0,97	1,4 ± 0,1
IL-6	4,17 ± 2,50	0,68 ± 0,12	3,3 ± 0,6
IL-8	2,90 ± 0,40	6,03 ± 1,17	1,9 ± 0,2
IL-10	4,45 ± 3,43	2,57 ± 0,29	4,3 ± 0,4
IL-12p70	14,71 ± 5,51	3,07 ± 0,62	6,3 ± 1,0
IFN-γ	17,85 ± 8,81	1,18 ± 0,75	23,7 ± 4,6
TNF-α	1,94 ± 0,23	3,39 ± 0,93	18,0 ± 2,4

Таблица 5. Статистические показатели содержания цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови детей с различными хроническими соматическими заболеваниями (n = 46)

	Цитокины	M ± S. E.	Median	Minimum	Maximum	Здоровые взрослые (n = 39) [16]
Th 1	IL-2	29,06 ± 5,52	13,5	1,41	178,18	1,4 ± 0,2
	IFN-γ	23,76 ± 5,33	9,18	1,18	168,82	23,7 ± 4,6
	TNF-α	51,57 ± 7,32	39,19	0,66	101,0	18,0 ± 2,4
Th 2	IL-4	57,2 ± 7,45	64,54	1,45	189,88	1,3 ± 0,1
	IL-5	3,07 ± 1,30	1,05	0,72	50,57	1,4 ± 0,1
	IL-10	18,77 ± 2,95	16,3	0,02	101,0	1,3 ± 0,1
Провоспалительные	TNF-α	51,57 ± 7,32	39,195	0,66	101,0	18,0 ± 2,4
	IL-1β	8,87 ± 1,24	7,65	0,32	28,5	20,3 ± 2,5
	IL-12p70	21,28 ± 2,85	15,3	5,49	80,5	6,3 ± 1,0
	IL-8	24,85 ± 4,88	11,12	0,87	138,34	1,9 ± 0,2
	IL-6	5,95 ± 1,24	4,7	0,83	41,6	3,3 ± 0,6
Противовоспалительные	IL-10	18,77 ± 2,95	16,375	0,02	101,0	1,3 ± 0,1
	IL-4	57,27 ± 7,45	64,545	1,45	189,88	1,3 ± 0,1
	IL-5	3,07 ± 1,30	1,055	0,72	50,57	1,4 ± 0,1

дифференцировки «наивных» Th 0 в Th1. Значимое повышение IL-8, как самого раннего провоспалительного цитокина и хемокина, объясняется наличием хронического местного воспаления. IL-8 продуцируется тканевыми макрофагами и стимулирует дегрануляцию лейкоцитов, способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления [22].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о наличии сходных клинико-иммунологических показателях, характеризующих группу детей с различными

хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ. При нормальном уровне субпопуляционного состава лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M в крови, у этих детей наблюдается повышенная концентрация провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-12p70, IL-8. Однако у этих детей сохраняется баланс Th/Th2-клеток поддерживаемый в условиях хронического воспаления цитокинами IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-5, IL-10. Поддержание это баланса является основной задачей и

должно лечь в основу принципа иммунокоррекции у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями. Учитывая вышеизложенное, следующим этапом нашей работы будет назначение этим детям иммуномодулирующей терапии для профилактики ОРЗ.

Препаратом выбора явился Рибомунил, его применение не только позволит справиться с местным воспалением, но и поддержит баланс Th1/Th2-клеток.

Во время приема препарата Рибомунил у детей из I группы будет оценено состояние субпопуляционного состава лимфоцитов, в сыворотке крови будут определены уровни иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM и интерлейкинов IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70. Так же будет проводиться мониторинг общего состояния детей I и II группы, будет учитываться количество заболеваний ОРЗ и количество обострений хронических соматических заболеваний.

Выводы

1. В нашем исследовании установлено наличие сходных клинико-иммунологических показателей, характеризующих группу детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ.

2. Основной задачей иммунокоррекции у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями является поддержание баланса Th1/Th2-клеток.

3. С учетом полученных данных применение для иммунокоррекции у детей с различной хронической соматической патологией рибосомального иммуномодулятора Рибомунила требует дальнейшего изучения.

Литература:

1. М.Г. Романцов. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей педиатров, семейных врачей, студентов медицинских вузов. — СПб., 2006. — 96 с.
2. Н.А. Коровина. Часто и длительно болеющие дети: терминология, патофизиология, терапевтические подходы. Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра. — Москва, 2009. — С. 81—91.
3. Лечебная и профилактическая эффективность Иммунорикса при острых респираторных инфекциях у часто и длительно болеющих детей / Ф.С. Харламова и др. // CONSILIUM MEDICUM приложение Педиатрия, № 1. — Москва, 2010. — С. 63—68.
4. Н.В. Зиновьева. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? / Н.В. Зиновьева, А.Г. Румянцев // Журнал «ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ». — Том 5, № 2. — Москва, 2007. — С. 25—28.
5. По данным сайта всемирной организации здравоохранения <http://www.who.int>.
6. Часто болеющие дети / С.О. Ключников и др. // Лекции по педиатрии. Под редакцией В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Г.А. Самсыгиной и О.В. Зайцевой. Том 5. — Москва, 2005. — С. 250—269.
7. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации (руководство для врачей) / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. — Москва, 2001. — С. 18—20.
8. Е.Г. Воронкова. Руководство к практическим занятиям по иммунологии: Учебное пособие / Е.Г. Воронкова, Е.Г. Воронков. — Горно-Алтайск, 2005. — 63 с.
9. Учебно-методическое пособие: Часто болеющий ребенок. Клинико-экспериментальное и экономическое обоснование новых технологий профилактических и восстановительных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях / Л.И. Ильенко и др. — Москва; РГМУ, 2008. — С. 18—28.
10. С.И. Малахова. Коррекция нарушений секреторного иммунитета топическим иммуномодулятором у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями / С.И. Малахова, Е.С. Кириллов // Журнал «Детские инфекции». — № 3, том 10. — Москва, 2011. — С. 51—55.
11. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов и др. — Нижний Новгород, 2003. — С. 3—32.
12. Использование иммуностропных средств при вакцинации против кори часто болеющих детей / С. М. Харит и др. // Журнал «Инфекционные болезни». — № 1, том 6. — Москва, 2008. — С. 73—77.
13. Л.С. Намазова. Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями / Л.С. Намазова, И.И. Балоболкин // Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра. — Москва, 2009. — С. 168—176.
14. Иммуномодулирующая терапия хламидийной инфекции у детей / Г.В. Санталова и др. // Журнал «Детские инфекции». — № 4, том 9. — Москва, 2010. — С. 61—65.
15. М.С. Сокурова. Современные подходы к ведению больных с острым стенозирующим ларинготрахеитом применением иммунокорректирующей терапии / М.С. Сокурова, Ф.П. Романюк, О.И. Афанасьева // Журнал «Детские инфекции». — № 1, том 10. — Москва, 2011. — С. 45—52.
16. А.А. Останин. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии / А.А. Останин, Е.Р. Черных // Журнал «Цитокины и воспаление». — № 2, том 4. — СПб., 2005. — С. 25—32.
17. В.В. Иванов. Исследование концентрации цитокинов, вырабатываемых Th2-лимфоцитами, у больных парагриппом. Медицина: вызовы сегодняшнего дня. Материалы междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — Челябинск, 2012. — С. 39—41.
18. Б.С. Нагоев. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28—30 марта 2011 года) // Инфекционные болезни. — Том 9, Приложение № 1. — 2011. — С. 260.
19. В.В. Новицкий. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток крови при патологии инфекционной и неинфекционной природы / В.В. Новицкий, Л.С. Рязанцева, Л.С. Литвинова // Бюллетень СО РАМН. — № 4 — 2008. — С. 36—48.
20. А.С. Симбирцев. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Журнал «Цитокины и воспаление». — № 1. — СПб., 2002. — С. 9—17.
21. Belz G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? // Immunology and Cell Biology. — № 87 — 2009. — P. 364—365.
22. Г.Н. Дранник. Клиническая иммунология и аллергология. — Москва, 2002. — С. 48—81.
23. Н.А. Коровина. Патогенетические основы применения и эффективность Рибомунила у детей / Н.А. Коровина, А. Заплатников // Журнал «Вопросы современной педиатрии». — № 2, том 1. — Москва., 2002. — С. 19—24.
24. Stimulation of cytotoxic and non-cytotoxic functions of NK cells by bacterial membrans proteoglycans and ribosomes / P. Allavena, E. Annalaura, A. Pirelli et al. // Int J Immunopharmacol. — 1989. — V. 11. — P. 29—34.

Особенности течения рефрактерных форм анемии у детей с хроническим гепатитом В

Ф. И. ИНОЯТОВА, Г. З. ИНОГАМОВА, Ш. У. АБДУМАДЖИДОВА, А. Х. АХМЕДОВА, Н. К. ВАЛИЕВА, Ф. Г. АБДУЛЛАЕВА, В. И. САБИТОВА, Н. А. ИКРАМОВА, Ф. Р. МУЗАФФАРОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Узбекистан

Обследование 125 детей, больных хроническим гепатитом В (ХГВ) с сопутствующей анемией, позволило установить частоту рефрактерных ее форм (52,5%). На фоне рефрактерной анемии заболевание протекало тяжелее, о чем свидетельствовало превалирование выраженных форм ХГВ (71,4%). Выявлены патогномичные для анемического процесса клинические симптомы. В генезе развития анемии при ХГВ у детей рассматриваются два патогенетических варианта течения: первый характеризуется истинным дефицитом железа со спектром феррокинетических маркеров, свойственных железодефицитной анемии; второй — перераспределительным дефицитом железа, характерным для гемосидерического состояния и развития рефрактерности.

Ключевые слова: Хронический гепатит В, анемия, дети, маркеры феррокинетики

Clinical Features of Refractory Forms of Anemia in Children with Chronic Hepatitis B

F. I. Inoyatova, G. Z. Inogamova, Sh. Yu. Abdumadjidova, A. Kh. Akhmedova, N. K. Valieva, F. G. Abdullaeva, V. I. Sabitova, N. A. Ikramova, F. R. Muzaffarova

Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Examination of 125 children with chronic hepatitis B and concomitant anemia has determined the frequency of refractory forms of anemia (52,5%). The disease progressed more severely on the background of anemia, which was indicated by the prevalence of CHB forms with severe activity (71,4%). The pathognomonic symptoms of anemic processes were revealed. Two pathogenetic variants of the anemia genesis in children with CHB are being considered: the first is defined by veritable iron deficiency with ferrokinetic markers of iron-deficiency anemia; the second — by relocationable iron deficit that is typical for hemosiderosis and refractoriness development.

Key words: chronic viral hepatitis, anemia, children, ferrokinetic markers

Контактная информация: Иноятова Флора Ильясовна — д.м.н., проф., зав. отд. гепатологии РСНПМЦП; Узбекистан, 100019, Ташкент, С. Рахимовский район, ул. Чимбай 2, проезд Талант 3; (99871) 228-78-27; hepar.child2011@yandex.ru

УДК 616.36-022:578.891

Масштабность распространения анемий среди населения, особенно в детской популяции (до 46–65% по данным ВОЗ, 2005) и, сохраняющаяся на протяжении последних десятилетий высокая заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии, согласно ВОЗ, 2008) сформировали глобальную проблему, из-за огромного экономического и социального ущерба обществу и государству [1–3]. Становится очевидным, что особого внимания заслуживает контингент детей, больных хроническими вирусными гепатитами, у которых частота встречаемости анемии воспаления достигает до 94,6% случаев, что дает основание рассматривать эту нозологию как один из неблагоприятных факторов прогрессирования хронической вирусной патологии печени [1, 4, 5]. Нередко проблема может усугубляться развитием рефрактерных форм анемии к ферротерапии (до 40%), которые требуют своего решения. Рассматривается тесная взаимосвязь патогенетических аспектов изучаемых нозологий, с одной стороны, патологического процесса в печени, в частности, снижения абсорбции железа в кишечнике в результате вирусной персистенции в энтероцитах, участия печени в синтезе белков, транспортирующих и депонирующих железо, развития оккультного гемолиза эритроцитов, нарушения реутилизации железа и эритропоэза и т. д. [6]. С другой — анемического процесса, гемической и тканевой гипоксии, нарушения системы ПОЛ/АОС и внутриклеточного метаболизма, формирование мембранопатий, синдрома регенераторно-пластической дисфункции и т. д., инициатором которых является также вирусная репликация [4]. В конечном итоге это способствует угнетению общей сопротивляемости мак-

роорганизма и делает реальными прогрессирующие ХГВ. Если учесть недавнее открытие недостающего звена в сложном механизме эритропоэза — гепсидина (HPS) — как одного из основных регуляторов гомеостаза железа, синтезируемого гепатоцитами [7–9], то можно утверждать не только о значительной роли печени в генезе развития анемии, но и по-новому взглянуть на патогенез анемии воспаления в условиях хронической вирусной персистенции. С учетом того, что HPS контролирует уровень внеклеточного железа путем регулирования кишечной абсорбции, плацентарного транспорта и высвобождения железа из депо, а также, будучи филогенетически древним фактором, обладает прямым бактерицидным действием и способностью повышать резистентность организма [10, 11].

Таким образом, высокая вероятность развития анемии воспаления при ХГВ у детей, особенно рефрактерных форм, заставило нас более пристально взглянуть на проблему сочетанной патологии. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием раскрытых феррокинетических схем анемии при ХГВ у детей, спектра ее клинических проявлений и мотивов принятия решения о лечении рефрактерных форм анемии и выбора адекватного специфического препарата.

Целью исследования явилась оценка особенностей клинического течения и феррокинетики рефрактерных форм анемии воспаления у детей, больных ХГВ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 125 детей в возрасте от 3 до 16 лет, больных ХГВ с сопутствующей анемией (мальчиков

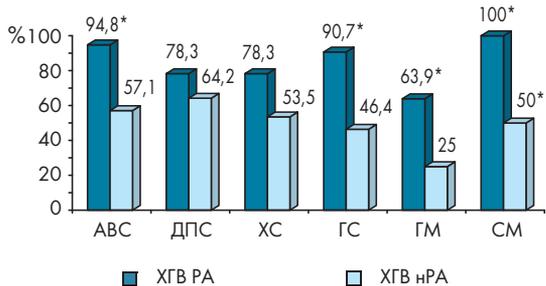


Рисунок 1. Частота клинических синдромов ХГВ у детей в зависимости от формы течения анемии, % (ABC — астеновегетативный синдром, ДПС — диспепсический, ХС — холестатический, ГС — геморрагический, ГМ — гепатомегалия, СМ — спленомегалия; * — достоверность различий к группе сравнения $p < 0,05-0,001$)

62,4% и девочек 37,6%). У 33,6% больных диагностирована выраженная, у 44,8% — умеренная и у 21,6% — минимальная степень активность ХГВ. Длительность заболевания составила $6,2 \pm 0,4$ года. Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнеза болезни, данных клинического обследования, ряда серологических, биохимических и инструментальных исследований в соответствии критериям диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей [6]. Факт анемии устанавливался согласно критериям ВОЗ — концентрация гемоглобина в крови ниже 120 г/л с учетом возрастных особенностей [11]. Верификация по тяжести проводилась по уровню Hb. Так, 34,4% детей были с I степенью анемии, 48,0% — со II степенью и

17,6% детей — с III степенью анемии. Из всего числа детей — 97 больных (I группа) были с рефрактерной анемией (РА), не ответившие на лечение препаратом железа. Остальные 28 детей с нерепрактерной анемией (nPA) — ответившие на лечение — составили II группу. Контрольную группу составили 19 практически здоровых детей.

Биохимическое исследование крови включало определение: активности АлАТ, АсАТ, содержания общего и С-реактивного белка, общего и прямого билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, фибриногена и протромбина унифицированными методами на биохимическом анализаторе ФП-901 с использованием наборов «HUMEN» (Германия). Среднемолекулярные пептиды (СМП) исследовались спектро-фотометрическим методом (Габрилян Н. И., 1982). Вирусологическую верификацию (HBV, HCV, HDV) проводили методом ИФА и ПЦР с использованием наборов фирмы «ДНК-Технология» и тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

Методом ИФА определяли параметры феррокинетики, таких маркеров, как гепсидин (HPS), трансферрин (TR), растворимые трансферриновые рецепторы (sTfR), сывороточное железо, ферритин (ФР), интерлейкин-6 (IL-6) с использованием наборов «Biochemmask», Москва (2012) и «Bachem Group», США (2011). Высчитывался коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по отношению уровня растворимых трансферриновых рецепторов к log ферритина. Полученные результаты были подвергнуты математической обработке методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2000.

Таблица 1. Симптомы, характерные для анемического процесса при ХГВ у детей

Симптомы	ХГВ на фоне РА, (I) n = 97		ХГВ на фоне nPA, (II) n = 28		P
	абс.	%	абс.	%	
Головокружение	89	92,8 ± 2,8	15	53,5 ± 9,4	< 0,001
Шум в ушах	56	57,7 ± 5,6	9	32,1 ± 8,8	< 0,001
Сердцебиение	67	69,0 ± 4,6	9	32,1 ± 8,8	< 0,05
Ломкость ногтей	82	85,5 ± 3,6	16	57,1 ± 9,3	< 0,01
Акроцианоз ногтей	85	87,6 ± 3,3	10	35,7 ± 9,0	< 0,001
Деформация ногтей	30	30,9 ± 4,6	2	7,1 ± 4,8	< 0,001
Выпадение волос	60	61,9 ± 4,9	11	39,3 ± 9,2	< 0,05
Трещины на пальцах	41	42,3 ± 5,0	3	10,7 ± 5,8	< 0,001
Трещины в углах рта	27	27,8 ± 4,5	6	21,4 ± 7,7	> 0,05
Пикацизм	41	42,3 ± 5,0	6	21,4 ± 7,7	< 0,05
Пагофагия	33	34,0 ± 4,8	2	7,1 ± 4,8	< 0,001
Пристрастие к неприятным запахам	45	46,9 ± 5,0	7	25,0 ± 8,1	< 0,05
Стоматит	45	46,9 ± 5,0	7	25,0 ± 8,1	< 0,05
Глоссит	27	27,8 ± 4,5	7	25,0 ± 8,1	> 0,05

P — достоверность различий между обследуемыми группами

Результаты и их обсуждение

Обследование детей, больных ХГВ с сопутствующей анемией, позволило установить частоту встречаемости рефрактерных форм анемии в 77,6% случаев. Анализ клинического течения хронического гепатита показал, что на фоне РА заболевание протекало значительно тяжелее, пролонгировался период обострения заболевания в среднем на $3,7 \pm 0,1$ дня, о чем также свидетельствовало превалирование более выраженных форм заболевания (71,4%).

Наиболее характерными жалобами на фоне РА у больных ХГВ (табл. 1) явились головокружения и потемнения в глазах, усиливающиеся при ортостатических перемещениях (92,8% против 53,5% детей с нРА, $p < 0,001$).

Изучение симптомов, характерных для анемического процесса позволило выделить такие жалобы, как шум в ушах и сердцебиения, которые чаще предъявляли больные дети на фоне РА (57,1 и 69% против 32,1%, $p < 0,05$). При осмотре обращали на себя внимание такие проявления, как ломкость и акроцианоз ногтей (85,5 и 87,6% против 57,1 и 35,7%), деформация ногтевых пластин (30,9% против 7,1%), сухость и обильное выпадение волос (61,9% против 39,3%) трещины на «подушечках» пальцев (42,3% против 10,7% соответственно группам с РА и нРА, $p < 0,001-0,05$). Характерно чаще в I группе детей выявлялись аномальные изменения вкуса (pica chlorotica) в виде пикацизма — поедание глины, мела, земли, сырого теста (в 2 раза), пагофагии — поедание замороженных продуктов и льда (в 4,7 раза), патоосмии — пристрастия к неприятным запахам, как лака, краски, ацетона и др. (в 1,8 раза) и склонности к развитию стоматита (в 1,8 раза, $p < 0,05$). В тоже время, развитие глоссита встречалось практически с одинаковой частотой в обеих группах.

Среди клинических синдромов ХГВ у больных с РА достоверно ($p < 0,05-0,001$) чаще отмечались симптомы астеновегетативного в виде жалоб на слабость, быструю утомляемость, нарушение сна и головные боли (94,8%), геморрагического синдромов в виде носовых кровотечений и экхимозов (90,7%) и выраженная гепатоспленомегалия (63,9%) с быстрым прогрессированием заболевания (рис. 1). Также обращало внимание превалирование (на 32,2%) снижения массы тела среди детей с РА (69,0% про-

тив 32,1% больных группы контроля, $p < 0,05$). При этом выраженность отдельных внепеченочных признаков в виде пальмарной эритемы, капиллярной сети на щеках и сосудистых «звездочек» и венозных коллатералей проявлялась у большинства больных независимо от характера течения анемии (92,8—100%).

Полученные данные биохимического исследования свидетельствовали о более глубоких нарушениях функционального состояния печени у детей, больных ХГВ с рефрактерным течением анемии. Ведущими биохимическими показателями поражения печени являлись синдромы: цитолиза с развитием характерной длительной гиперферментемии (77,3%), мезенхимально-воспалительный (83,5%) и эндотоксемии (92,8%). Так, средние значения АлАТ достигали $2,87 \pm 0,10$ мкмоль/лс, что в 1,4 раза превышало аналогичный показатель детей, больных ХГВ с нРА ($1,99 \pm 0,12$ мкмоль/лс, $p < 0,001$) и в более чем 4,2 раза контрольные значения ($0,68 \pm 0,02$ мкмоль/лс, $p < 0,001$). Аналогичную картину наблюдали в отношении второго индикатора цитолиза — АсАТ, который составил $2,00 \pm 0,10$ мкмоль/лс, $1,00 \pm 0,09$ мкмоль/лс и $0,38 \pm 0,02$ мкмоль/лс соответственно у детей I, II и контрольной групп ($p < 0,001$). При этом важно отметить, что в большинстве случаев (76,2%) у детей с рефрактерным течением анемии выявлялась длительная гиперферментемия, сохранявшаяся на протяжении нескольких месяцев. О мезенхимально-воспалительных нарушениях при ХГВ на фоне РА у детей свидетельствовало повышение уровней тимоловой пробы и гаммаглобулина относительно контрольных значений в среднем в 4,0 раза и в 2,0 раза соответственно ($p < 0,001$). При этом уровень тимоловой пробы достигал $14,7 \pm 0,62$ ед. и гаммаглобулина — $32,8 \pm 0,68\%$. В группе детей с нРА указанные параметры находились достоверно ниже, чем у детей с РА, но все же значительно превышали контрольные параметры ($10,2 \pm 0,46$ ед. и $26,6 \pm 0,88\%$ против $3,6 \pm 0,20$ ед. и $15,7 \pm 0,47\%$ соответственно, $p < 0,05$). Значения среднемолекулярных пептидов значительно превышали аналогичный показатель контрольной группы (в более чем 10,3 раза, $p < 0,001$), уровень которого колебался от 0,66 до 3,45 мг/мл. При этом наибольшее повышение регистрировалось у детей с РА, что в среднем составило $2,88 \pm 0,12$ мг/мл, относительно меньше у больных с нРА — в среднем $2,49 \pm$

Таблица 2. Феррокинетиические маркеры у детей, больных ХГВ, в зависимости от вида течения анемии

Показатель	ХГВ, на фоне РА, n = 97	ХГВ, на фоне нРА, n = 28	Контроль	P_{1-2}
Гепсидин, ng/ml	$6,367 \pm 0,86^*$	$16,680 \pm 4,12^*$	$39,4 \pm 6,5$	$< 0,05$
Сыв. железо, мкмоль/л	$8,76 \pm 1,22^*$	$4,67 \pm 0,86^*$	$15,4 \pm 0,86$	$< 0,01$
Ферритин, ng/ml	$124,3 \pm 2,42^*$	$31,8 \pm 1,82^*$	$62,2 \pm 1,21$	$< 0,001$
Трансферин, mg/dl	$166,9 \pm 4,23^*$	$365,5 \pm 7,6^*$	$275,6 \pm 4,4$	$< 0,001$
sTfR, мкг/мл	$1,37 \pm 0,47$	$2,66 \pm 0,40^*$	$1,38 \pm 0,02$	$< 0,05$
КНТ	$0,867 \pm 0,19$	$2,256 \pm 0,16^*$	$0,769 \pm 0,10$	$< 0,001$

P — достоверность различий между исследуемыми группами; * — к контролю ($p < 0,05-0,001$)

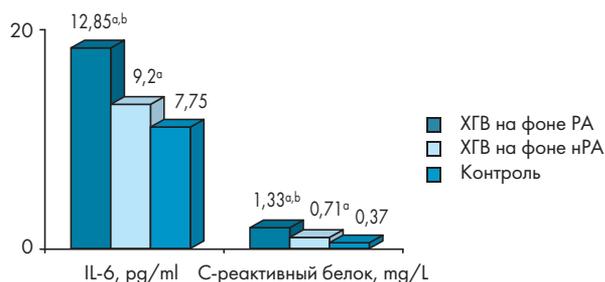


Рисунок 2. Маркеры системного воспаления у детей, больных ХГВ на фоне анемии (а — достоверность различий к контролю; б — между исследуемыми группами ($p < 0,05-0,01$))

$\pm 0,10$ мг/мл, при контроле — $0,24 \pm 0,02$ мг/мл ($p < 0,01$ между исследуемыми группами).

Сравнительный анализ феррокинетических маркеров выявил неоднозначность в параметрах, которые в целом зависели от формы анемии на фоне ХГВ (табл. 2).

Так, на фоне общего дефицита железа наиболее низкие его значения отмечались среди детей с нРА ($4,67 \pm 0,86$ мкмоль/л). При этом, у больных с РА уровень ФР в более чем 3,9 раза превышал аналогичный показатель у других обследуемых детей ($p < 0,001$). Уровень ТР у данной категории детей был снижен до $166,9 \pm 4,23$ мг/дл, тогда как в группе детей с нРА повышен до $365,5 \pm 7,6$ мг/дл (при контроле $275,6 \pm 4,4$ мг/дл, $p < 0,01$).

Одинаковая тенденция отмечалась в изменениях sTfR и КНТ. Если у детей с РА имели приближенные значения к контролю параметры и статистически не различались, то в группе детей с нерепаративной анемией эти значения значительно были повышены (sTfR — до $2,66 \pm 0,40$ мкг/мл и КНТ — до $2,256 \pm 0,16$). Показатели КНТ свидетельствовали о том, что дети, больные ХГВ с нРА имели «истинный» дефицит железа, в то время как больные с РА распределились неоднозначно. В целом, если средний уровень КНТ равнялся $0,867 \pm 0,19$, то при индивидуальном анализе в 61,9% случаев КНТ был < 1 (отсутствие дефицита железа), в 16,7% случаев — в пределах 1–2 (скрытый дефицит) и в 21,4% случаев > 2 (истинный дефицит железа). Учитывая сложившуюся ситуацию, можно заключить о необходимости определения КНТ у детей с РА для выяснения степени дефицита железа и соответственно назначения дифференцированного подхода к лечению этих больных ХГВ.

Что касается параметров гепсидина, то его уровень был снижен в обеих группах, независимо от характера течения анемии ($p < 0,001$). При этом наиболее низкие значения $6,367 \pm 0,86$ нг/мл (в контроле $39,4 \pm 6,5$ нг/мл) отмечались среди детей с РА. Если учесть, что гепсидин — протеин из 25 аминокислот — синтезируется в гепатоцитах под влиянием фермента метриптазы [7, 10], а также то, что большинство больных с РА были с выраженной активностью ХГВ, то можно именно этим объяснить низкое его содержание в крови. Из других лабораторных показателей у больных ХГВ с РА информативностью отличались показатели общего анализа крови (анизоцитоз (80,9%), пойкилоцитоз (73,8%) и снижение процента насыщения эритроцитов Hb ниже 0,7 (57,1%, $p < 0,05$).

Далее исследование маркеров системного воспаления у данной категории больных детей выявило при рефрактерной анемии высокие значения параметров (рис. 2). Так, из 97 представленных образцов сыворотки крови детей с РА средний уровень интерлейкина-6 соответствовал $12,85 \pm 0,50$ pg/ml, при общем колебании предельных значений от 9,2 pg/ml до 16,5 pg/ml, что было достоверно ($p < 0,05$) выше показателей у детей с нРА ($9,20 \pm 0,43$ pg/ml) и в контроле ($7,75 \pm 0,75$ pg/ml). Причем статистической разницы между последними не было установлено ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась в показателях С-реактивного белка. Так, при общих предельных колебаниях от 0,45 до 1,86 мг/л, у детей с РА средний уровень находился в границе $1,33 \pm 0,19$ мг/л, что было значительно выше относительно такового детей с нРА ($0,71 \pm 0,14$ мг/л, $p < 0,001$) и в контроле ($0,37 \pm 0,10$ мг/л, $p < 0,001$).

Заключение

Таким образом, можно заключить, что особого внимания заслуживает контингент детей, больных ХГВ, где частота встречаемости анемии воспаления может достигать 94,6% случаев [5, 6]. Согласно нашим данным, в половине случаев (52,5%) развивается рефрактерное течение анемии, что дает основание рассматривать эту нозологию как один из факторов прогрессирования хронической вирусной патологии печени у детей. При этом на фоне РА заболевание протекало значительно тяжелее, о чем свидетельствовало превалирование более выраженных форм заболевания (71,4%) со стойким преобладанием астеновегетативного (95,2%), геморрагического (91,6%) синдромов и выраженной гепатоспленомегалии (59,5%). Из симптомов, характерных для анемического процесса акцентировались такие, как головокружения, акроцианоз и деформация ногтей, трещины на пальцах и пагофагия.

Ведущими биохимическими показателями поражения печени являлись синдромы: цитолиза с характерной длительной гиперферментемией, мезенхимально-воспалительный и эндотоксемии.

В генезе развития анемии при ХГВ у детей рассматривались два патогенетических варианта течения. Первый характеризовался истинным дефицитом железа (КНТ > 2) с раскладкой феррокинетических маркеров, свойственных железодефицитной анемии — повышение трансферринового спектра на фоне сниженных значений сывороточного железа и ферритина; второй — перераспределительным дефицитом железа (КНТ < 1), характерным для гемосидерического состояния — повышение ферритина и снижение трансферринового показателя. При этом развитие второго варианта, характерного для рефрактерного течения анемии, по-видимому, необходимо рассматривать как пролонгированный стресс-фактор, ведущий к прогрессирующему и тяжелому течению ХГВ у детей.

Для РА характерен также высокий воспалительный индекс. На наш взгляд, с увеличением активности заболевания в результате целого каскада метаболических сдвигов вирусного генеза, как репликация вирусов в клетках РЭС, супрессия костномозгового кроветворения, явления гиперспленизма, кровотечения из варикозно расширенных вен, гемолиз эритроцитов и т. д. [1, 3], в конечном итоге проис-

ходит истощение компенсаторно-адаптационных возможностей организма с трансформацией на определенном этапе первого вышеуказанного механизма нарушения метаболизма железа во второй и развития рефрактерного течения анемии. Следовательно, выявление низкого гемоглобина, ЦП и эритропении не может служить основой для начала терапии препаратами железа. Для выявления дефицита железа «истинного», либо накопительного генеза, необходим дополнительный феррокинетический мониторинг с применением диагностических маркеров: ферритина, трансферина, sTfR и вычисления КНТ.

Таким образом, найденные изменения при анемии и при ХГВ отражали вирус-индуцированные патологические стресс-реакции, в ходе которых в результате различных метаболических сдвигов формируются повреждающие механизмы и, способствующие прогрессированию ХГВ. Принимая во внимание вышеизложенное, лечение рефрактерных форм анемий при ХГВ у детей остается трудной задачей, которая требует своего решения. Необоснованное назначение препаратов железа в лечении РА у детей, больных ХГВ не только не будет иметь эффекта, но и может принести вред больному в виде снижения антиоксидантной защиты, иммуносупрессии и т. п. [8]. Для определения оптимальных терапевтических режимов лечения РА при ХГВ у детей необходимы проспективные контролируемые исследования с учетом выявленных патогенетических схем развития анемии воспаления.

Литература:

1. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: Монография. — ГЕОТАР-медиа: Москва, 2012. — 640 с.
2. WHO/UNICEF/ UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. — Copenhagen, 2005. — P. 114.
3. Иноятова Ф.И. Хронические вирусные гепатиты у детей: Монография. — Ибн Сино: Ташкент, 1997. — 102 с.
4. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний // Анемия. — 2005. — № 4. — С. 4–10.
5. Железодефицитная анемия у детей с патологией органов пищеварения / Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Бабаян М.Л. и др. // РМЖ. — 2004. — № 3. — С. 12–20.
6. Özatlı D. Erythrocytes: Anemias in Chronic Liver Diseases // Hematology. — 2000. — № 5. — P. 69–76.
7. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 1. — С. 67–74.
8. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 / Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O. et al. // Br. J. Haematol. — 2007. — № 2. — P. 253–262.
9. Hcpidin in iron overload disorders / Papnicolaou G., Tzilianos M., Christakis J. et al. // Blood. — 2005. — V. 105. — P. 4103–4105.
10. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепсидин: основной регулятор и новый диагностический маркер // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1. — № 1. — С. 18–23.
11. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression / Babbitt J.L., Huang F., Wrighting D.M. et al. // Nat. Genet. — 2006. — № 5. — P. 531–539.

Уважаемые коллеги!
Для того, чтобы стать членом
Ассоциации педиатров-инфекционистов,
необходимо зарегистрироваться на сайте www.detinf.ru

Современное состояние проблемы герпесвирусной инфекции 6 типа у детей

М. В. ДЕМИДОВА, Л. В. КРАВЧЕНКО, М. А. ЛЕВКОВИЧ, А. А. АФОНИН

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Минздрава России, Ростов-на-Дону

В обзоре литературы представлены современные данные об инфекции, связанной с вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). ВГЧ-6 вызывает внезапную экзантему (розеолу) и лихорадку без сыпи, а также лихорадку новорожденных с судорожным синдромом, инфекционный мононуклеоз. В практической деятельности для диагностики ВГЧ-6 используются определение антител классов IgM и IgG или ПЦР.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), внезапная экзантема, лихорадка, инфекционный мононуклеоз, дети

Current State of Herpes Virus Type 6 in Children

M. V. Demidova, L. V. Kravchenko, M. A. Levkovich, A. A. Afonin

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Russia, Rostov-on-Don

The article presents a review of modern literature on infections associated with human herpes virus type 6 (HHV-6). HHV-6 causes exanthem subitum (roseola), and fever without a rash as well as infants' fever with convulsive disorder and infectious mononucleosis. To diagnose HHV-6 methods of detection of antibodies for the IgM and IgG or PCR are applied in practice.

Key words: human herpes virus type 6 (HHV-6), exanthem subitum (roseola), fever, infectious mononucleosis, children

Контактная информация: Демидова Марина Валерьевна — врач-педиатр отделения реабилитации детей ФГБУ РНИИАП Росздрава; 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; 8 (863) 232-24-76

УДК 616.9:578.825.11

Внутриутробная инфекция является одной из важнейших медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии [1]. У большинства детей, умерших в детском возрасте от различных причин, фоновым заболеванием была внутриутробная инфекция и связанное с ней иммунодефицитное состояние [2]. По данным разных авторов, ВУИ развивается у 27,4–36,6% детей, рожденных у матерей группы высокого инфекционного риска, а в структуре смертности новорожденных инфекционная патология занимает 1–3 места, обуславливая от 11 до 45% потерь [3]. Заболевания, вызываемые вирусами семейства HERPESVIRIDAE, принадлежат к числу социально значимых, что определяется не только широким распространением герпесвирусной инфекции, но и разнообразием ее клинических проявлений, вплоть до летальных форм. Проявления герпесвирусной инфекции носят циклический характер: вслед за фазой первичной инфекции наступают периоды латентной инфекции и реактивации. Длительность периодов латентности и выраженность клинических симптомов при реактивации инфекции зависят от возможностей иммунной системы организма контролировать активность репликации вируса. Кроме того, все герпесвирусы, в том числе и вирус герпеса 6 типа, имеют выраженное иммуносупрессивное действие, подавляют клеточные и гуморальные реакции иммунитета [4]. Среди факторов, непосредственно влияющих на исход инфицирования, были определены различные параметры врожденного иммунитета. Исследования, проведенные в этом направлении [5], подтвердили влияния ряда иммунных механизмов на чувствительность к герпетической инфекции: НКТ-клетки в коже, интраэпителиальные, Т-лимфоциты в слизистой, интерфероны 1 типа, нейтрофилы, комплемент, естественные антитела. Нарушение какого-либо из факторов ассоциируется с развитием при заражении неvirulentными вариантами вируса и развитием летальных форм заболевания при заражении вирусом дикого типа [6]. В последние годы в России и за рубежом формируется интерес к новым вирусам герпеса человека 6, 7 типа [7].

Серологические исследования HHV-6 показали повсеместность случаев HHV-6 инфекции, ее обнаруживали во всех странах, где проводили исследования [8–11]. Вирус герпеса 6 типа был впервые выделен и идентифицирован в 1986 году у больных с лимфопролиферативными заболеваниями и был назван В-лимфотропным вирусом. [9]. Еще позже, в 1988 году, впервые выделен из крови 4 больных внезапной экзантемой младенцев возбудитель заболевания — вирус герпеса 6 типа. Активно проводимые зарубежные исследования свидетельствуют о широкой распространенности этой инфекции среди детей и значительной ее роли в патогенезе тяжелых клинических состояний. В нашей стране эпидемиология и клиническая картина герпеса 6 типа изучена не достаточно [10].

Публикации последних лет [4] свидетельствуют о том, что этиологическим фактором лихорадки новорожденного с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза, энцефалита является герпесвирус 6 типа. В настоящее время выделяют два варианта: ВГ-6А и ВГ-6В, которые различаются по эпидемиологии, свойствам роста, последовательности нуклеотидов. У большинства здоровых взрослых и детей выявляется ВГ-6В [9]. Считается доказанным участие ВГЧ-6В в развитии не связанного с ВЭБ инфекционного мононуклеоза (мононуклеозоподобный синдром), лихорадочных заболеваний с генерализованной лимфаденопатией, внезапной экзантемы [13, 14]. Доказано значение ВГ-6 в развитии лимфопролиферативных поражений с моноклональной пролиферацией В-клеток. Выявлена причастность ВГЧ-6 к развитию острых гепатитов у взрослых и детей, в том числе и злокачественных форм заболевания с фульминантным течением и гибелью ребенка через неделю после появления первых симптомов.

In vitro наиболее активную репликацию вирусов наблюдают в Т-клетках. Вирус герпеса 6 селективно тропен к CD4-Т клеткам, но так же способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3, CD5, CD7 и CD8 [12]. Так же он может размножаться в моноцитах, макрофагах, естественных киллерах, астроцитах, мегакариоцитах, эмбриональных

глиальных клетках, а так же В-лимфоцитах, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр [10, 12]. In vivo ВГ 6 типа выделяют из многих органов и тканей (лимфатические узлы, эпителий канальцев почек, слюнные железы, мононуклеары периферической крови, а так же клетки ЦНС) [10].

В большинстве стран пик заболеваемости герпесом 6 типа приходится на возраст от 6 до 18 месяцев, со средним показателем примерно 9 месяцев [11]. В индустриально развитых странах частота носительства антител к ВГ-6 варьирует от 72 до 95% [9]. Известно, что герпетические инфекции занимают лидирующее положение среди оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных (индекс инфицированности составляет 966,2 на 1000 ВИЧ-инфицированных), причем среди ВИЧ-инфицированных, заразившихся при половом контакте, серопозитивность по ВГ-6 инфекции составляет 90,6%. Поскольку ВГ-6 широко распространен среди практически здоровых людей, а также из-за того, что недостаточно пациентов, у которых можно с уверенностью констатировать моноинфекцию ВГ-6, выявить особенности, а также характерные клинические проявления этой инфекции достаточно трудно. Предполагается, что ВГ-6 может играть определенную роль в этиологии развития рака, хронических заболеваний ЦНС, рассеянного склероза, синдрома хронической усталости. Однако в настоящее время значение ВГЧ-6 в патогенезе указанных заболеваний как этиологического фактора установлено не окончательно [7].

При исследовании сывороток крови людей различных возрастов учеными медицинского факультета Корнельского университета (США) удалось установить, что наиболее часто антитела к ВГЧ-6 выявляются у детей от 1 до 4 лет (до 100% положительных проб). С возрастом частота выявления антител к этому вирусу снижается, у лиц старше 40 лет антитела к ВГЧ-6 встречаются в 60% случаев. Английские ученые установили четкую корреляцию между возрастом детей и частотой сероконверсии: антитела к ВГЧ-6 обнаруживались у всех детей до 1 месяца, к 4–5 месяцам антитела выявляются только у 60% детей. Вероятно, высокая серопозитивность у детей первых трех месяцев жизни обусловлена материнскими антителами, попадающими в организм ребенка в период внутриутробного развития через плаценту. Как правило, начиная с 4–5 месячного возраста и в первые годы жизни, происходит инфицирование ВГЧ-6, однако известны случаи инфицирования и двухнедельных детей. С возрастом напряженность пассивного иммунитета к ВГЧ-6 у детей быстро снижается. По данным литературы, уже к 11 месяцам чувствительность детей к заражению ВГЧ-6 существенно увеличивается, а в 13–15 месячном возрасте у них отмечается нарастание титров собственных антител к вирусу. Конгенитальное и перинатальное инфицирование плода встречается редко, и клинические проявления заболевания в период беременности, как правило, отсутствуют [7].

Клиническая картина инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа у новорожденных и детей младшего возраста

В последние годы в отдельных работах высказывается предположение, что ВГЧ-6 является этиологическим агентом молниеносной экзантемы детей, лихорадки новорожденных с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза [7]. Основными клиническими формами первич-

ной инфекции являются внезапная экзантема (розеола) и лихорадка без сыпи.

Клиническая картина розеолы описана рядом авторов еще в начале XX века. Типичная клиника розеолы проявляется высокой лихорадкой в течение 3–5 дней (в среднем 3,8), после снижения которой на теле ребенка появляется обильная пятнисто-папулезная сыпь. Во время лихорадки обычно не отмечается никаких катаральных явлений, не считая гиперемии зева. В некоторых случаях возможны умеренные диарея и рвота, отечность век, красные папулы или афты на передней стенке глотки (пятна Нагаяма), кашель, увеличение шейных, затылочных лимфатических узлов, катаральный средний отит. Самочувствие мало страдает. Сыпь исчезает в течение 2 суток, не оставляя пигментации и шелушения. В редких случаях сыпь продолжается всего несколько часов [9].

Первичная ВГ-6 инфекция часто начинается с фебрильных судорог. Примерно треть всех фебрильных судорог у детей связано с ВГ-6-инфекцией [15]. Судороги при ВГ-6 инфекции отличаются более тяжелым течением, могут быть фокальными, продолжительными, повторными и являются факторами риска для последующего развития эпилепсии. Риск развития фебрильных судорог при первичной ВГ-6-инфекции составляет от 29 до 36% в зависимости от возраста.

Острая лихорадочная форма (лихорадка без сыпи) — одна из форм первичной ВГ-6-инфекции. Также ВГ-6-инфекция может протекать и без повышения температуры, вызывая раздражительность, насморк, жидкий стул [9].

Среди других проявлений первичной ВГ-6-инфекции следует отметить менингоэнцефалиты различной степени тяжести, клинически схожие с герпетическими, фульминантные гепатиты, синдром мононуклеоза, пневмонию, миокардит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и другие заболевания. Поскольку ВГ-6 часто активизируется на фоне различных острых заболеваний, не всегда можно решить, является ли его активизация этиологически значимой [9].

Современный подход к диагностике инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа у новорожденных и детей первых месяцев жизни

В детских инфекционных стационарах России лабораторной диагностике ВГЧ-6 инфекции в настоящее время не уделяется должного внимания. В отечественных руководствах по медицине нет необходимой современной информации по ВГЧ-6 инфекции. Не утверждены стандарты лабораторного обследования на ВГЧ-6 инфекцию. Как правило, пациенты с ВГЧ-6 инфекцией проходят под диагнозом ОРВИ с аллергической сыпью [16]. Между тем, американскими исследователями показано, что до 10% случаев госпитализации детей младшего возраста с лихорадкой связано с ВГЧ-6 типа [15]. На сегодняшний день используемые в клинической практике диагностические методы неоднозначны, особенно в применении к новорожденным детям [17]. «Золотым стандартом» остается классический культуральный метод выделения вирусных возбудителей, что требует развития цитопатического действия вируса на культуре клеток после внесения исследуемых образцов. В настоящее время в зарубежных странах широкое распространение получила модификация культурального метода, так называемый «shall vial» или быстрый культуральный метод (БКМ), позволяющий выявить инфекционно активный вирус. В последние годы БКМ используется

в нескольких лабораториях в нашей стране. Этот метод обладает как высокой специфичностью, так и высокой прогностической значимостью [18].

В настоящее время для выявления ВГЧ-6 типа применяются серодиагностику (определение антител классов IgM и IgG) или ПЦР. Остальные методы (культуральный, иммуногистохимический, моноклональные антитела и др.) используются в основном в научных целях и не находят широкого применения в клинической практике. ПЦР-диагностика дает возможность выявить антиген ВГЧ-6 в сыворотке крови, что служит основанием для постановки диагноза активной ВГЧ-6 инфекции. Однако это не позволяет решить вопрос, является ли данная инфекция первичной или это активация дремлющего вируса. К недостатком метода также относится высокая его стоимость, необходимость соответствующего оборудования. Кроме того, после перенесенной первичной ВГЧ-6 инфекции вирус может выявляться в крови еще несколько месяцев, что может вводить в заблуждение.

Определение антител класса IgM позволяет установить диагноз текущей первичной ВГЧ-6 инфекции (при реактивации ВГЧ-6 инфекции антитела этого класса не образуются). IgM-антитела появляются в крови на 4–7 сутки от начала болезни и сохраняются в течение нескольких месяцев. Однако, по данным мировой литературы, до 5% являются постоянно IgM-позитивными к ВГЧ-6 [19].

IgG-антитела появляются в крови на 7–10 сутки болезни и сохраняются в течение всей жизни, поэтому однократное обследование на IgG-антитела позволяет лишь сделать вывод о том, встречался или нет пациент с ВГЧ-6 инфекцией. Для постановки диагноза необходимо обследование в динамике. Кроме того, можно отслеживать реактивацию ВГЧ-6 инфекции и контролировать эффективность терапии [20].

Характерным, но не специфическим, является снижение общего количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в течение первых нескольких дней болезни, достигая нижней точки на 4 день [11]. Первичная HHV-6-инфекция у иммунокомпетентных лиц диагностируется на основании корреляции наличия и нарастания титров вирусспецифических IgG и IgM с динамикой развития клинических проявлений заболевания. Серологическое исследование должно дополняться выделением вируса и/или обнаружением генома. При иммунных нарушениях и реактивации HHV-6-инфекции число таких геномнесущих клеток возрастает до 50–70, а обнаружение геномнесущих клеток в пределах 200–7500 свидетельствуют о патогенетической связи реактивированной HHV-6-инфекции с заболеванием [4].

В последние годы исследователи уделяют пристальное внимание изучению системы цитокинов при вирусных инфекциях у новорожденных детей [21]. Действие цитокинов, продуцируемых макрофагами в течение раннего индуцибельного ответа, определяет противoinфекционную защиту на первых этапах развития инфекционного процесса [22]. Причины нарушения цитокин-опосредованных механизмов, приводящих к развитию хронического течения заболевания остаются недостаточно изученными [23]. В последние годы новым и перспективным направлением является поиск маркеров восприимчивости к вирусной персистенции среди аллелей генов цитокинов. Аллельный полиморфизм генов цитокинов оказывает влияние на уровень экспрессии гена и количество продукции соответствующего белка [24]. Один из важнейших механизмов, по-

средством которого иммунокомпетентные клетки участвуют в защите от инфекции, вызванной вирусом герпеса, связан с продукцией интерферона γ (IFN γ), который обеспечивает первую линию защиты организма от вирусов [25]. Максимальный уровень продукции IFN ассоциирован с гомозиготным по аллелю А генотипом полиморфизма +874А/Т гена IFN γ . У носителей гомозиготного генотипа ТТ был обнаружен наиболее низкий уровень продукции IFN [26].

Современные подходы к терапии герпесвирусной инфекции

Лечение первичной ВГ-6 и ВГ-7-инфекции в подавляющем большинстве случаев не требуется. Показаниями для назначения лечения является развитие осложнений, например таких как менингоэнцефалит. *In vitro* ацикловир имеет крайне низкую активность против ВГ-6. Препаратами выбора являются фоскарнет (действует на оба варианта ВГ-6 и ВГ-7) и ганцикловир (преимущественно на ВГ-6В) [27]. Оба препарата разрешены для применения у детей с возраста 12 лет. Тем не менее в западных странах ганцикловир широко используется у детей в случаях осложненной инфекции [16]. Несмотря на то, что препараты ацикловир и ганцикловир были опробованы на нескольких пациентах с ослабленным иммунитетом, их клиническая эффективность осталась неясна. По данным ряда авторов, у иммунокомпетентных детей с инфекцией герпеса 6 типа тяжелого течения (энцефалит) был применен ганцикловир парентерально, но четких данных, свидетельствующих за положительный результат применения ганцикловира полученно не было [28]. Так же имеются данные об эффективности препарата фоскарнет в отношении герпеса 6 типа А и В, а ганцикловира — только в отношении HHV 6В [29, 30]. В настоящее время никаких конкретных препаратов для лечения заболевания не рекомендуется, поэтому используются лишь симптоматические средства [11]. В настоящее время имеются работы украинских исследователей по применению препарата протезлазида для лечения герпетической инфекции 6 типа.

При хронических, персистентных вирусных инфекциях, как доказано многочисленными исследованиями, невозможно добиться эффективных результатов лечения без использования в комплексной терапии иммуномоделирующих препаратов. Это обусловлено существенными нарушениями иммунного статуса у этой категории больных. Интерфероны — полифункциональные белки, обладают иммуномодулирующим, противовирусным, антибактериальным действием, они также усиливают цитотоксичность, активируют макрофаги, участвуют в межклеточных взаимодействиях и процессах созревания иммунокомпетентных клеток. Наиболее изученным и разрешенным для применения у беременных и новорожденных, в том числе недоношенных детей, является Виферон, представляющий собой комплексный препарат рекомбинантного интерферона альфа с антиоксидантным комплексом — токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой [7].

Накопленный опыт применения ронколейкина при лечении различных клинических форм герпесвирусной инфекции демонстрирует высокую эффективность препарата. При проведении комплексной терапии ронколейкин сочетается с различными противогерпетическими средствами, в частности: с синтетическими аналогами нуклеотидов (ацикловир и др.), с противовирусными иммуноотропными препаратами (интерфероны, аллокин-альфа, панавир, глициризиновая кислота), с естественными нуклеотидными препа-

ратами (деринат, ферровир). Все используемые в настоящее время иммунные препараты с противовирусной активностью действуют на систему врожденного иммунитета, индуцируя продукцию интерферона-альфа и усиливая активность НК-клеток, и не имеют непосредственного действия на систему адаптивного иммунитета. Наблюдаемый в ряде случаев после лечения прирост CD8 лимфоцитов является следствием снижения депрессии, обусловленной герпетической инфекцией 6 типа, а не самостоятельного действия препарата. В отличие от них ронколейкин действует на оба звена иммунной системы. Кроме того, стандартная противовирусная терапия рекомендована при обострении герпесвирусной инфекции, т. е. при активной репликации вируса. Ронколейкин способствует коррекции иммунных дисфункций дополнительно и в фазу латентной инфекции, что делает проводимую терапию более комплексной и повышает ее эффективность. Таким образом, использование рекомбинантного интерлейкина-2 может быть показано на различных стадиях герпетической инфекции. На ранних стадиях инфекции этот цитокин активирует защитную реакцию врожденного иммунитета — дендритных клеток и НК-клеток, на поздних стадиях он способствует накоплению вирусспецифических цитотоксических клеток. Более того, его эффект значим и для поддержания стадии латентности, поскольку ИЛ-2 уменьшает дефицит цитотоксических лимфоцитов и восстанавливает эффективность противовирусного контроля [31]. Перечисленные факты подтверждают обоснованность применения рекомбинантного интерлейкина-2 при герпесвирусной инфекции как в острый период, так и на стадии латентности [32].

Таким образом, представленные данные подтверждают актуальность изучения проблемы инфекции, вызываемой вирусом герпеса человека 6 типа, и показывают необходимость дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения герпесвирусных инфекций.

Литература:

- Damato T.J., Winnen C.W., 2002; Lanari M. et al., 2003; Holler L.M., 2005; Remington J.S., 2004.
- Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Педиатрия. — № 4, 2004. — С. 7—11.
- Агаронян Н.Г., Орджоникидзе Н.В. Анализ акушерских и перинатальных исходов при внутриутробной инфекции // Мат. 1-го Международного семинара «Инфекции в акушерстве и перинатологии». — Москва, апрель 2007 г. — С. 20—21.
- Белова Е.Г., Кускова Т.К. Герпесвирусы 6, 7, 8-го типов // Лечащий врач. — № 2. — 2006.
- Halford W.P., Balliet J.W. and Gebhardt B.M. Re-evaluating natural resistance to Herpes simplex virus type 1 // J. Virol. — 2004. — V. 78. — № 18. — P. 10086—10095.
- Rouse B.T., Gierynska M. Immunity to Herpes simplex virus: a hypothesis // HERPES. — 2001. — V. 8. — Suppl. 1. — P. 2A—5A.
- Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др.: «Методические рекомендации № 41». — М., 2007.
- Крамарев С.А., Выговская О.В., Евтушенко В.В. и др. // Здоровье Украины. — № 19/1, 2006 г., Киев.
- М.А. Никольский // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 4. — С. 52—55.
- Мюкке Н.А., Сенцова Т.Б., Таточенко В.К. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — 5(5). — С. 104—105.
- Ермилова Н. // Педиатрия. — Т. 89. — № 5.
- Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьова Л.К. и др. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. — С-Пб, 2004. — 168 с.
- Leach Ch.T. Human herpesvirus-6 and 7-infection in children: agent of roseola and other syndromes // Current Opinion in Pediatrics. — 2000. — 12 : 269—274.
- Artsimovich N.G. Theses of Simposium with International Participation Current Problems of Clinical and Experimental Psychoneuroimmunology. — Tomsk, Russia, 1992. — Vol. 1. — P. 80—82.
- Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation // N. Engl. J. Med. — 1994. — 331 : 432—438.
- Никольский М.А. Инфекция, вызванная ВГЧ-6, у детей: современное состояние проблемы // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. — № 2. — 2008. — С. 93—98.
- Володин Н.Н. Национальное руководство «Неонатология». — М., 2008 г.
- Быстрый культуральный метод диагностики герпесвирусной инфекции: Методические рекомендации № 02.03-80. — Москва, 2008 г.
- Suga S., Yoshikawa T., Asano Y. et al // Microbiol. And Immunol. — 1992. — V. 36. — P. 495.
- Никольский М.А., Мессораш В.Г., Минченко С.И. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — № 4, 2008. — С. 22—24.
- Особенности функционального состояния системы интерферона у матери и их доношенных новорожденных детей с внутриутробной вирусной инфекцией / Л.И. Королева, И.И. Евсюкова, А.М. Савичева и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2005. — № 4. — С. 54—57.
- Хаитов Р.М. Физиологические особенности активации и торможения функций клеток иммунной системы. Рецепторные структуры и внутриклеточные сигнальные пути макрофагов и естественных клеток-киллеров / Р.М. Хаитов, В.М. Манько // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2006. — Т. 92. № 6. — С. 662—676.
- Балаболкин И.И. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями / И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, В.А. Булгакова и др. // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 21—25.
- Карпова А.В. Сочетанный анализ аллельного полиморфизма генов цитокинов TFN-α, IL-4, IL-5, HLA — DRB-1, — DQA1, DQB1 при различных вариантах клинического течения атопического дерматита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2009. — 21 с.
- Иммунологические аспекты патогенеза рецидивирующего генитального герпеса / Ю.К. Скрипкин и др. // Герпес. — 2008. — № 1. — С. 4—6.
- М.А. Степанюк, Т.С. Маркова. Роль аллельного полиморфизма гена интерферона — гамма в патоморфозе герпетической инфекции / Сборника статей по материалам «Международной 69-й научной итоговой студенческой конференция, посвященной 200-летию со дня рождения Н. И. Пирогова». — Томск, 2010 год.
- Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persists and reactivation in healthy children / Caserta M.T., McDermott M.P., Dewhurst S. et al. // J. Pediatr. — 2004. — 145 : 478—484.
- Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children / Crawford J. R., Kadom N., Santi M. R. et al. // J Child Neurol. — 2007. — 22 (11) : 1260.
- Williams M.V. HHV-6: response to antiviral agents. In: Human herpesvirus-6: epidemiology, molecular biology, and clinical pathology / Ablashi D.V., Krueger R.F., Salahuddin S.Z. (Eds). — Elsevier Biomedical Press, Amsterdam. — P. 317.
- Manichanh C., Olivier-Aubron C., Lagarde J.P. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir in vitro and in vivo // J Gen Virol. — 2001. — 82 (Pt 11) : 2767.
- Weiss A. Section on lymphocyte activation / A. Weiss, J.C. Cambier // Current Opinion in Immunology. — 2004. — V. 13. — P. 285—387.
- Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова. — С.-Петербург, 2007.

Анаферон — препарат выбора в педиатрической практике

О. В. ШАМШЕВА, Е. В. НОВОСАД

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Анаферон — противовирусное средство с иммуномодулирующей активностью, многолетний опыт применения которого доказал эффективность и безопасность препарата в лечении и профилактики широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний у детей. Ключевыми механизмами действия анаферона является избирательная индукция эндогенных интерферонов I и II типов, а также аллостерическая модуляция рецептора интерферона-гамма. Высокая безопасность препарата, возможность его применения у детей с 1-го месяца жизни, отсутствие привыкания делают Анаферон препаратом выбора в лечении и профилактике инфекционных заболеваний различной этиологии.

Ключевые слова: Анаферон, индуктор интерферона, лечение и профилактика ОРЗ, дети

Anaferon — the Drug of Choice in the Pediatric Population

O. V. Shamsheva, E. V. Novosad

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

Anaferon — antiviral drug with immunomodulating activity. Longstanding experience proved its efficacy and safety in the treatment and prophylaxis of a wide spectrum of viral and bacterial infections in children. The key mechanisms of anaferon action are selective induction of interferons I and II types production and allosteric modulation of interferon-gamma receptor. Excellent safety profile, possibility of its combination with other medicines, absence of self-tapering have made it a drug of choice for the treatment and prophylaxis of various infections of different aetiology.

Key words: Anaferon, interferon inducer, treatment and prevention of ARD, children

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д. м. н., проф., зав. каф. инфекционных болезней у детей № 2 РНИМУ; Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; ch-infection@mail.ru

УДК 616.921.5:615.281.8

Острые респираторные и кишечные инфекции по показателям заболеваемости занимают ведущее место во всем мире. Наиболее часто ОРЗ болеют дети, посещающие организованные коллективы, что напрямую связано с увеличением числа контактов. В 2012 году в стране переболело острыми инфекциями верхних дыхательных путей в общей сложности 28 млн 423 тыс. 135 человек, из которых 67% — дети до 14 лет. Показатель заболеваемости составил 19 896,3, а у детей до 14 лет — 87 391,6 на 100 тысяч. В структуре ОРЗ преобладают острые респираторные вирусные инфекции, на долю которых приходится 90—95%; 5—10% составляют бактериальные и другие ОРЗ, вызванные стафилококками, реже стрептококками, маракселлой катаралис, гемофилюс инфлюэнцией, микоплазмой, грибами и др.

Заболеваемость ОКИ также не обнаруживает тенденции к снижению. Если в 2002 году в стране было зарегистрировано 635 514, то в 2012 г. — 808 585 больных ОКИ. В структуре заболевших дети составляют более 60%, среди них большинство — в возрасте до 3 лет. Как показывает скрининговое обследование, около 60% всех диарейных заболеваний также вызываются вирусами, при этом «львиную» долю составляют ротавирусы (80%), 15% — астро-, калици- и аденовирусы, 5% — ассоциации вирусов. Около 12% ОКИ вызываются бактериями и 28% остаются нерасшифрованными.

Тотальная распространенность ОРВИ связана с наличием чрезвычайного множества респираторных патогенов, формированием типоспецифического постинфекционного иммунитета и легкостью передачи возбудителей, а также с отсутствием специфической профилактики для большинст-

ва инфекционных агентов. При естественном пути заражения возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и, как правило, сразу оказывается в тропном органе или тропном субстрате. Тем не менее, сформированный в процессе эволюции преимущественный тропизм к тому или иному участку респираторного тракта дает возможность выделить характерные признаки, что упрощает дифференциальную диагностику заболевания и позволяет своевременно начать лечение этиотропными средствами. Так, например, при гриппе воспалительный процесс возникает преимущественно в эпителии трахеи и крупных бронхов, при респираторно-синцитиальной инфекции — эпителии бронхиол, риновирусной инфекции — эпителии полости носа и придаточных пазух носа и т. д. Таким образом, топическая диагностика занимает центральное место в системе клинических ориентиров в ОРВИ, да и не только их. В принципе выявление патогномичного для данной инфекции симптома является центральным звеном в диагностике заболевания [1]. Так, например, особенностью клинической картины всех калицивирусных инфекций является наличие симптомокомплекса поражения верхних отделов ЖКТ в виде тошноты, рвоты и боли в животе, в то время как при шигеллезе характерен колитический синдром, что связано с тропностью шигелл к слизистой оболочке толстого кишечника.

Представление о тропности поражения (т. е. инициации инфекционного процесса лишь в случае нахождения, узнавания и связывания возбудителя со специфическим родственным рецептором в тропном органе) позволили «выйти» на главный принцип лечения инфекционного больного — этиотропный. В настоящее время созданы программы лече-

ния на основании использования этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Многочисленными исследованиями показано, что у больных ОРВИ своевременное назначение противовирусных средств приводит к сокращению клинических проявлений в 1,5–2 раза по сравнению со стандартной терапией.

Перспективным направлением современной терапии подобных инфекций у детей является использование иммуноотропных препаратов, в частности, индукторов эндогенного интерферона. Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом. В настоящее время существует несколько типов индукторов интерферона. Данные препараты различаются своей способностью к влиянию на спонтанную и индуцированную продукцию интерферонов. Наиболее физиологично действие препаратов с избирательным влиянием на продукцию интерферонов. При их применении синтез эндогенного интерферона (ИФН) сбалансирован, контролируется организмом, что предотвращает ряд побочных эффектов, характерных для экзогенно вводимых интерферонов. Однократное введение классических индукторов приводит к длительной, а в некоторых случаях неоправданно продолжительной циркуляции эндогенного интерферона (до 120 часов и более) [2].

К индукторам эндогенных интерферонов -альфа и -гамма, широко используемых в комплексной терапии вирусно-бактериальных инфекций у детей, относится отечественный препарат «Анаферон детский». Анаферон детский содержит антитела к ИФН-гамма, аффинно очищенные в релиз-активной форме*. Релиз-активные (Р-А) антитела к ИФН-гамма оказывают специфическое модифицирующее действие на антиген, к которому они выработаны, вызывая конформационные (пространственные) изменения в молекуле ИФН-гамма [3]. Кроме того, выявлено, что Р-А антитела к ИФН-гамма усиливают взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором (количество ИФН-гамма связавшегося с рецептором) и изменяют аффинность взаимодействия ИФН-гамма с антителами к ИФН-гамма [4, 5].

В серии доклинических исследований показано, что при профилактическом и/или лечебном пероральном введении Р-А антитела к ИФН-гамма обладает противовирусным действием по отношению к РНК- и ДНК-содержащим вирусам и иммуноотропной активностью. Противовирусное и иммуноотропное действие реализуется за счет влияния на функциональную активность естественных факторов иммунной защиты (клеточный, гуморальный иммунный ответ, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов). Широкий спектр иммуноотропных эффектов препарата связан с вовлечением в реализацию фармакологической активности системы интерферонов, в частности, ИФН-гамма —

индукция которого является ключевым механизмом его действия [4–8].

Являясь индуктором интерферонов, Анаферон детский способствует выработке эндогенных интерферонов. Однако, в отличие от классических индукторов, Анаферон детский оказывает избирательное влияние на продукцию эндогенных ИФН -альфа и -гамма в зависимости от присутствия вируса в организме. Избирательность действия Анаферона проявляется тем, что в острый период вирусной инфекции он повышает все виды продукции интерферонов (спонтанная и стимулированная/ индуцированная продукция), что приводит к повышению сывороточной концентрации ИФН-альфа и -гамма до уровня, достаточного для борьбы с инфекцией. По мере элиминации вируса и в периоде реконвалесценции прямое стимулирующее влияние Анаферона детского на интерфероногенез перестает проявляться. Это приводит к тому, что уже к моменту окончания приема препарата (лечебная схема предусматривает прием препарата в течение 5–7 дней) отмечается снижение содержания интерферонов в сыворотке до нормального уровня без развития состояния гипореактивности. В этот период действие Анаферона детского проявляется более высокими (по сравнению с плацебо) уровнями индуцированной продукции ИФН -альфа и -гамма, отражающими функциональные возможности системы ИФН в случае развития повторной инфекции. Аналогичное влияние Анаферон детский оказывает при профилактическом применении [3]. Таким образом, в зависимости от того, имеется ли контакт с вирусами, Анаферон детский действует по-разному. Во время инфекции препарат активно стимулирует продукцию интерферонов, увеличивает экспрессию и связывающую способность рецепторов ИФН-гамма. Вне контакта с вирусами препарат повышает функциональные резервы системы интерферонов и поддерживает организм ребенка в состоянии высокой готовности к защите от вирусов. Следует отметить, что способность влиять на рецепцию ИФН-гамма также отличает Анаферон детский от других индукторов. Оптимизация лиганд-рецепторных взаимодействий молекул ИФН-гамма с его рецептором может лежать в основе физиологического характера действия Анаферона детского. В условиях более полного взаимодействия молекул ИФН с рецепторами быстрее реализуются регуляторные эффекты ИФН-гамма. Это, с одной стороны, приводит к более быстрому включению иммунного ответа, а с другой стороны по каналам обратной связи быстрее прекращается стимуляция системы ИФН [9, 10].

Именно описанные свойства Анаферона детского позволяют применять его повторными лечебными и профилактическими курсами без излишней стимуляции ИФН, а, следовательно, без риска развития истощения иммунной системы и развития стадии гипореактивности, что возможно при использовании других индукторов ИФН. Этим же обусловлена и возможность применения Анаферона детского у пациентов из групп риска, иммунная система которых нуждается в более сбалансированном влиянии [9]. Кроме того, подробно изучен интерфероновый статус у детей раннего возраста [41].

Все вышесказанное свидетельствует о широких терапевтических возможностях Анаферона детского, и с учетом

* в процессе производства данного препарата используется технологическая обработка исходного вещества, которая приводит к высвобождению особой физико-химической, биологической и фармакологической активности, названной релиз-активностью, форму, содержащую приготовленный таким образом компонент, называют релиз-активной формой [3]

того, что препарат разрешен к применению у детей в возрасте от 1 месяца и старше, делает его препаратом выбора в педиатрической практике, как в России, так и в странах ближнего зарубежья [26, 40, 43–45].

В настоящее время проведено довольно внушительное число исследований, подтверждающих эффективность и безопасность Анаферона детского в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей [11, 12]. Эксперты отмечают, что большинство исследований являлись сравнительными, рандомизированными и носили проспективный характер. Значительная часть работ предусматривала применение плацебо-контроля и различных методов маскирования (простое и двойное ослепление) [5, 13, 27, 31, 41].

На XX национальном конгрессе «Человек и лекарство» профессором Е. Г. Кондюриной было отмечено, что 10-летний клинический опыт применения Анаферона детского включал в себя проведение исследований в 50-ти научных центрах более чем в 40-ка городах России, а количество пациентов-участников приблизилось к 6000. Данные этих исследований приняты и доложены в рамках международных медицинских конгрессов ESPID и ECCMID в 2009–2013 гг. [46–56].

Наиболее широко Анаферон детский применяется для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Это обуславливает и преобладание исследований, посвященных данной теме. В доступных источниках литературы можно найти сведения о 27 сравнительных исследованиях, посвященных использованию Анаферона при данной патологии у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет [13]. Так, по данным двухцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, профилактическое применение Анаферона детского в группе общей численностью более 200 человек позволило уменьшить среднее число эпизодов ОРВИ в 2,3 раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) и сократить в 1,7–2 раза частоту бактериальных осложнений [13, 14].

Лечебное действие Анаферона детского в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования с плацебо-контролем и двойным ослеплением, проявилось в сокращении продолжительности основных симптомов гриппа на 24–43 часа. Так, продолжительность гипертермии составила $54 \pm 3,1$ часа против $88,1 \pm 2,9$ часа в группе плацебо ($p < 0,05$), продолжительность катаральных симптомов — $91,6 \pm 5,7$ и $134,4 \pm 9,1$ часа (основная и плацебо- группы соответственно), $p < 0,05$. Согласно данным ИФА и культурального метода, использованных для установления этиологии респираторных инфекций, Анаферон детский оказался эффективным в терапии ОРВИ, вызванных вирусами гриппа (А, В), парагриппа, RS-вируса, а также в случае микст инфекции (комбинация вируса гриппа А и аденовирусов, вируса парагриппа и др.) [15–17].

Следует отметить, что Анаферон детский широко применяется для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей из групп риска по развитию ОРВИ и осложнений. К данным группам можно отнести детей с наличием вторичных иммунодефицитных состояний, а так же детей с сопутствующей патологией, ограничивающей возможность применения фармакотерапевтических способов профилактики ОРВИ [11]. Так, исследования профессора Перовшико-

вой Н.К. (Кемерово) показали целесообразность включения Анаферона детского в программу ведения часто болеющих детей с патологией лимфоузлов [20]. Доказано, что использование профилактических курсов Анаферона детского в 2,5 раза снижает заболеваемость ОРВИ у данной категории детей. При этом профилактическое действие после завершения 3-месячной реабилитационно-профилактической программы сохраняется еще в течение 1,5–2 месяцев (общий период наблюдения — 5 месяцев). Кроме клинических эффектов у часто болеющих детей, получающих Анаферон детский, отмечалась элиминация микроорганизмов со слизистой оболочки носоглотки. При этом выявляемость золотистого стафилококка снижалась в 1,5 раза, а положительные мазки на гемолитический стрептококк выявлялись в 6 раз реже, чем в контрольной группе. В назоцитограммах детей, получивших курс Анаферона детского, отмечалось достоверное повышение количества цилиндрического эпителия, уменьшение сенсбилизации слизистой оболочки носоглотки, снижение индекса адсорбции плоского эпителия, что косвенно подтверждало уменьшение содержания микроорганизмов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. При применении Анаферона детского регистрировалось достоверное повышение активности лизоцима, увеличение уровня IgA и sIgA в носовом секрете [18–20].

В настоящее время накоплен большой опыт применения Анаферона детского как противовирусного препарата и индуктора интерферонов, прежде всего, ИФН-гамма, у детей, страдающих atopическими заболеваниями. Рандомизированные сравнительные и плацебо-контролируемые исследования были проведены на базах Центра здоровья детей и подростков (Москва), СибГМУ (Томск), НГМУ (Новосибирск), ЧелГМА (Челябинск), а также в Днепропетровске [21–26]. Профилактический прием Анаферона детского в 2–2,5 раза уменьшил долю детей, перенесших острые респираторные инфекции в эпидемический период и в 3,5 раза сократил заболеваемость ОРВИ. Кроме того выявлено, что под влиянием препарата сокращается частота вирус-индуцированных обострений аллергических заболеваний. Например, среднее число обострений бронхиальной астмы в группе детей, получавших Анаферон, составило $0,43 \pm 0,08$ по сравнению с группой плацебо ($0,88 \pm 0,02$), $p < 0,05$. Исследование лечебной эффективности Анаферона детского при ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями демонстрирует способность сокращать выраженность и продолжительность синдрома интоксикации и катаральных явлений и хорошую переносимость препарата. В НИИ гриппа РАМН было показано, что включение Анаферона детского в комплексную терапию 100 детей с дермато- и респираторными аллергиями в анамнезе в возрасте от 6 месяцев жизни с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов привело к достоверному уменьшению доли лиц с повышенной температурой тела уже через 1 день приема препарата, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Кроме того, через 3 дня достоверно сократилось число детей с сохраняющимися симптомами интоксикации и желудочно-кишечными проявлениями, а через 4 дня — с катаральными явлениями в носоглотке и аускультативными изменениями в легких. В целом признаки острой инфекции были ликвидированы на

5 день в основной группе и на 8 — в группе плацебо-контроля. Клиническое улучшение сопровождалось повышением содержания сывороточного ИНФ -альфа и -гамма на 2—3 день болезни, а также уровня IgA, CD3, CD16. Следует подчеркнуть, что к моменту выздоровления сывороточные уровни интерферонов нормализовались. Лечебный курс Анаферона привел к статически значимому сокращению выделения вирусных антигенов в носовых ходах этих детей.

Широкое распространение ротавирусной инфекции в педиатрии объясняется высокой естественной восприимчивостью, особенно у детей раннего возраста. Ведущую роль в противовирусной защите, начиная с самого раннего этапа проникновения ротавируса в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), принадлежит системе интерферонов (ИФН). Благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц, они способны подавлять репликацию многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов [27, 29]. Эффективность включения Анаферона детского в схему лечения острых кишечных инфекций вирусной (ротавирусная и калицивирусная инфекции), вирусно-бактериальной природы, а также профилактики и лечения острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и кишечного тракта была изучена и подтверждена рядом авторитетных специалистов [12, 27—32]. Было показано, что включение Анаферона детского в программу лечения ОРВИ с поражением ЖКТ (адено-, корона-, калици- и ротавирусная инфекция) приводит к укорочению лихорадки (в 1,3 раза), интоксикации (в 1,9), катаральных симптомов (в 2,5) и проявлений желудочно-кишечных дисфункций (в 1,4 раза), а также сокращает период выделения вирусных антигенов от реконвалесцентов, что позволяет выписывать детей в более ранние сроки [27, 32].

Плацебо-контролируемые исследования, проведенные в НИИ детских инфекций ФМБА, в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, на кафедре детских инфекционных болезней РостГМУ свидетельствуют о целесообразности включения Анаферона детского в комплексную терапию ротавирусных гастроэнтеритов [32]. Было продемонстрировано достоверное укорочение продолжительности основных проявлений заболевания у 29 детей в возрасте от 1 года до 8 лет. Так, симптомы интоксикации были купированы на 24—36 часов, лихорадка — на 48—50 часов, восстановление характера стула — на 2,3 дня раньше, по сравнению с детьми, получавшими стандартную терапию.

Результаты, свидетельствующие о прекращении в 90% случаев выделения ротавируса (РВ) на 5 сутки лечения Анаферона, были получены Н. Х. Тхакушиновой и Н. Г. Соболевой [31]. Данный факт, по-видимому, обусловлен активирующим влиянием препарата на противовирусную резистентность и иммунный ответ, что обеспечивает ускоренную санацию организма от РВ, несмотря на известную склонность последнего к длительной персистенции [27, 29].

Отдельного внимания заслуживают данные, полученные в исследовании, проведенном под руководством профессора Горелова А. В. [32]. Применение Анаферона детского для лечения ротавирусной инфекции позволило предотвратить инфицирование детей во время пребывания в стационаре. Так, среди детей, получавших плацебо в составе комплексной терапии ротавирусной инфекции, к моменту выписки отмечалось нарастание на 10% доли детей,

у которых методом ПЦР определялось наличие в фекальных массах вирусно-бактериальных микстов, в то время как в группе детей, получавших Анаферон детский, подобных явлений отмечено не было.

Таким образом, интерферогенная активность Анаферона детского при респираторных и кишечных инфекциях вирусной этиологии и их сочетании оказывает позитивное влияние на различные звенья гуморального и клеточного противовирусного иммунного ответа. Итогом антивирусной и иммуномодулирующей активности Анаферона детского при лечении ротавирусной инфекции является снижение концентрации вируса в пораженных тканях ЖКТ и повышение скорости его элиминации, что имеет важное значение как для конкретного ребенка, так и для детской популяции в целом, поскольку предотвращает пролонгированное вирусное выделение реконвалесцентами и способствует снижению уровня спорадической и вспышечной заболеваемости.

Перспективы применения Анаферона в педиатрической практике не ограничиваются только вирусными инфекциями. В исследовании, проведенном Бабаченко И. В., показано, что включение Анаферона детского в лечение коклюшной инфекции у детей, способствовало снижению частоты развития интеркуррентных ОРВИ в 2—2,5 раза по отношению к контрольной группе, сокращению частоты пневмоний и бронхитов с 50 до 20% [33].

Наличие у Анаферона детского не только противовирусного действия, но и иммуномодулирующей активности позволяет эффективно его использовать на фоне вторичных иммунодефицитных состояний, хронических инфекций, которые наиболее трудно поддаются лечению в связи с высокой изменчивостью вирусов-возбудителей и их способностью подавлять иммунный ответ. По результатам двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного клинического исследования, были сделаны выводы об эффективности и безопасности Анаферона детского при лечении ветряной оспы у детей [34]. Выявлено достоверное ($p < 0,001$), по сравнению с группой плацебо, сокращение продолжительности заболевания и клинических симптомов ветряной оспы: лихорадка — в среднем, на 2,8 дня, периода наличия новых высыпаний — на 3,7, зуд кожи — на 2,3, проявлений интоксикации — на 3,3, периода увеличения лимфоузлов — на 1,5 дня. В целом, при лечении Анаферона детским динамика ветряночных высыпаний была достоверно более быстрой, чем в группе плацебо. Эффективность применения Анаферона детского при лечении ветряной оспы была подтверждена и в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 100 пациентов [42].

Интересен опыт применения Анаферона у детей от 4 месяцев до 3 лет с ВИЧ-инфекцией и имевших перинатальный контакт с ВИЧ-инфекцией (стадии А1—В3). По данным Тимченко В. Н., на фоне профилактического курса препарата происходило снижение частоты ОРВИ, причем, четверть детей в группе вообще не заболели за период наблюдения, в то время как в контрольной группе заболеваемость ОРВИ была стопроцентной. В два раза снизилась доля детей с повторными ОРВИ. При оценке лечебной эффективности Анаферона детского у детей с ВИЧ-инфекцией и контактных по ВИЧ-инфекции (препарат применялся по стандартной лечебной схеме) было установлено, что

продолжительность основных симптомов ОРВИ сокращается в 1,5–2,3 раза. Показана также безопасность применения Анаферона детского у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста [35].

В настоящее время имеются данные о применении Анаферона детского при инфекционном мононуклеозе, геморрагической лихорадке с почечным синдромом, псевдотуберкулезе и иерсиниозе, коклюше, тубулоинтерстициальном нефрите, энтеровирусном и менингококковом менингитах, а также при ОРВИ у детей с сопутствующей кардиологической патологией [36–40].

Собрана доказательная база, включающая в себя зарегистрированные и опубликованные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, что позволяет рекомендовать широкое применение Анаферона детского в практической медицине, в том числе в педиатрии. Особое место Анаферон детский занимает в лечении гриппа и ОРВИ, что связано с физиологичным влиянием препарата на индуцированный интерфероногенез, его преимущественное воздействие на систему ИФН-гамма. Отсутствие привыкания к Анаферону детскому дает право его использования для лечения детей, склонных к частым респираторным инфекциям.

Широкий спектр противовирусной активности позволяет отнести Анаферон детский к препарату выбора при лечении детей с вирусными инфекциями, проявляющимися не только респираторными, но и другими, в том числе, гастроинтестинальными симптомами. И, наконец, сочетание эффективности с высоким профилем безопасности играет особую роль в лечении вирусных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с аллергической и другой «фоновой» патологией.

Литература:

- Инфекционные болезни у детей / под ред. В.Ф. Учайкина, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшевой. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. — 687 с.
- Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра: справ. практикующего врача. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 340 с. : ил.
- Эпштейн О.И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2012. — Т. 154. — № 7. — С. 62–67.
- Мартюшев-Поклад А.В. Механизмы противовирусных и иммуномодулирующих эффектов сверхмалых доз антител к гамма-интерферону: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Томск, 2003.
- Тарасов С.А. Экспериментальная фармакология Анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Томск, 2012.
- Иммуотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-γ человека / Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Чурин А.А. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003, Прил. — С. 81–84.
- Механизмы иммуотропных свойств потенцированных антител к человеческому интерферону-γ / Эпштейн О.И., Бельский Ю.П., Шерстобоев Е.Ю. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003, Прил. — С. 34–36.
- Васильев А.Н., Сергеева С.А., Качанова М.В., Тарасов С.А., Елфимова У.В., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Применение сверхмалых доз антител к гамма интерферону в лечении и профилактике вирусных инфекций // Антибиотики и Химиотерапия. — 2008. — Т. 53. — № 1. — С. 32–35.
- Сизякина Л.П., Мельникова М.О. Иммуномодулирующие эффекты анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями // Фармакотерапевтический альманах. Третий выпуск. Под ред. Ф. И. Ершова. — Санкт-Петербург, 2009. — С. 52–63.
- Анаферон — эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний / Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. // Вестник международной академии наук. — 2010, № 1. — С. 23–27.
- Самсыгина Г.А. Анаферон детский: результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей // Педиатрия. — 2008. — № 6. — С. 129–132.
- Николаева И.В. Опыт применения анаферона детского в лечении ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом и вирусных диарей у детей: Обзор литературы // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2013. — № 1. — С. 8–12.
- Эффективность индуктора интерферона анаферон детский в профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Эрман Е.С., Осидак Л.В. и др. // БЭБИМ. — 2009. — № 8. — С. 18–21.
- Анаферон детский — новое средство в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей: Методическое пособие для врачей / Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Дриневский В.П. и др. — СПб, М., 2003. — 23 с.
- Анаферон детский. Отечественный иммунокорректор с противовирусной активностью: Пособие для врачей педиатров, инфекционистов. Под редакцией Главного детского инфекциониста МЗ РФ, академика РАН В. Ф. Учайкина / Учайкин В.Ф., Орлова Т.Г., Харламова Ф.С. и др. — Москва, 2003. — 35 с.
- Сергеева С.А., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. Лечение острых респираторных заболеваний со стенозирующим ларинготрахеобронхитом Анафероном детским // Детские инфекции. — № 1. — 2002. — С. 44–46.
- Результаты изучения лечебной эффективности препарата «Анаферон детский» при гриппе у детей / Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. // Детские инфекции — 2003. № 2. — С. 48–53.
- Клинико-лабораторная эффективность применения «Анаферона детского» в комплексной терапии часто болеющих детей / Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. и др. // Детские инфекции. — 2005. — № 3. — С. 54–58.
- Логвиненко Ю.И., Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А., Шемякина Т.А., Пан И.Р. Влияние Анаферона детского на местные факторы защиты у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2006. — № 4. — С. 26–30.
- Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Казанская Т.В. Анаферон детский в программе реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоузлов // Педиатрия. — 2006. — № 6. — С. 65–69.
- Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Ревякина В.А. Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией // Лечащий врач. — 2007, № 7. — С. 91–93.
- Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. Анаферон детский. Клинические и иммуотропные эффекты в педиатрии. Фармакотерапевтический альманах. Первый выпуск. Под ред. Ф.И. Ершова. — Санкт-Петербург, 2008. — С. 80–87.
- Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Штейнберг М.В. Профилактика респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 72–77.
- Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В., Пан И.Р. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 76–79.
- Кондратьева Е.И., Неряхина С.В., Соболева Н. Новые аспекты применения Анаферона в пульмонологии и педиатрической практике // Поликлиника. — 2006. — № 3. — С. 17–19.
- Клінічно-імунологічне обґрунтування та прогнозування ефективності інтерферон-індукуючої терапії при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей, хворих на бронхіальну астму /

- Большот Ю.К., Чабанюк О.В., Бородий Т.А. и др. // Буковинский медицинский вiсник. — 2011. — Т. 15, № 4. — С. 17–19.
27. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Данини Г.В., Голованова А.К., Габбасова Ф.А., Николаева В.А., Минченко С.И., Сироткин А.К. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 55–60.
 28. Симованьян Э.Н., Осидак Л.В., Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Перевощикова Н.К. Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии // Поликлиника. — 2007. — № 1. — С. 58–61.
 29. Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Раздьяконова И.В., Железникова Г.Ф., Бехтерева М.К. Место противовирусной терапии в лечении острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. — 2008. — № 4. — С. 51–55.
 30. Филиппова Г.М., Иванов И.В., Ефименко О.Е., Манченко С.М., Сидорова О.С. Применение Анаферона детского в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 65–68.
 31. Тхакушинова Н.Х., Соболева Н.Г. Современные возможности эффективного лечения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования лечебной эффективности Анаферона детского) // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 1. — С. 63–67.
 32. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х. Клинико-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций // Инфекционные болезни. — 2012. — 10 (3). — С. 3–7.
 33. Симованьян Э.Н., Осидак Л.В., Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Перевощикова Н.К. Иммуноориентированная терапия при инфекционных заболеваниях в педиатрии // Поликлиника. — 2007. — № 1. — С. 58–61.
 34. Новое в терапии ветряной оспы у детей / Кладова О.В., Яблонская К.П., Ивахина Л.И. и др. // Детские инфекции. — 2010. — № 2. — С. 54–57.
 35. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Джангавадзе Н.Д. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин // Фармакотерапевтический альманах. Второй выпуск. Под ред. Ф. И. Ершова. — Санкт-Петербург. — 2009. — С. 98–104.
 36. Фомин В.В., Удилова Е.Е., Бейкин Я.Б., Лагерева Ю.Г. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии при инфекционном мононуклеозе у детей // Детские инфекции. — 2006. — № 3. — С. 23–26.
 37. Чуйкова К.И., Попова О.А. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 48–51.
 38. Терентьева А.А., Кондратьева Е.И. Оценка эффективности применения анаферона детского для профилактики острых респираторных инфекций у детей с хроническим пиелонефритом // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 107–111.
 39. Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л., Кудин М.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И., Осидак Л.В., Учайкин В.Ф. Перспективы исследования клинической эффективности анаферона детского при вирусных инфекциях // Поликлиника. — 2005. — № 2. — С. 58–59.
 40. Васильев А.Н., Сергеева С.А., Качанова М.В., Тарасов С.А., Елфимова У.В., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Применение сверхмалых доз антител к гамма интерферону в лечении и профилактике вирусных инфекций // Антибиотики и Химиотерапия. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 32–35.
 41. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Милькинт К.К., Королева Е.Г., Тарасов С.А., Качанова М.В., Дринеский В.П., Васильева А.И. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия // БЭБИМ. — № 8. — 2009.
 42. Кудин М.В., Федоров Н.Ю., Скрипкин А.В., Тарасов С.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Клиническая эффективность применения анаферона детского в лечении ветряной оспы у детей // Детские инфекции. — 2007. — № 4. — С. 61–68.
 43. Няньковський С.Л., Кузьминов Ю.Б. Ефективність застосування індуктора інтерферону в дітей першого року життя з бронхолегеневими захворюваннями // Проблеми клінічної педіатрії. — 4 (14). — 2011.
 44. Яковлева Е.В., Хурса Р.В., Месникова И.Л. Применение анаферона детского в лечении острой респираторной вирусной инфекции // Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней «Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний». — Гродно: ГрГМУ, 2012.
 45. Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Изтелеуова А.М., Карагонысова А.М. Современные подходы к лечению вирусных инфекций у детей // Инфектология. Приложение. — 2012. — Т. 4. — С. 48.
 46. Zaplatnikov A., Korovina N., Burtseva E., Shevchenko E., Zak I. Clinical and virological study of ultralow doses of antibodies to interferon-gamma in treatment of acute respiratory viral infections and influenza in children // European Respiratory Journal. — 2009. — V. 34. — S. 53. — P. 719 s.
 47. Zaplatnikov A., Korovina N., Zakharova I., Burtseva E., Mingalimova G., Zaplatnikova L., Zak I., Shamrai L. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of recurrent acute respiratory viral infections in children // Annual Congress «European Respiratory Society». — 2012. — P. 332 s.
 48. Zaplatnikov A., Korovina N., Zakharova I., Burtseva E., Mingalimova G., Zaplatnikova L., Zak I., Shamrai L. Prevention of recurrent acute respiratory viral infection in children // Annual Congress «European Respiratory Society». — 2012. — P. 467 s.
 49. Zaplatnikov A. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections in children / 31 Annual Meeting of the European Society for paediatric infectious diseases. — 2013.
 50. Zaplatnikov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in treatment of recurrent acute respiratory viral infections in children / 31 Annual Meeting of the European Society for paediatric infectious diseases. — 2013.
 51. Gorelov A. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention of the nosocomial gastrointestinal infection in children / 31 Annual Meeting of the European Society for paediatric infectious diseases. — 2013.
 52. Gorelov A., Ploskireva M. Evaluation of efficacy of interferon inducer in prevention in treatment gastroenteritis in children / 31 Annual Meeting of the European Society for paediatric infectious diseases. — 2013.
 53. Kondurina E., Elkina T., Shternberg M., Goulevskakaia N., Tatarenko Y. The efficacy of use of interferon- γ inducer in treatment of recurrent acute respiratory viral infections in children with bronchial asthma / 31 Annual Meeting of the European Society for paediatric infectious diseases. — 2013.
 54. Kondurina E., Elkina T., Shternberg M., Goulevskakaia N., Tatarenko Y. Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections and virus-induced exacerbation of bronchial asthma in children / 31 Annual Meeting of the European Society for paediatric infectious diseases. — 2013.
 55. Andryanova E. The efficacy and safety of use anaferon for children in the treatment of influenza and acute respiratory viral infections in children. Abstract (poster session) / 31 European Society for paediatric infectious diseases. — 2013.
 56. Lobzin Y., Volzhanin V. M., Babacenko I. V. Antiviral efficacy and interferon inducing activity of release-active antibodies to interferon-gamma in children with influenza: results of randomized comparative (vs oseltamivir) parallelgroup clinical study, season 2012–2013. Abstract (poster session) / 23 European Society of clinical microbiology and infectious diseases. — 2013.

Применение олигопептидов в комплексной терапии вирусных инфекций у детей — предварительные результаты

А. Г. БОКОВОЙ, Л. Ф. МАККАВЕЕВА, Н. Б. ТАНИНА, Ю. В. ПОЛЯКОВА, О. А. ВОЛОДИНА

ФГБУ ЦКБП УДП РФ, Москва

Сопоставлены клиничко-лабораторные данные в 2-х группах детей (62 больных ОРВИ с бактериальными осложнениями и герпесвирусными инфекциями, получавших в комплексной терапии трансфер факторы и 72 ребенка с такой же патологией, не получавших эту биологическую добавку). Показано более гладкое течение ОРВИ с пневмониями у детей, получавших трансфер факторы, и тенденция к ускоренной нормализации показателей клеточного иммунитета у больных при герпесвирусной инфекции. При катамнестических наблюдениях 112 часто болеющих детей показано, что частота повторных заболеваний ОРВИ у 67 из них, получавших трансфер фактор, достоверно уменьшалась в 2 раза по сравнению с таковой у 45 детей, не получавших этот продукт.

Ключевые слова: ОРВИ, иммуномодуляторы, олигопептиды, трансфер факторы, часто болеющие дети

Usage of Oligopeptides in the Treatment of Viral Infections in Children — Preliminary Results

A. G. Bokovoy, L. F. Makkaveeva, N. B. Tanina, Yu. V. Polyakova, O. A. Volodina

Central Clinical Hospital and Policlinics of President's Administration, Russian Federation, Moscow

We compared clinical and laboratory data in 2 groups of children (The first group 62 ARVI patients with bacterial complications of herpes virus infection who were treated by transfer factors as a part of the complex therapy. The second group was comprised of 72 children with the same pathology who did not receive this biological additive). The patients receiving transfer factors displayed smooth course of ARVI with pneumonia, and a tendency to accelerated normalization of cellular immunity at herpes virus infection. The follow-up of 112 sickly children shows that the incidence of recurrent ARVI in 67 patients receiving transfer factor was reliably reduced by 2 times, compared to that of 45 children who did not receive this product.

Key words: ARVI, immunomodulators, oligopeptides transfer factor, sickly children

Контактная информация: Боковой Александр Григорьевич — проф., д. м. н., зав. 5 детского и/о ЦКБ УДП РФ; (495) 414-03-44; bokovoy_ag@mail.ru

УДК 616.921.5:615.281.8

Все мысли, которые имеют огромные последствия, всегда просты.

Лев Толстой

Вирусные инфекции имеют глобальное значение в жизни всего человечества. Это определяется самым значительным уровнем заболеваемости, что, несмотря на благоприятное течение у большинства больных, приводит к максимально высоким показателям смертности.

Среди острых респираторных вирусных инфекций это относится, прежде всего, к гриппу — очень опасному заболеванию у взрослых и детей и к герпесвирусным инфекциям, смертность от которых у детей лишь незначительно ниже таковой от гриппа. По данным ВОЗ, только заболевания, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место в мире (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций. В России ежегодно гриппом и ОРВИ болеют около 30 000 000 человек [1].

Всего в мире от вирусных заболеваний респираторного тракта ежегодно умирает до 14 миллионов человек, из которых большинство составляют дети.

Значение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется также их отрицательным влиянием на рост и развитие ребенка в связи с формированием хронических воспалительных процессов, возможность возникновения которых связана с особенностями патогенеза вирусных инфекций и качеством иммунного ответа макроорганизма [2—5].

Дезорганизация иммунного ответа приводит к затяжному течению процесса воспаления и активизации оппортунистической вирусной, бактериальной и грибковой флоры (герпесвирусы, микоплазмы, хламидии, грибы *Candida*), которая клинически представлена различными осложнениями ОРВИ (фарингиты, трахеиты, бронхиты, отиты, ангины, синуситы, пневмонии и др.).

В свою очередь, возникновение бактериальных осложнений еще более усиливает дисфункцию иммунного ответа, что отрицательно влияет на сроки и полноту выздоровления [4, 6, 7].

Однако, даже легкие формы вирусных инфекций всегда обусловлены некоторой недостаточностью отдельных звеньев иммунной системы — факторов гуморального, клеточного иммунитета, интерферонового статуса, системы комплемента. Поэтому комплексная терапия, кроме противовирусных медикаментов и симптоматических средств должна включать иммуностимулирующие препараты для адекватной в данной ситуации коррекции иммунного ответа.

В настоящее время известно большое количество противовирусных препаратов, подавляющих вирусную репликацию в организме больного.

Озельтамивир, занамивир, ремантадин, рибавирин, арбидол, зовиракс, ганцикловир, валацикловир, рекомбинантные интерфероны (виферон, интронг, реаферон, пе-

гасис) и др. действуют непосредственно на вирус, ингибируя нейраминидазу и М2 каналы оболочки вируса гриппа, трансляцию нуклеиновых кислот вирусного генома, встраивают аномальные нуклеозиды в ДНК генома, тормозят процесс раздевания вируса в инфицированной клетке.

Сложные взаимоотношения вируса и макроорганизма определяются также особенностями экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости у каждого конкретного больного и биологическими характеристиками данного вируса. Поэтому в клинической практике существуют рекомендации о применении озельтамивира, занамивира, римантадина, арбидола главным образом при гриппе, рибавирина при РС-инфекции, аномальных нуклеозидов (зовиракс, валацикловир, ганцикловир и др.) преимущественно при герпесвирусных инфекциях [2, 6—8].

Довольно широкое применение при ОРВИ нашли препараты интерферона, индукторы интерферона, иммуномодуляторы. Они препятствуют прогрессированию инфекционного процесса. Так, препараты рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в сочетании с витаминами С и Е (Виферон) дают более выраженный противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, обладают мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью. Использование интерферонов показано при различных вирусных инфекциях: гриппе, парагриппе, РС-, рино-, корона-, аденовирусной инфекции, герпесвирусных инфекциях. Таким образом, интерфероны обладают общим противовирусным действием независимо от этиологии вирусного заболевания. Однако длительное (более 1 месяца) применение этих препаратов, биохимически представляющих из себя гетерологичные по отношению к макроорганизму белки, сопряжено с возникновением побочных явлений (гриппоподобный синдром, высыпания на коже, кишечные расстройства и т. д.), что существенно ограничивает их применение при затяжном или хроническом течении вирусных заболеваний. Поэтому следующим, более прогрессивным шагом в лечении иммунотропными препаратами явилось применение индукторов интерферонов (амиксин (тилорон), циклоферон, панавир, кагоцел и др.), которые при достаточной клинической эффективности не вызывают побочных реакций. В значительной степени это связано с тем, что чрезмерное повышение эндогенных α -, β -, γ -интерферонов ограничивается имеющейся в макроорганизме системой блокирования этих цитокинов [2—5, 9, 10].

Значительная часть иммуномодуляторов (ридистин, неовир, иммунофан, иммуномакс, имунорикс, ликолипид, рибомунил, бронхомунал, изопринозин, полиоксидоний и т.п.) является синтетическими препаратами и поэтому потенциально несет в себе возможность осложнений и побочных реакций.

Наиболее комплементарны, адекватны организму человека природные естественные, так называемые эндогенные иммуномодуляторы, основу которых составляют вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме человека и животных. Как известно, к эндогенным иммуномодуляторам относятся интерфероны, ин-

терлейкины, препараты пептидов тимуса, иммунокомпетентных клеток костного мозга.

В 1949 году Лоуренс обнаружил, что клеточный противотуберкулезный иммунитет можно передать от одного человека к другому посредством введения экстракта из лейкоцитов (DLE — диализируемый лейкоцитарный экстракт), часть действующих веществ которого были названы трансфер факторами (факторами переноса). Позднее эти трансфер факторы (ТФ) были обнаружены не только в крови, но и в молозиве позвоночных, а при их дальнейшем изучении было сделано важное открытие — все они по биохимическому составу и функциональным свойствам оказались одинаковыми вне зависимости от биологического вида позвоночных (человек, животные, птицы) и представляли собой 8—44-аминокислотные пептиды с молекулярным весом 3000—10000 дальтон. Универсальность трансфер факторов для большинства живых систем показала, что эти пептиды действительно являются иммуноактивными соединениями, регулирующими качество иммунного ответа — его силу, скорость и специфичность. ТФ подразделяются на три фракции: индукторы, которые обеспечивают быстрый иммунный ответ и общую готовность иммунной системы; супрессоры, которые регулируют интенсивность иммунного ответа, предотвращая аутоиммунные реакции; антигенспецифичные ТФ с набором определенных антигенов, что позволяет быстро настраивать иммунную систему распознавать многие вирусные, бактериальные и вирусные возбудители и эффективно защищаться.

В опубликованных работах, посвященных проблеме трансфер факторов, высказывается мнение авторов о том, что новорожденный впервые встречается с ТФ, получая их с молозивом матери [11—13]. Однако, учитывая очень небольшой аминокислотный состав этих пептидов (8—44 аминокислоты) и малый молекулярный вес (до 10 000 дальтон) есть основания полагать, что они проникают через плаценту матери к плоду уже во внутриутробном периоде и стимулируют его лимфоциты, начиная с 3-го месяца гестационного периода — со времени формирования кровеносной системы плода. Для сравнения можно указать на γ -интерферон (цепь из 166 аминокислотных остатков, молекулярный вес до 90 000 дальтон), или G-иммуноглобулины (IgG — молекулярный вес более 150 000 дальтон), легко проникающие через неповрежденную плаценту.

Цель настоящей работы состоит в определении клинической эффективности трансфер факторов при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях у детей на фоне комплексной терапии в остром периоде заболеваний и при дальнейших катамнестических наблюдениях в течение 2-х лет после выписки из стационара.

Материалы и методы исследования

В наших исследованиях, проведенных на базе детского боксированного инфекционного отделения Центральной клинической больницы Управления делами Президента Российской Федерации были использованы результаты клинических и лабораторных данных 129 детей, получавших в комплексной терапии вирусных заболеваний

Таблица 1. Средняя продолжительность в днях основных клинических симптомов ОРВИ, осложненных пневмониями, у детей, получавших и не получавших ТФ в комплексной терапии

Клинические симптомы	Первая группа, 15 детей	Третья группа, 21 ребенок	Достоверность
Катаральные явления	5,93 ± 0,93 1,28	6,28 ± 0,33 1,51	p > 0,05
Состояние средней тяжести	4,0 ± 0,21 0,8	3,95 ± 0,15 0,67	p > 0,05
Интоксикация	3,4 ± 0,19 0,74	4,15 ± 0,18 0,8	p < 0,05
Повышение температуры	3,4 ± 0,23 0,9	3,68 ± 0,19 0,85	p > 0,05
Интенсивный кашель	5,8 ± 0,16 0,64	6,7 ± 0,23 1,03	p < 0,05
Хрипы в легких	3,66 ± 0,34 1,33	6,11 ± 0,23 1,0	p < 0,05
Длительность госпитализации	10,66 ± 0,71 2,75	9,86 ± 0,34 1,3	p > 0,05
Длительность заболевания	14,7 ± 0,79 3,08	14,35 ± 0,51 2,29	p > 0,05

трансфер факторы Классик и Эдвенд и 72 детей, больных ОРВИ (50) и инфекционным мононуклеозом (22), получавших только комплексную терапию (контрольные группы). Из 129 детей, получавших трансфер факторы, 42 ребенка, госпитализированные с диагнозом ОРВИ и 20 с герпес-вирусными инфекциями, лечились в стационаре, а 67 детей, перенесшие эти заболевания, получали трансфер-факторы амбулаторно. В группах больных с ОРВИ, получавших ТФ в стационаре (42 ребенка) и не получавших ТФ (50 детей), частота выявления различных респираторных возбудителей (вирусов гриппа А и В — 30% от числа обследованных; парагриппа — 14%; аденовирусов — 4%; респираторно-синцитиальных вирусов — 6%) была одинаковой. Клинические наблюдения проводились ежедневно в течение 6–10 дней пребывания больного в стационаре, лабораторные исследования — при поступлении и выписке и при дальнейших катамнестических наблюдениях с интервалами через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца.

У 42 детей в стационаре были диагностированы острые респираторные вирусные инфекции с различными бактериальными осложнениями (ангина, шейный лимфаденит, отит, гайморит, бронхит, пневмония) и у 20 — герпетические инфекции, вызванные вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса 6 типа, или сочетаниями этих возбудителей. Возраст детей обеих групп, а также контрольной группы — от 1 года до 14 лет, сроки поступления в стационар — 2–5 день от начала заболеваний.

Все дети в составе комплексной терапии получали трансфер факторы Классик, Эдвенд и Плюс в возрастных дозировках: в возрасте до 3-х лет — трансфер фактор Классик (ТФК) — 1 капсула 3 раза в день в первые 10 дней болезни; трансфер фактор Эдвенд (ТФЭ) через 5 дней 1 капсула 1 раз в день 10 дней; в возрасте старше 3-х лет — ТФК — 1 капсула 4 раза в день в первые 10 дней болезни;

ТФЭ — 1 капсула 2 раза в день в первые 10 дней болезни; трансфер фактор плюс — 1 капсула 1 раз в день в первые 10 дней болезни. После выписки из стационара всем детям был рекомендован прием трансфер факторов в тех же дозах в течение 2-х месяцев.

У обследованных пациентов проводилась оценка выраженности и длительности основных клинических симптомов заболеваний, а также анализировались данные лабораторных показателей, подтверждающих диагноз и эффективность проводимого лечения.

У больных исследовали:

— общий анализ крови;

— общий анализ мочи;

— определение в сыворотке крови антител к респираторным вирусам (грипп, парагрипп, РС- вирусы, аденовирусы, риновирусы) методом ИФА;

— определение в сыворотке крови методом ИФА IgM- и IgG- антител к вирусу герпеса человека 1-го типа (ВГЧ-1), Эпштейна-Барр-вирусу (ВГЧ-4), цитомегаловирусу (ВГЧ-5), вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6);

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

— иммунологический статус с определением общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, общего количества и процентного содержания Т-лимфоцитов, лимфоцитов классов CD-19, CD-3+CD-4, CD-3+CD-8, регуляторный индекс, фагоцитоз;

— определение в сыворотке крови IgM-, IgG- и IgA-антител к хламидиям и микоплазме методом ИФА.

Исследования проводились в лабораториях ЦКБ и в Центре молекулярной диагностики ЦНИИЭ.

В двух рандомизированных группах детей с ОРВИ, получавших в комплексной терапии ТФ (42 ребенка — исследуемая группа) и не получавших эти биологические продук-

Таблица 2. Продолжительность клинических симптомов в днях во второй (ТФ+) и четвертой (ТФ-) группах детей с ОРВИ без бактериальных осложнений

Клинические симптомы	Вторая группа, 27 детей	Четвертая группа, 29 детей	Достоверность
Повышенная температура	2,1 ± 0,21 0,67	2,6 ± 0,26 0,81	p > 0,05
Интоксикация	2,9 ± 0,18 0,59	2,8 ± 0,19 0,59	p > 0,05
Гиперемия слизистой зева	2,9 ± 0,18 0,59	3,8 ± 0,23 0,7	p < 0,05
Ринит	2,8 ± 0,24 0,79	2,44 ± 0,2 0,62	p > 0,05
Кашель	5,3 ± 0,51 1,48	6,1 ± 0,6 1,52	p > 0,05
Хрипы в легких	3,3 ± 0,4 1,28	4,3 ± 0,41 1,3	0,05 < p > 0,1
Длительность госпитализации	6,4 ± 0,7 2,39	8,2 ± 0,7 2,34	0,05 < p < 0,01

ты (50 детей — контрольная группа), при ежедневных клинических наблюдениях в течение 6—10 дней пребывания в стационаре были проведены сравнительные исследования длительности основных клинических симптомов заболеваний — повышенной температуры, интоксикации, катаральных явлений (гиперемия слизистых ротоглотки, ринит, конъюнктивит, заложенность носовых ходов), наличие аускультативных изменений в легких, кашель.

Результаты и их обсуждение

Группу из 42 детей с ОРВИ и бактериальными осложнениями, получавших ТФ, мы разделили на две: 15 больных с ОРВИ, осложнившимися пневмониями (первая группа) и 27 детей с ОРВИ без бактериальных осложнений (вторая группа).

Данные первой группы были сопоставлены с аналогичными данными 21 ребенка, также с ОРВИ, осложненными пневмониями, в комплексном лечении которых отсутствовал ТФ (третья группа) (табл. 1).

Данные второй группы были сопоставлены с аналогичными данными 29 детей с ОРВИ без бактериальных осложнений (четвертая группа), также не получавших в комплексной терапии ТФ (табл. 2).

Из таблицы 1 следует, что при равных сроках поступления на 2—4 день от начала клинических проявлений ОРВИ, продолжительность отдельных клинических симптомов заболеваний существенно и статистически не различалась у больных 1 и 3 групп. Однако, в группе детей, получавших трансфер факторы, отмечено достоверное снижение продолжительности интоксикации ($3,4 \pm 0,19 < 4,15 \pm 0,18$; $p < 0,05$), длительности интенсивного кашля ($5,8 \pm 0,16 < 6,7 \pm 0,23$; $p < 0,05$) и продолжительности хрипов в легких ($3,66 \pm 0,34 < 6,11 \pm 0,23$; $p < 0,05$).

Этиология пневмоний, осложняющих ОРВИ, существенно не различалась в группах больных. Так среди 15 боль-

ных первой группы в качестве возбудителей показаны стрептококки (5 детей), пневмококки (5), микоплазмы (3), хламидии (2). Среди детей третьей группы (21 больной) как возбудители пневмоний также определены стрептококки (4), пневмококки (4), микоплазмы (4), хламидии (4), а также различные сочетания этих возбудителей (3). Этиологическая роль бактериальных возбудителей пневмоний подтверждалась микробиологическими методами — высевом бактерий со слизистой ротоглотки в концентрации $> 10^5$ и серологическим методом РНИФ (повышение титров анти-тел $> 1/64$).

Динамика отдельных показателей общего анализа крови у этих больных свидетельствует о наиболее быстром снижении лейкоцитоза у детей, получавших ТФ (с $14\,263 \pm 1\,654,8$ до $8\,730 \pm 640$), тогда как общий уровень лейкоцитоза у детей, не получавших ТФ, достоверно не снижался (с $10\,688 \pm 1\,656,8$ до $8\,100 \pm 680$); о достоверном снижении % нейтрофилов (с $60,3 \pm 6,8\%$ до $41,2 \pm 3,8\%$) на фоне применения ТФ по сравнению с детьми, лечившимися без ТФ (с $54,0 \pm 5,6\%$ до $50,4 \pm 5,7\%$), о более выраженном снижении процентного содержания палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов, а также о достоверном снижении СОЭ ко времени выписки из стационара (с $37,0 \pm 7,9$ до $12,7 \pm 2,65$) в группе 1 и недостоверном (с $32,38 \pm 5,89$ до $23,07 \pm 4,64$) в группе 3.

Дети обеих групп получали комплексную терапию — противовирусные средства (анаферон, арбидол, виферон), антибиотики в средне-терапевтических дозах (клафоран, вильпрафен, сумамед, цедекс) и симптоматические средства (мукалтин, лазолван, тавегил, бифидумбактерин) в возрастных дозах.

Динамика клинической симптоматики ОРВИ без осложнений у детей, получавших в комплексной терапии ТФ (вторая группа) и не получавших этот продукт (четвер-

Таблица 3. Сравнительная частота ОРВИ у часто болеющих детей, получавших различные иммуномодуляторы при длительных ка-тамнестических наблюдениях

Группы детей	Средние величины частоты заболеваний, (M ± m)	Препараты, применявшиеся у детей
Группа 1, (67 детей)	2,8 ± 0,49 p < 0,05	трансфер факторы
Группа 2, (21 ребенок)	4,2 ± 1,0	циклоферон
Группа 3, (24 ребенка)	5,8 ± 1,1	виферон, ликопид

тая группа) существенно не различалась — лишь длительность гиперемии слизистых ротоглотки и продолжительность хрипов в легких были существенно меньше у детей второй группы (соответственно $2,9 \pm 0,18 < 3,8 \pm 0,23$ и $3,3 \pm 0,4 < 4,3 \pm 0,4$ — достоверно, $p < 0,05$) (табл. 2). Несколько короче также оказалась длительность пребывания этих детей в стационаре ($6,4 \pm 0,7 < 8,2 \pm 0,7$; $0,05 < p < 0,1$).

Изменения отдельных показателей общего анализа крови у детей, лечившихся с применением ТФ, свидетельствуют о более быстрой у них нормализации части показателей лейкоцитарной формулы — снижении общего числа тысяч лейкоцитов (с $10,9 \pm 1,7$ до $6,47 \pm 0,39$ — достоверно; $p < 0,05$); процентного содержания нейтрофилов (с $60,0 \pm 7,5$ до $40,1 \pm 2,8\%$ — достоверно; $p < 0,05$); содержания сегментоядерных нейтрофилов (с $55,5 \pm 6,3$ до $40,0 \pm 3\%$ — достоверно; $p < 0,05$), тогда как ко времени выписки из стационара аналогичные показатели у детей, не получавших ТФ, не имели существенной положительной динамики. Так, общее число тысяч лейкоцитов при поступлении в стационар составило $8,95 \pm 0,75$, а при выписке — $8,9 \pm 0,71$; процентное содержание нейтрофилов составило соответственно $51,8 \pm 4,6$ и $51,7 \pm 4,6\%$; процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов — $46,3 \pm 4,9$ и $37,4 \pm 6,1\%$.

Применение ТФ проводилось у 20 детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ), вызванным у 8 из них Эпштейна-Барр вирусом (ЭБВ, ВГЧ-4), у 3 — сочетанием ЭБВ + цитомегаловирус (ЦМВ, ВГЧ-5); у 3 — сочетанием ЭБВ+ герпесвируса 6-го типа (ВГЧ-6) у 2 — вирусом ВГЧ-6; у 2 — сочетанием ЦМВ+ВГЧ-6 и у одного — ЦМВ. Этиологическая роль герпесвирусов подтверждалась обнаружением их геномов в крови, моче, слюне методом ПЦР, выявлением IgM-антител или высоких титров IgG-антител к этим вирусам в ИФА, повышением в крови > 5% атипичных мононуклеаров.

Клинические проявления ИМ характеризовались повышением температуры тела до фебрильных величин ($39,4^\circ\text{C}$), увеличением подчелюстных и шейных лимфоузлов, нарастанием интоксикации, заложенности носовых ходов, появлением на миндалинах островчатых желтоватых наложений, увеличением размеров печени у 19 и увеличением размеров селезенки у 16 из 20 больных. У всех больных в разгаре заболевания отмечалось состояние средней тяжести.

22 ребенка такого же возраста также со средне-тяжелыми формами ИМ составили контрольную группу больных, у которых с такой же частотой обнаруживались ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6 как возбудители ИМ, что подтверждалось методами ПЦР, ИФА.

В обеих группах проводилась одинаковая симптоматическая терапия: в полость ротоглотки и носовые ходы инстилляцией фузафунгина, гексорала, полоскание ротоглотки растворами актинисепта, пероральный прием кларитина, эриуса, тавегила в средне-терапевтических дозах, бифидумбактерина форте в больших дозах. У 5 детей (2 в исследуемой группе, 3 в контрольной), у которых со слизистой ротоглотки был выделен *Streptococcus haemoliticus* А, проводилось лечение цефалоспорины 3-го поколения (клафоран, цефтриаксон).

Сопоставление указанных клинических симптомов в обеих группах не выявило существенных различий в их продолжительности и выраженности в остром периоде ИМ во время пребывания детей в стационаре.

Однако, анализ показателей клеточного иммунитета, проведенный у 22 детей, не получавших ТФ и у 10 детей, получавших ТФ и обследованных в конце острого периода ИМ (конец второй третья неделя заболевания), выявил некоторые особенности в величинах тестов иммунного статуса у этих больных.

Так, у 22 больных, не получавших ТФ, величины показателей иммунного статуса были стабильны на протяжении всего острого периода ИМ. Они характеризовались нормальным количеством общего числа лейкоцитов, % содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Процентное содержание Т-лимфоцитов CD3 + CD4 достоверно снижалось до $20,9 \pm 2,6$ по сравнению с нормой, процентное содержание Т-лимфоцитов CD3 + CD8 повышалось до $36,6 \pm 5,3$; иммунный индекс снижался до $0,85 \pm 0,15$.

У 10 больных, получавших ТФ в течение 10 дней, в конце острого периода ИМ отмечалась тенденция к увеличению процентного содержания В-лимфоцитов (CD19) до $16,4 \pm 3,1$, увеличение практически до нормальных величин Т-лимфоцитов хелперов (CD3 + CD4) — $30,1 \pm 2,3$; снижение % содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 + CD8) до нормальных величин ($30,9 \pm 3,1$); увеличение иммунного индекса до 1,2. Таким образом, у этих детей уже на 3 неделе острого периода отмечалась отчетливая тенденция к нормализации показателей клеточного иммунитета. Однако последующие исследования у 12 из

20 детей, получавших ТФ в стационаре, проведенные через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара, показали, что стабильная нормализация показателей иммунного статуса отмечалась только после 2-х месячного амбулаторного курса ТФ, т. е. практически после 3-го месяца от выписки из стационара.

67 детей в возрасте от 2-х до 14 лет, часто болеющие повторными ОРВИ с бактериальными осложнениями (6—8 раз в год), получали трансфер факторы в указанных выше дозах амбулаторно 2-х месячными курсами; 12 из них после 2—3 месячного перерыва получали такие курсы повторно. В таблице 3 представлены данные о частоте повторных ОРВИ в течение 18 месяцев наблюдений у этих детей (группа 1) и у детей, также часто болеющих ОРВИ и получавших амбулаторно виферон, ликолипид или циклоферон (группы 2 и 3).

Данные, приведенные в таблице свидетельствуют о том, что дети, получавшие трансфер факторы, болели существенно реже своих сверстников, получавших другие иммунотропные препараты.

Заключение

Проведенные исследования при наиболее распространенных инфекционных (вирусных и вирусно-бактериальных) заболеваниях у детей, получавших в комплексной терапии трансфер факторы (биогенные пептиды) в стационаре и при катamnестических наблюдениях, позволяют высказать определенные суждения о значении и целесообразности применения этих продуктов.

Прежде всего, возникает вопрос о показаниях к назначению этих биологических добавок у детей с легкими и средне-тяжелыми формами ОРВИ, протекающими без бактериальных осложнений и заканчивающихся выздоровлением. Наши исследования не выявили заметного улучшения динамики клинических и лабораторных показателей в остром периоде респираторных инфекций, однако, при длительных (до 2-х лет) катamnестических наблюдениях детей, которым были назначены ТФ в течение 2—3 месяцев, были получены данные о несомненном снижении частоты и тяжести ОРВИ.

Представленные в работе результаты анализа динамики клинических и лабораторных тестов у больных ОРВИ с бактериальными осложнениями (пневмонии, отиты, ангины, шейные лимфадениты, бронхиты и т. п.) свидетельствуют о более быстром и гладком течении этих заболеваний у детей, также получавших ТФ.

Таким образом, при всех формах респираторных инфекций и, особенно, при наличии бактериальных осложнений, имеет смысл снижать токсическую нагрузку, обусловленную инфекционными агентами, уменьшая их роль в формировании дальнейшей неустойчивости детского организма по отношению к инфекционным, аллергическим и аутоиммунным заболеваниям, чтобы обеспечить нормальное гармоничное развитие ребенка.

Герпетические инфекции, часто протекающие с респираторным синдромом и значительной супрессией клеточного иммунитета, также являются большой группой заболеваний, при которых в комплексной терапии показано при-

менение ТФ. В этой ситуации особое значение имеет способность короткоцепочечных пептидов активировать натуральные киллеры, цитотоксические лимфоциты, лимфоциты-хелперы и косвенно — стимуляцию продукции эндогенных интерферонов, специфических антител, а также другие фрагменты сложной иммунологической цепи.

В наших исследованиях мы практически не отмечали побочных явлений применения ТФ (лишь у 3 из 129 детей появлялись эфемерные, исчезающие в течение 1—2 дней сыпи, после чего прием ТФ продолжался). Имеющиеся в научных источниках (главным образом в англоязычных, а также российских) данные о клинической эффективности ТФ и их совершенно очевидная безопасность (ни одного факта побочных реакций при 20-летнем применении — Хеннен У. Д., 2001) дают возможность практикующим врачам аккуратно корректировать дозировки и длительность использования ТФ при индивидуальном подходе к больному, ориентируясь, например, на данные, представленные в настоящей работе. В частности, по нашим данным, длительность применения ТФ должна быть не менее 2—3 месяцев, т. к. устойчивая коррекция иммунного статуса требует довольно продолжительного времени, хотя начало нормализации отдельных иммунологических показателей (общее число Т-лимфоцитов, процентное соотношение лимфоцитов классов CD19, CD3 + CD4, CD3 + CD8) мы наблюдали уже после 10-го дня применения ТФ. Также нуждается в дальнейшем изучении клиническая эффективность применения ТФ в сравнении с уже назначаемыми иммунотропными препаратами (виферон, циклоферон, полиоксидоний, имунал, изопринозин, имунофан, имунорикс и др.) с тенденцией к уменьшению у детей числа синтетических иммунных препаратов. Эти наблюдения будут укреплять уверенность врачей в необходимости, эффективности и безопасности мягкой иммуномодулирующей терапии, что послужит основанием для более широкого применения ТФ в педиатрии.

Простая мысль — надо всегда заботиться о своем иммунитете.

Take care about your immunity always — a simple thought.

Литература:

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 3.
2. Профилактика и лечение респираторных инфекций. Научный обзор. — Solvay Pharma, 2000. — 32 с.
3. А.Г. Боковой. Применение Трансфер факторов в комплексном лечении инфекционных заболеваний у детей и взрослых // Пятиминутка. — 2010. — № 2 (11). — С. 14—17.
4. В.П. Добрица, Н.М. Бетерашвили, Е.В. Добрица. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. — Издательство ПОЛИТЕХНИКА: Санкт-Петербург, 2001. — 250 с.
5. Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 356 с.
6. Ф.И. Ершов, С.С. Григорян, Т.Г. Орлова, Т.А. Семеновко, Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, Л.Ф. Нестерина, Е.И. Исаева. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006. — Т 5, № 3. — С. 56—61.
7. Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. Антивирусные средства в педиатрии. — Москва: Издательский дом «Русский врач», 2005. — 243 с.

8. А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина. Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей в амбулаторных условиях // Педиатрия. — 2010. — № 3. — С. 40—46.
9. А.Г. Боковой. Герпесвирусные инфекции у детей. — Москва: МАКС Пресс, 2008. — 141 с.
10. А.А. Михайленко, Г.А. Базанова, В.И. Покровский, В.И. Коненков. Профилактическая иммунология. — Москва, 2004. — 272 с.
11. Хэннен У.Д. Трансфер фактор — плюс. — Новосибирск, 2001. — 72 с.
12. Kirkpatrick C.H. Activities and characteristics of Transfer Factors // Biotherapy. — 1996. — 9 (1—3): 13—6.
13. Roberts P.R., Bumey J.D., Black K.W., Zaloga C.P. Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract // Digestion. — 1999. — 60 : 332—7.

Оптимизация тактики лечения бактериальных гнойных менингитов

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, Г. Д. ГУСЕВА¹, Г. В. КРЮЧКОВА², НАСР МОХСЕН АБДУЛХАМИД¹

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования¹
Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы²

Проведено клинко-лабораторное наблюдение за 59 детьми с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) различной этиологии, из них 29 детей на фоне базисной терапии антибиотиком получали Виферон® в возрастных дозировках. Установлено, что включение препарата Виферон® в тактику лечения больных с БГМ Hib- и пневмококковой этиологии приводит к достоверному снижению длительности основных клинических симптомов, сроков санации ликвора и способствует коррекции иммунных нарушений в виде достоверного снижения уровня ИФН-γ и провоспалительных цитокинов в ликворе.

Ключевые слова: менингиты, дети, цитокины, интерферонотерапия, Виферон®

Bacterial Purulent Meningitis Treatment Tactics Optimization

L. N. Mazankova¹, G. D. Guseva¹, G. V. Kryuchkova², Nasr Mohsen Abdulhamid¹

Russian Medical Academy of Postgraduate Studies¹
Infectious Clinical Hospital № 2 Moscow²

A clinical and laboratory surveillance of 59 children with purulent bacterial meningitis (PBM) of various etiologies was carried out. Of them 29 children received Viferon® at dosages according to the age. Viferon was prescribed in addition to basic antibiotic therapy. It was detected that introduction of Viferon® in the treatment strategy for patients with PBM of Hib-and pneumococcal etiology leads to a significant reduction in the duration of the major clinical symptoms, shortened time of sanitation of liquor and it promotes correction of immune disorders displayed by significant reduction in the level of IFN-γ and proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid.

Key words: meningitis, children, cytokines, interferon, Viferon®

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

УДК 616.9 :579.845

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) занимают 36—40% в структуре нейроинфекций у детей [1, 2], отличаются тяжестью течения, высокой летальностью (10—25%) и инвалидизацией больных (до 50%), что определяет высокую социальную значимость этой патологии [3, 4].

По данным зарубежной литературы, показатели заболеваемости БГМ составляют от 5 до 10 на 100 тыс. детского населения, при этом 70—80% всех случаев приходится на возраст до 5 лет [5]. В России уровень заболеваемости БГМ не известен, так как официально регистрируется только менингококковая инфекция (МИ), составляющая в 2008 г. 6,3, в 2009 г. — 5,8 на 100 тыс. детского населения, по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ. По результатам работы Российского центра по МИ и БГМ [4], в Российской Федерации отмечается низкий уровень этиологической расшифровки БГМ — 37%, лабораторное подтверждение генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) в среднем составляет 41%, а БГМ не менингококковой этиологии — 30%, что свидетельствует о несовершенстве лабораторной диагностики и затрудняет разработку алгоритма дифференциальной диагностики

менингитов, изучение особенностей их современного течения, определение тактики лечения и профилактики.

В отечественной и зарубежной литературе широко представлены работы об особенностях иммунопатогенеза БГМ [6, 9]. Установлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, дефицит комплемента и sIgA, клеток CD3+, CD4+, CD8+, ЦИК, что указывает на ведущую роль в патогенезе нарушения иммунного гомеостаза с депрессией местного и системного иммунитета при нейроинфекциях у детей [2, 3, 10]. Однако, роль цитокинов в иммунопатогенезе БГМ изучена недостаточно. За рубежом опубликованы результаты исследований, доказывающих патогенетическую роль ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α при менингококковой инфекции [11, 12]. Большинство работ касалось изучения цитокинов в крови при развитии инфекционно-токсического шока (ИТШ) у больных с МИ, менингококкемией. В отечественной литературе в ряде работ освещены особенности иммунного ответа при ГФМИ с определением продукции цитокинов в крови и в ликворе у детей [5, 6], и взрослых [13], доказана роль так называемого «цитокинового взрыва» в реализации тяжелых гипертонических

сических форм МИ, ИТШ. Однако, при нейроинфекциях другой этиологии роль цитокинов в иммунопатогенезе не изучена. Не определены особенности изменения цитокинового статуса при Ниб-менингите в сравнительном аспекте с менингитами другой этиологии.

Предлагаемые методы иммунотерапии при нейроинфекциях у детей ограничены рекомендациями использования индукторов интерферона, внутривенных иммуноглобулинов [7], эффективность которых при БГМ доказана в единичных работах, в частности исследованиями Н.С. Карнаева с соавт (2008 г.) показана клинико-иммунологическая эффективность препарата Виферон® при гнойных менингитах у детей. Наибольший эффект был достигнут в тех случаях, когда Виферон® применялся с первого дня заболевания. При этом в 65% случаев отмечалось сокращение сроков применения антибактериальных препаратов против 35% у детей, не получавших Виферон® ($p < 0,05$). Отмечены также положительные сдвиги в иммунном статусе детей, получавших комбинированную терапию.

К настоящему времени накоплена достаточно обширная информация о применении Виферона® при различных инфекционных заболеваниях у взрослых и детей, в том числе в неонатологии, а также у беременных женщин [8].

Его действующим началом является человеческий рекомбинантный ИФН- α_2 , противовирусная активность которого усиливается в 10–14 раз благодаря сочетанию с мембраностабилизирующими веществами-антиоксидантами — α -токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой. Выбранная лекарственная форма — суппозитории — обеспечивает, с одной стороны, простой, безопасный и безболезненный способ введения пациентам любого возраста, с другой, — позволяет достичь более высокой концентрации ИФН и более длительного нахождения его в крови, чем при парентеральных методах введения.

Виферон® положительно зарекомендовал себя при лечении вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных, включая недоношенных: ОРВИ, пневмония, сепсис, специфические внутриутробные инфекции (хламидиоз, герпес, цитомегалия, уреаплазмоз), инфекционные поражения ЦНС. Клиническая эффективность включения препарата Виферон® 150 000 МЕ в общепринятую терапию заключалась в более быстром разрешении патологического очага, уменьшении длительности инфекционного токсикоза. Применение препарата Виферон® также способствовало сокращению длительности антибактериальной терапии (на 10 дней) и ее массивности (в 2–3 раза), снижению частоты случаев хронизации патологического процесса и развития дисбактериоза, значительному уменьшению (в 2,5 раза) необходимости переливания крови и плазмы. Наряду с этим выявлена связь между различными факторами специфической, неспецифической и антиоксидантной защиты организма, корректируемой Вифероном (ИФН, IgG, интенсивность фагоцитоза, R-белки) [8].

Ни в одном из опубликованных наблюдений не отмечено побочных эффектов при применении препарата Виферон® и образования антител, нейтрализующих антивирус-

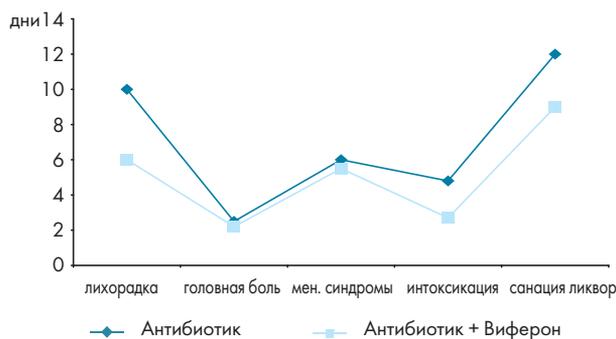


Рисунок 1. Длительность основных клинических симптомов БГМ при монотерапии антибиотиком и при комбинированной терапии с Вифероном

ную активность, даже при длительном (до 2 лет) применении.

Однако, в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи системы интерферона в ЦНС и крови, а также не разработана тактика применения ИФНов при бактериальных менингитах у детей. До настоящего времени нет единого мнения о необходимости назначения иммунных препаратов, в том числе интерферонов, при менингитах разной этиологии. Не определена тактика иммунокоррекции нарушений интерфероногенеза в остром периоде заболевания.

Целью настоящего исследования явилось определение клинической эффективности комбинированной терапии с применением препарата Виферон® в лечении БГМ.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе детского боксированного отделения ИКБ № 2 г. Москвы за период с 2008 по 2009 гг.).

Проведено исследование эффективности препарата Виферон® у детей с бактериальными гнойными менингитами на основании изучения длительности основных клинических симптомов и определения уровня интерферона- γ и ИЛ-8 в ликворе до и после лечения. Этиология БГМ была следующей: менингококковой (15 детей), гемофильной (7 детей), пневмококковой (1 ребенок) и неуточненной (6 детей). Основную группу составили 29 детей от 11 месяцев до 12 лет с БГМ, получавшие на фоне базисной терапии антибиотиком препарат Виферон® в возрастных дозировках (от 1 года до 7 лет по 150 000 МЕ 2 раза в сутки; от 7 до 14 лет по 500 000 МЕ 2 раза в сутки). Группу сравнения составили 30 детей с бактериальными гнойными менингитами, получавшие только антибактериальную терапию.

Результаты и их обсуждение

При сравнительной оценке клинического течения бактериальных гнойных менингитов у детей двух групп было установлено, что в основной группе детей, получивших Виферон®, длительность пребывания в ОРИТ составила $1,3 \pm 0,2$ дня, тогда как в группе сравнения — $3,8 \pm 0,9$ дней ($p = 0,020$).

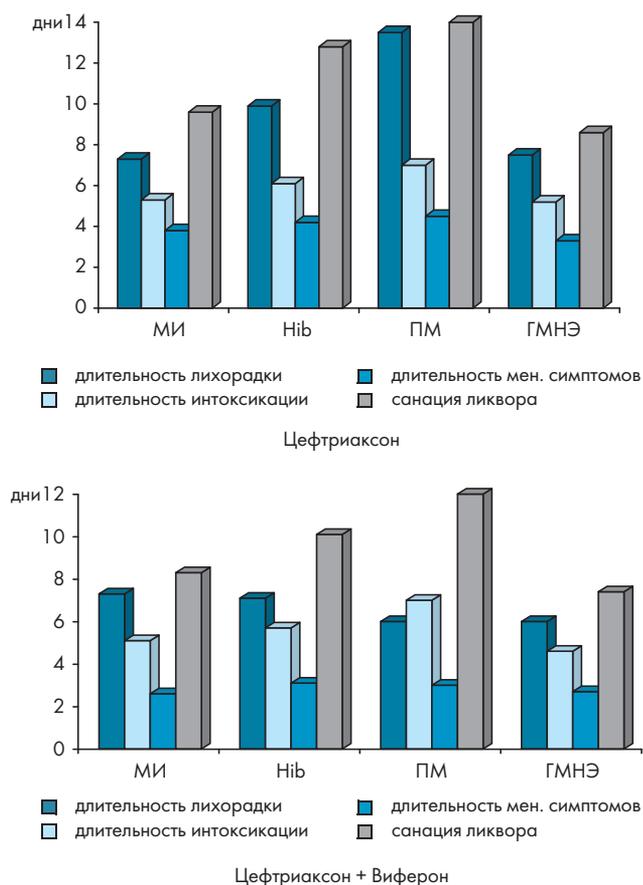


Рисунок 2. Длительность основных клинических симптомов БГМ различной этиологии при монотерапии Цефтриаксоном и в сочетании Цефтриаксон с Вифероном

Длительность температурной реакции у детей, получивших Виферон®, так же была короче и сохранялась в течение $6,2 \pm 0,4$ дней, а у пациентов без интерферонотерапии — $9,7 \pm 1,07$ дня ($p = 0,026$) (рис. 1).

Продолжительность головной боли отмечалась у пациентов основной и контрольной групп в течение $2,5 \pm 0,3$ и $2,1 \pm 0,3$ дня соответственно, $p = 0,34$; а длительность сохранения такого симптома, как рвота, была меньше у детей с БГМ, получавших только базисную терапию ($1,2 \pm 0,1$ против $1,8 \pm 0,2$ дней у детей основной группы).

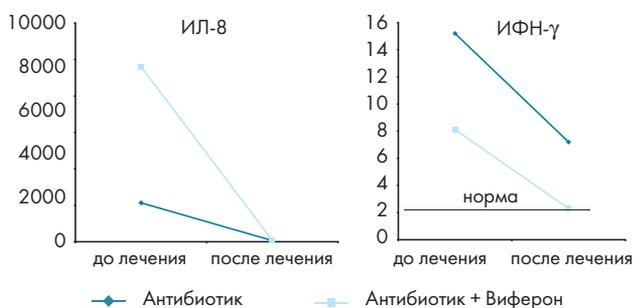


Рисунок 3. Динамика изменения провоспалительных цитокинов в ЦСЖ на фоне применения разных методов лечения БГМ

Менингеальные симптомы регистрировались в течение $5,3 \pm 0,2$ дней у детей, получивших Виферон®, и $6,03 \pm 0,3$ — у детей контрольной группы ($p = 0,11$). Длительность симптомов интоксикации сокращалась у детей основной группы до $2,7 \pm 0,15$ дня, тогда как в группе сравнения их продолжительность составила $4,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

При анализе тяжести БГМ у пациентов обеих групп установлено, что в основной группе тяжелое течение менингита наблюдалось достоверно реже, чем у пациентов контрольной группы (48,3 и 74,2% соответственно, $p = 0,039$), так же как частота осложнений (24,1% в основной и 48,4% в контрольной группе, $p = 0,049$).

Сроки санации ЦСЖ в основной и контрольной группах существенно не различались ($9,07 \pm 0,8$ и $11,9 \pm 1,6$ дня соответственно, $p = 0,17$).

Длительность пребывания в стационаре у детей, получивших иммунокоррекцию препаратом Виферон® была достоверно ниже ($19,2 \pm 0,87$ дней), чем у детей контрольной группы ($23,7 \pm 1,6$ дней), $p = 0,020$. Кроме того, в основной группе длительность антибактериальной терапии сократилась до $9,03 \pm 0,4$ дней, тогда как у пациентов, получивших только базисную терапию, она составила $12,4 \pm 1,2$ дня ($p = 0,016$).

Установлено достоверное влияние комбинированной терапии на сокращение длительности лихорадки и сроков санации ликвора при Hib-менингите и длительности лихорадки и интоксикации при пневмококковом менингите, что позволяет рекомендовать включение препарата Виферон® в терапию этих менингитов.

Так, при Hib-менингите у всех детей, которым назначался Цефтриаксон с препаратом Виферон®, сроки санации ЦСЖ и длительность менингеальных явлений составили в среднем $10,1 \pm 1,3$ и $5,7 \pm 0,3$ дней соответственно, что достоверно короче, чем при монотерапии Цефтриаксоном ($p < 0,05$) (рис. 2).

При менингококковой инфекции применение Цефтриаксона совместно с препаратом Виферон® приводило к санации ЦСЖ на $8,3 \pm 0,7$ день лечения, длительность интоксикации $2,6 \pm 0,4$ дня, что ниже, чем при монотерапии Цефтриаксоном (рис. 2).

Влияние виферонотерапии на течение бактериального гнойного менингита оценивалось также на основании изменения уровня интерферонов и провоспалительных цитокинов в крови и в ликворе в процессе лечения.

Уровень ИЛ-8 в ликворе до начала лечения достоверно превышал данный показатель у здоровых детей и претерпевал статистически достоверное снижение в процессе лечения с $9612,75$ до $74,42$ пг/мл, достигая значения показателя здоровых детей (рис. 3).

Исходно превышающий показатели здоровых детей ИФН-γ в ЦСЖ (основная группа $8,11$ пг/мл, группа сравнения $15,20$ пг/мл) к моменту окончания терапии достиг «нормальных» значений только в основной группе ($2,79$ пг/мл) и оставался достоверно повышенным в группе сравнения ($7,18$ пг/мл), что свидетельствует об активации иммуномодулирующих реакций, направленных на локальный воспалительный процесс в менингеальных оболочках, с коррел-

лящей со сроками санации ликвора и сроками выздоровления.

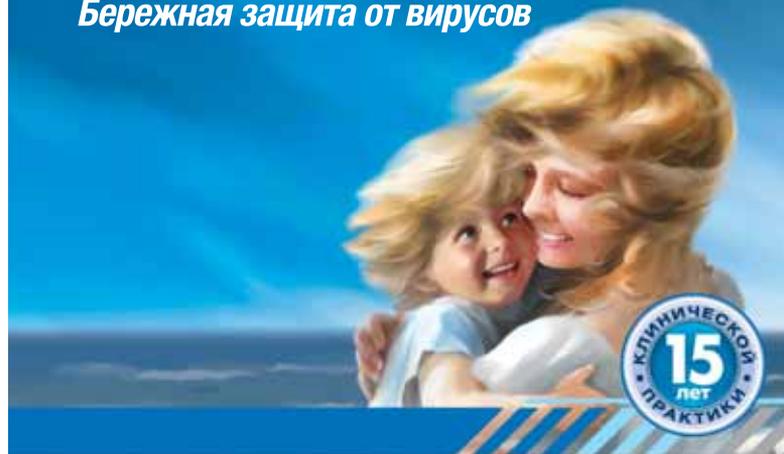
Заключение

Показана клинико-иммунологическая эффективность применения препарата Виферон® на фоне антибактериальной терапии, заключающаяся в достоверном сокращении длительности лихорадки, интоксикации и сроков санации ликвора при Нib- и пневмококковом менингитах. Также назначение препарата Виферон® при БГМ у детей способствует коррекции иммунных нарушений в виде достоверного снижения в ЦСЖ уровня ИФН-γ, провоспалительного ИЛ-8.

Таким образом, данные нашего исследования демонстрируют целесообразность применения препарата Виферон® в комбинации с антибиотиками в составе комплексной терапии больных с бактериальными гнойными менингитами.

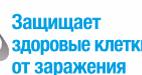
Литература:

1. Куприна Н.П. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности острых нейроинфекций у детей в современных условиях // Жур. теоретической и практической медицины. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 23–26.
2. Шарапова О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 4–6.
3. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванва, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003.
4. Совершенствование эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации / И.С. Королева и др. // Жур. эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 4. — С. 31–35.
5. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Н.В. Скрипченко и др. // Педиатрия, 2007. — Т. 86. — № 1. — С. 101–115.
6. Молочный В.П. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами / В.П. Молочный, Е.С. Новик, Г.Г. Обухова // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 10–12.
7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М., 1996. — 240 с.
8. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Росс. вест. перинатол. и педиатр. — 1999. — Т. 44. — № 3. — С. 36–43.
9. Pollar A.J., C. Frach. Development of natural immunity to neisseria meningitidis // Vaccine. — 2001. — 19 : 1327–46.
10. A.J. Kvalsvig, D.J. Unsworth, T. Arkava, M. Luszczak, J.T. Kanegaye, and J.S. Bradley Lumbar Punctures and Meningitis // Pediatrics. — November 1. — 2002. — 110(5): 1028–1028.
11. Julia B. Patrone, Samuel E. Bish and Daniel C. Stein TNF-Independent IL-8 Expression: Alterations in Bacterial Challenge Dose Cause Differential Human Monocytic Cytokine Response // The Journal of Immunology. — 2006. — 177: 1314–1322.
12. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children / A. Mukai et al. // Pediatr. Neurol. — 2006. — Jan. — № 1. — P. 25.
13. Cytokine and Cellular Inflammatory Sequence in Enteroviral Meningitis // Masatoki Sato et al // Pediatrics. — V. 112. — №. 5 November.



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**



Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст инфекциях

Т. Н. РЫБАЛКИНА¹, Н. В. КАРАЖАС¹, М. Ю. КАЛУГИНА¹, М. Н. КОРНИЕНКО¹,
В. Ф. УЧАЙКИН², Т. М. ЛЕБЕДЕВА², Н. Ю. КАН², Л. В. ФЕКЛИСОВА³,
М. К. ХАДИСОВА³, А. М. КАРАМЗИН⁴

ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России¹,
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России²,
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского³,
ГБОУ ВПО ИМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва⁴

Показана роль возбудителей оппортунистических инфекций (ОИ) в этиологии инфекционных заболеваний детей на примере длительных субфебрилитетов и обструктивных бронхитов. У детей без выраженных нарушений иммунитета при смешанном инфицировании ОИ протекают более манифестно, что требует назначения соответствующего лечения. В то же время схожесть клинических проявлений не позволяет установить этиологический диагноз заболевания без использования лабораторных методов диагностики. Показана необходимость систематического наблюдения педиатрами за детьми с латентными формами ОИ.

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

Laboratory diagnosis of opportunistic infections at long-subfebrilites and obstructive bronchitis in children with mixed infection

T. N. Rybalkina¹, N. V. Karazhas¹, M. U. Kalugina¹, M. N. Kornienko¹,
V. F. Uchaykin², T. M. Lebedeva², N. U. Kan², L. V. Feklisova³, M. K. Khadisova³, A. M. Karamzin⁴

Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow¹,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow²,
Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow³
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow⁴

The article discusses the role of agents of opportunistic infections (OI) in the etiology of children's infectious diseases illustrated by the long-subfebrilites and obstructive bronchitis. When children without expressed immunity disorders are infected with mixed infections OI have more pronounced manifestations, which requires appropriate treatment. At the same time, the similarity of the clinical manifestations does not mean that an etiological diagnosis can be determined without laboratory diagnostic methods. The importance of routine pediatrics monitoring of children with latent forms of OI is emphasized.

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, Москва¹, ул. Гамалеи, 18; (499)193-43-91

УДК 616.233

Острые респираторные заболевания занимают значительное место в структуре инфекционной патологии детского возраста. Часто они обусловлены возбудителями бактериальной природы. Нередко причиной ОРЗ являются возбудители микоплазмоза и хламидиоза, несколько реже — грибы рода *Candida* [1–3]. В этиологии респираторных заболеваний также значительная роль принадлежит и вирусам, причем очень часто выявляют ассоциации 2-х и более вирусов [4], а также вирусно-бактериальным ассоциациям [5, 6]. В настоящее время большое внимание уделяют таким возбудителям, как RS-вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа. В случае длительного субфебрилитета у детей проводится дифференциальная диагностика между целым рядом заболеваний и, соответственно, и возбудителями [7, 8]. В то же время недооценивают значение таких возбудителей оппортунистических инфекций (ОИ), как пневмоцисты и

герпесвирусы [9–11]. Это обусловлено тем, что возбудители этой группы инфекций, как правило, вызывают манифестный инфекционный процесс только при отсутствии полноценного иммунного ответа. Вместе с тем, первичное инфицирование возбудителями ОИ происходит уже в раннем детском возрасте и у большинства детей заболевание протекает бессимптомно. Затем, вследствие эмоционального стресса, переохлаждения, на фоне других заболеваний могут повторяться эпизоды заболеваний, проявляющиеся уже клиническими симптомами. При этом инфекция, вызванная вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусом может быть кофактором активации ОИ [12].

В то же время схожесть клинических проявлений не позволяет установить этиологический диагноз заболевания без использования лабораторных методов диагностики ОИ.

Цель исследования — определить роль возбудителей ОИ в этиологии инфекционных заболеваний детей на примере длительных субфебрилитетов и обструктивных бронхитов. Показать необходимость систематического наблюдения педиатрами за детьми с латентными формами оппортунистических инфекций.

Материалы и методы исследования

На маркеры ОИ — пневмоцистной, микоплазменной, хламидийной и герпетических (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6) инфекций было обследовано 46 детей с «длительным субфебрилитетом» из Морозовской ДКБ и 56 детей из больницы Св. Владимира с диагнозом «обструктивный бронхит» в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Исследовали сыворотки крови на наличие антител класса IgM и IgG методом ИФА, клетки крови, соскобный материал со слизистой зева на наличие возбудителей и их антигенов — методом НРИФ. Для выявления ранних антигенов герпесвирусов или репродукции вируса применялся быстрый культуральный метод (БКМ). ДНК герпесвирусов, хламидий и микоплазм определяли методом ПЦР.

Результаты и их обсуждение

Маркеры ОИ были выявлены у 95,7% детей с длительным субфебрилитетом (ДС) и у 100% с обструктивным бронхитом (ОБ). Если маркеры герпетических инфекций в обеих группах выявляли одинаково часто: у 87,0% и 87,5% детей, то маркеры микоплазменной инфекции диагностировали у 80,3% детей с ОБ и почти не определяли у детей с ДС. Маркеры пневмоцистной инфекции выявляли приблизительно в одинаковом количестве в обеих группах — у 56,5% больных с ДС и у 62,5% у детей с ОБ. Среди герпетических инфекций у детей с ДС в 76,1% случаев были

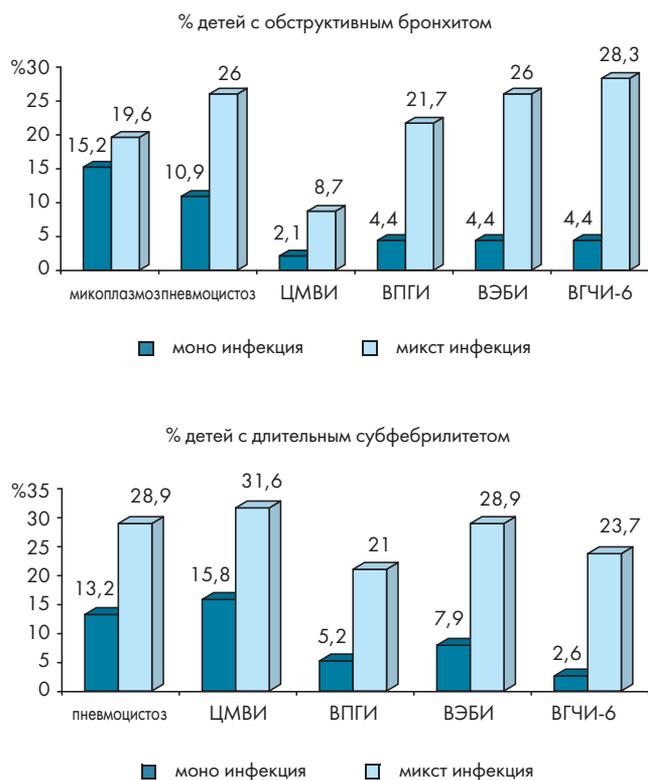


Рисунок 1. Частота моно и микст инфекций при острых формах оппортунистических инфекций у детей с обструктивным бронхитом и длительным субфебрилитетом

обнаружены маркеры цитомегаловирусной инфекции, что было в 1,8 раза больше, чем у детей с ОБ. В то же время 30,4% детей с ДС имели маркеры и других инфекций.

Таблица 1. Ассоциации возбудителей при обструктивном бронхите у детей

Ассоциация герпесвирусов — 17,4%			Ассоциация микоплазм и герпесвирусов — 8,7%		
Возбудитель	Абс.	%	Возбудитель	Абс.	%
ВПГ + ВЭБ	1	2,2	Микоплазма + ВПГ	1	2,2
ВПГ + ВГЧ-6	3	6,5	Микоплазма + ЦМВ	1	2,2
ВЭБ + ВГЧ-6	2	4,4	Микоплазма + ВЭБ	1	2,2
ЦМВ + ВПГ + ВЭБ	1	2,2	Микоплазма + ВГЧ-6	1	2,2
ЦМВ+ВПГ + ВЭБ + ВГЧ-6	1	2,2			
Ассоциация пневмоцист и герпесвирусов — 21,8%			Ассоциация пневмоцист, микоплазм и герпесвирусов — 0,9%		
Возбудитель	Абс.	%	Возбудитель	Абс.	%
Пневмоциста + ЦМВ	2	4,4	Пневмоциста + Микоплазма	1	2,2
			Пневмоциста + Микоплазма + ВПГ	1	2,2
Пневмоциста + ВЭБ	3	6,5	Пневмоциста + Микоплазма + ВЭБ	1	2,2
			Пневмоциста + Микоплазма + ВГЧ-6	1	2,2
Пневмоциста + ВГЧ-6	5	10,9	Пневмоциста + Микоплазма + ВПГ + ВЭБ + ВГЧ6	1	2,2

Таблица 2. Выявление латентных форм оппортунистических инфекций

Контингент	Инфекция	Форма инфекции							
		Латентная (встреча с возбудителем в прошлом)		Носительство		Давно перенесенная инфекция		Итого	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дети с обструктивным бронхитом n = 56	ЦМВИ	15	28,6	1	1,8	3	5,3	19	33,9
	ВПГИ	2	3,6	—	—	2	3,6	4	7,2
	ВЭБИ	1	1,8	7	12,5	7	12,5	15	26,8
	ВГЧИ-6	6	10,7	7	12,5	8	14,3	21	37,5
	Пневмоцистоз	8	14,3	2	3,6	8	14,3	18	32,2
	Микоплазмоз	14	25,0	18	32,1	2	3,6	34	60,7
Дети с длительным субфебрилитетом n = 46	ЦМВИ	9	19,6	1	2,2	8	17,4	18	39,2
	ВПГИ	2	4,3	3	6,5	3	6,5	8	17,4
	ВЭБИ	5	10,9	1	2,2	4	8,7	10	21,8
	ВГЧИ-6	5	10,9	3	6,5	8	17,4	16	34,8
	Пневмоцистоз	3	6,5	—	—	6	13,0	9	19,5
	Микоплазмоз	—	—	—	—	—	—	—	—

В 2,2% случаев инфекция также была вызвана микоплазмой пневмония и хламидией пневмония, в 8,7% — возбудителями бактериальной флоры, в 4,3% — ротавирусами и в 13,0% — вирусами гриппа (А и В) и парагриппа.



Рисунок 2. Сочетание острых форм пневмоцистоза с герпетическими инфекциями у детей с длительным субфебрилитетом

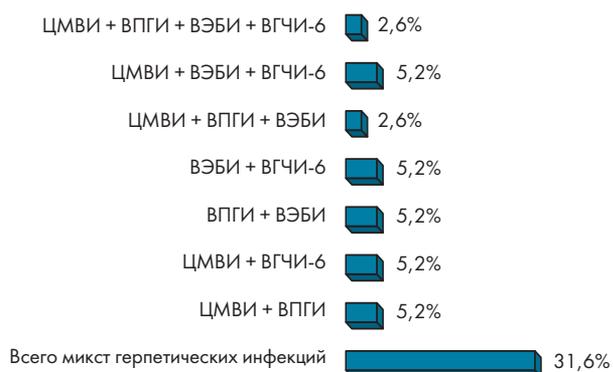


Рисунок 3. Варианты сочетаний острых герпетических инфекций у больных с длительным субфебрилитетом

Следует отметить, что более чем у половины детей из обеих групп ОИ диагностировали в виде микст инфекций (у 55,3% — с ДС и у 58,7% — с ОБ). Наибольшее количество случаев микст инфекции было выявлено среди детей с ВГЧ-6 инфекцией (рис. 1). В 6 раз чаще у детей с ОБ и в 9 раз — у детей с ДС диагностировали микст инфекцию. Количество детей с пневмоцистозом в сочетании с другими инфекциями было в 2,4 и 2 раза больше, чем с моно инфекцией, ЦМВИ — в 4 и 2 раза, ВПГИ — в 5 и 4 раза, ВЭБИ — в 6 и 3,7 раза. Исключение составил только микоплазмоз, выявленный у детей с ОБ, где отличие между числом случаев моно и микст инфекции было незначительным. Так, наиболее часто обструктивный бронхит у детей был вызван сочетанием пневмоцист и герпесвирусов — в 21,8% случаев. Несколько реже, в 17,4% — заболевание было связано только с ассоциацией герпесвирусов (табл. 1).

Почти в два раза реже выявляли микоплазмы с герпесвирусами (в 8,7%), а так же (в 10,9%) — пневмоцисты, микоплазмы и герпесвирусы. При ОБ ассоциация герпесвирусов в большинстве случаев была представлена сочетанием двух вирусов. По одному случаю выявлено с сочетанием двух, трех и даже четырех возбудителей. Ассоциация пневмоцист с герпесвирусами была представлена сочетанием пневмоцист с ВГЧ-6, ВЭБ или ЦМВ. По одному ребенку было выявлено с сочетанием микоплазм с ВПГ, ЦМВ, ВЭБ или ВГЧ-6. Ассоциация пневмоцист, микоплазм и герпесвирусов при ОБ в одном случае была обусловлена только сочетанием пневмоцист и микоплазм, в трех других — присоединением одного из герпесвирусов. У одного ребенка присутствовали маркеры трех герпетических инфекций: ВПГИ, ВЭБИ и ВГЧИ-6.

При длительном субфебрилитете у детей количество комбинаций по ассоциациям возбудителей было выявлено в два раза меньше, чем у детей с обструктивным бронхи-

том. В 31,6% случаев они обусловлены только ассоциацией герпесвирусов и в 23,7% — сочетанием пневмоцист с герпесвирусами. Наиболее часто, в 8% — пневмоцистоз выявлялся одновременно с ЦМВИ, затем в 5% случаев он сочетался с ВЭБИ, в 2,6% с ВГЧ-6 или ВПГ инфекциями (рис. 2). Также по 2,6% приходится на комбинации из трех возбудителей, когда пневмоцисты ассоциировались с ЦМВ и ВГЧ-6 или ВПГ и ВЭБ. При ДС треть ассоциаций была представлена только герпесвирусами (рис. 3). У большинства детей определяли различные комбинации из двух герпесвирусов, у 5,6% — выявлялось сочетание трех вирусов: ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, у 2,6% — ЦМВ, ВЭБ и ВПГ. Также у 2,6% детей отмечали комбинацию из четырех возбудителей: ЦМВ, ВПГ, ВЭБ и ВГЧ-6. При этом необходимо отметить, что только лабораторные исследования позволили установить роль каждого из этих возбудителей в течении инфекционного процесса у этих детей. Так, были выявлены маркеры острой первичной ЦМВИ, стадия реактивации ВПГИ и ВЭБИ, и в отношении последнего возбудителя — стадия реконвалесценции ВГЧ-6 инфекции.

Таким образом, результаты наших исследований убедительно показывают необходимость обследования на маркеры оппортунистических инфекций, для правильной постановки этиологического диагноза и назначения соответствующего лечения.

В то же время без внимания клиницистов остаются дети с латентными формами инфекции (табл. 2).

У детей с ОБ наиболее часто диагностировали латентную микоплазменную инфекцию (в 60,7% случаев). Почти треть обследуемых детей имели маркеры латентных инфекций, вызванных пневмоцистами, а также ВЭБ и ВГЧ-6. У детей с ДС наибольшее число латентных форм приходится (39,2%) на ЦМВ и (34,8%) на ВГЧ-6 инфекцию. Анамнестические титры антител класса IgG, свидетельствующие лишь о встрече с возбудителем в прошлом, имели 25% детей с ОБ к микоплазме пневмония и 28,6% — к ЦМВ. Носительство, когда в слюне или соскобном материале из зева определяли только антигены или ДНК возбудителя, чаще всего выявляли у детей с микоплазмозом. По 12,5% детей были носителями ВЭБ и ВГЧ-6. У части детей, при отсутствии каких либо других маркеров инфекции, были обнаружены лишь антитела класса IgG, свидетельствующие о давно перенесенном заболевании. Наибольшее число таких случаев приходится на пневмоцистоз, ВГЧ-6 и ВЭБ-инфекции. У детей с ДС чаще всего диагностировали: латентные и давно перенесенные ЦМВ и ВГЧ-6 инфекции, латентную форму ВЭБ-инфекции и давно перенесенный пневмоцистоз, а также носительство ВПГ и ВГЧ-6.

Заключение

Результаты нашего исследования показали необходимость лабораторной диагностики ОИ для установления этиологического диагноза. На основании выявления маркеров ОИ можно точно определить стадию и форму заболевания. Поставленный в лаборатории предварительный диагноз на основании выявления маркеров острых моно и микст ОИ, как при первичном инфицировании, так и при реактивации инфекции с учетом клини-

ческой картины заболевания позволяет врачам своевременно назначить или скорректировать этиотропную терапию своим пациентам. Вместе с тем, результаты по выявлению латентных форм инфекции представляются также очень важными и заслуживающими внимания со стороны педиатров, так как с одной стороны дети-носители — это источники инфекции для окружающих, а с другой стороны, латентная инфекция при неблагоприятных условиях в любой момент может перейти в активную форму. Такие дети подлежат систематическому наблюдению педиатра и/или инфекциониста.

Литература:

1. Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. Иммунокорректирующий эффект циклоферона у детей // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы». — СПб, 2005. — 75 с.
2. Куприна Н.П., Шишкина Т.А., Семенченко Л.В., Шишлова С.А. Микробный пейзаж ротоглотки и кишечника у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей // Сборник научных трудов, посвященный 50-летию кафедры детских инфекций ВГМА им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2004. — С. 54—55.
3. Макролидный антибиотик РоксигЕКСАЛ в качестве стартовой терапии при осложненных респираторных заболеваниях / Кладова О. В., Учайкин В. Ф., Легкова Т. П. и др. // Детские инфекции. — 2006. — № 4. — С. 60—66.
4. Мамчик Н.П., Усачева Л.П. Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней // Материалы всероссийской научной конференции. — Самара, 2004. — С. 4—7.
5. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения: пособие для врачей. — М., 2005. — 48 с.
6. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К. Таточенко. — М., 2002. — 268 с.
7. Брызгунов И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение), 2 изд. — Москва: ООО «МИА», 2008. — 240 с.
8. Семененя И.Н., Гурин В.Н. Теоретические и клинические аспекты проблемы субфебрилитета // Физиология человека. — Т. 21. — № 6. — 1995. — С. 127—136.
9. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11. — № 1. — С. 60—63.
10. Выявление маркеров Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с различной патологией / Бошняк Р.Е., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10. — № 3. — С. 64—66.
11. Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В. Пневмоцистоз — актуальная инфекция // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 115—119.
12. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей / Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю. и др. // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 121—125.

Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии

Л. Б. КИСТЕНЕВА

ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского МЗ РФ, Москва

В статье освещены вопросы патогенеза, диагностики, клинических проявлений и лечения цитомегаловирусной инфекции при перинатальном инфицировании.

Ключевые слова: цитомегаловирус, цитомегаловирусная инфекция, дети

The Role of CMV Infection in Formation of Perinatal Pathology

L. B. Kisteneva

Research Institute of Virology named after D.I. Ivanovsky/, Moscow

This article covers the issues of pathogenesis, diagnostics, clinical manifestations and treatment of CMV infections at perinatal infection

Key words: cytomegalovirus, CMV infection, children

Контактная информация: Кистенева Лидия Борисовна — д.м.н., вед. научный сотрудник ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского МЗ РФ; 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16; lborisovna2007@yandex.ru

УДК 615.37:578.825.12

В настоящее время очевидна роль внутриутробных инфекций в формировании младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности, при этом решение данной проблемы требует мультидисциплинарного подхода: одновременного участия специалистов смежных дисциплин: акушеров, педиатров, неонатологов, морфологов, инфекционистов, эпидемиологов и сотрудников лабораторий [1–3].

Патогенез инфицирования и механизм поражения плода цитомегаловирусом

Врожденная ЦМВИ, как правило, результат антенатальной трансплацентарной передачи вируса от матери с первичной или реактивированной инфекцией (обычно протекающей бессимптомно). При первичной ЦМВИ у матери в связи с недостаточностью иммунитета плода вероятность передачи ему ЦМВ и нарушений эмбриогенеза выше, чем при возвратной форме ЦМВИ.

Трансплацентарно цитомегаловирус (ЦМВ) получают от 0,2 до 14% новорожденных. Вирус к плоду попадает через пупочный кровоток и, распространяясь по различным органам, приводит к генерализации инфекции. Попавший в сосудистое русло ЦМВ достигает плавающих в материнской крови ворсин хориона или плаценты и при повреждении эпителия плодной оболочки может проникнуть в околоплодные воды. Другой путь инфицирования плода — трансцервикальный. При прохождении через инфицированный родовой канал перинатальная передача инфекции возможна у 35% новорожденных. Частота обнаружения ЦМВ в генитальном тракте беременных, по данным разных авторов, 7,4–9,7% [1, 3].

Риск инфицирования плода и новорожденного при первичном инфицировании матери во время беременности достигает 50%, в то время как при реактивации хронического инфекционного процесса он составляет около 5% и зависит от природы возбудителя, наличия сопутствующей патологии у беременной женщины (гестоз, фетоплацентарная недостаточность) и способа родоразрешения. Установлено, что 15–20% инфицируются внутриутробно и 80–85% — во время родов [4].

Клинические проявления внутриутробной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у новорожденных и детей раннего возраста

Способность вируса к длительной персистенции во многих органах — отличительная черта ЦМВИ, существенно определяющая ее клинические характеристики.

Клинические проявления ЦМВИ чрезвычайно разнообразны. Вирус поражает практически все органы и ткани в самых различных сочетаниях. Заболевание может протекать в субклинической, легкой, средней и тяжелой формах с токсемикозом и летальным исходом.

Данные о моноклеозоподобном заболевании во время беременности в сочетании с активной репликацией цитомегаловируса и подтвержденной сероконверсией позволяют верифицировать ЦМВИ. Но и при отсутствии клинических признаков инфекции у беременных с активной ЦМВИ нередко происходит внутриутробное инфицирование плода [5–7].

Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования. Раннее внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом сопровождается выкидышами, мертворождениями, нарушениями развития органов и систем (пороки сердца, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, глухота, атрофия зрительных нервов, косопласть, гипоспадия, паховые грыжи и др.) [6, 8–11].

Признаки, с которыми ассоциируется врожденная ЦМВИ, определены на основании многочисленных клинических и лабораторных исследований:

- Петехии, тромбоцитопения и тромбоцитопеническая пурпура, анемия
- Гепато- и спленомегалия
- Пневмония
- Желтуха при рождении
- Микро- и гидроцефалия, энцефалиты, внутримозговые кальцификаты, необъяснимые неврологические отклонения
- Хориоретинит, нарушение слуха
- Гипербилирубинемия (прямая)
- Повышение уровня АлАТ

- Реже имеют место внутриутробная задержка развития и недоношенность [5, 6, 12].

Однако лишь у 5–10% детей при рождении обнаруживаются те или иные признаки заболевания, и для подтверждения врожденной ЦМВИ необходимо выявление цитомегаловируса в моче, слюне, секретах, крови или тканях в течение первых трех недель жизни [12].

При обнаружении ЦМВ после 3-х недель на первом году жизни и наличии вышеуказанных симптомов врожденная ЦМВИ оценивается как «возможная». Врожденную ЦМВИ следует отличать от перинатальной, поскольку клиническая значимость и последствия при разных сроках инфицирования различны. К перинатальной инфекции можно отнести случаи заражения плода во время родов и новорожденного в неонатальном периоде при прохождении через родовые пути матери, через грудное молоко и слюну матери [7].

Полигистиотропность цитомегаловируса обуславливает многообразие клинических форм болезни с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. Одним из наиболее частых симптомов ЦМВИ является гепатомегалия. Цитомегаловирусный гепатит может протекать в безжелтушной и желтушной форме. Безжелтушная форма характеризуется скудной клинической симптоматикой, состояние детей остается удовлетворительным. Для выявления безжелтушной формы гепатита важно обнаружение гепатомегалии и повышенного уровня аминотрансфераз (в 1,5–2 раза и более) с преобладанием АсАТ над АлАТ. При желтушной форме гепатита возможно два варианта течения: благоприятное с постепенным выздоровлением или прогрессирующее с формированием билиарного цирроза вследствие развития облитерирующего холангита. Спленомегалия может быть единственным признаком врожденной ЦМВИ, указывающим на инфекцию при рождении, или сочетаться с другими ее симптомами. Прямое действие цитомегаловируса на мегакариоциты костного мозга приводит к тромбоцитопении и локализованной или генерализованной петехиальной сыпи [7].

В редком поражении ЖКТ при врожденной ЦМВИ преобладает диспептический синдром (рвота, диарея, вздутие живота) и прогрессирующая дистрофия, отражающие признаки энтероколита. Нередко отмечается нефропатия, в основном в виде интерстициального нефрита: в моче обнаруживаются следы белка, единичные гиалиновые цилиндры, лейкоциты, редкие эритроциты [10].

Изменения со стороны ЦНС, занимающие существенное место в симптоматике врожденной ЦМВИ, могут быть связаны как со специфическим воспалительным процессом в оболочках и веществе головного мозга, так и с нарушением мозгового кровообращения и гипоксией [13]. По данным Молочниковой Е. А. (2004), Burdzenidze E. T. et al (2005) дети с поражением ЦНС рождаются с малой массой тела, угнетенными рефлексами, иногда у них наблюдаются расстройства актов глотания и сосания, часто отмечается косоглазие и нистагм, мышечная гипотония, сменяющаяся повышенным тонусом мышц конечностей. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии находят кисты, внутрикраниальные кальцификаты в веществе головного мозга, атрофию коры мозга, внутричерепную гипертензию и микроцефалию, внутреннюю гидроцефа-

лию, порэнцефалическую и перивентрикулярную энцефаломалию [14, 15].

Острая врожденная форма ЦМВИ, как правило, носит генерализованный характер, протекает тяжело, осложняется присоединением вторичных инфекций и часто заканчивается летально в первые недели жизни ребенка. Одним из характерных проявлений ЦМВИ при внутриутробном заражении является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развивающийся на фоне неразвитости ретикулоэндотелиальной системы.

Поражения глаз могут проявляться хориоретинитом с возможной атрофией зрительного нерва и развитием слепоты, реже наблюдаются увеит и катаракта. Упоминания о врожденном нарушении слуха у детей, рожденных от матерей, инфицированных ЦМВ во время беременности встречаются во многих публикациях. Как при манифестных, так и субклинических формах врожденной ЦМВИ нередко встречается сенсорноневроральная глухота; у 10–12% детей формируются остаточные явления в виде тугоухости, кохлеарных и вестибулярных нарушений [5, 10, 16, 17]. По мнению Деминой Ю. А. (2006), именно ЦМВИ считают одной из наиболее частых причин нарушения слуха в детстве [18].

Большинство летальных исходов при врожденной ЦМВИ наступает в раннем неонатальном периоде и связано с полиорганной патологией, тяжелыми расстройствами функции печени, кровоточивостью, диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и вторичной бактериальной инфекцией. Летальный исход, который наступает после первого месяца жизни, но в течение первого года жизни, обычно обусловлен прогрессирующим печеночным заболеванием, тяжелой печеночной недостаточностью. Летальные исходы после первого года жизни редки и обычно связаны с тяжелыми неврологическими дефектами, истощением, пневмонией и присоединением других инфекций [19].

Первые симптомы перинатальной ЦМВИ могут появиться спустя 4 недели после рождения или в более поздние сроки — до 12 недель. Чаще всего перинатально приобретенная ЦМВИ протекает в субклинической форме и, в отличие от врожденной, реже сопровождается поражением ЦНС и чаще — патологией бронхолегочной системы [6, 14, 20].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Клиническая диагностика цитомегалии затруднена в связи с выраженным полиморфизмом данного заболевания. Лабораторная диагностика основывается на различных методах выявления ЦМВ, его антигенов, специфических антител, характерных морфологических изменений, идентификации вирусной ДНК. К наиболее доступным методам относятся цитоскопический анализ слюны и мочи, гистологическое исследование биопсийного и аутопсийного материалов с целью поиска ЦМ-клеток.

Вирусологические методы включают в себя изоляцию вируса на клеточной культуре (фибробласты эмбриона человека) после заражения ее материалов от больных, выявление в культуре ткани ранних вирусных антигенов до наступления цитопатического действия с помощью моноклональных антител. Метод молекулярной гибридизации, полимеразная цепная реакция позволяют обнаружить ви-

русную ДНК непосредственно в исследуемых образцах. Для выявления антител к ЦМВ используют иммунофлюоресцентный анализ, твердофазный радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ и иммуноблот, дающие возможность раздельного определения иммуноглобулинов классов М и G. Обнаружение антител класса М свидетельствует о первичной или реактивированной форме ЦМВИ. Наличие последней подтверждает одновременное выявление в крови иммуноглобулинов класса G. Однако при врожденной цитомегалии титр IgM анти-ЦМВ постепенно снижается, и на втором году жизни они могут отсутствовать, поэтому следует использовать весь комплекс доступных лабораторных исследований.

Врожденную форму ЦМВИ следует дифференцировать от таких инфекционных эмбрио- и фетопатий, как краснуха, листериоз, токсоплазмоз, герпетическая инфекция, сифилис. Дифференциальный диагноз проводится также между ЦМВИ и гемолитической болезнью новорожденных, родовыми травмами, наследственными синдромами. При этом большое значение имеют анамнестические данные. Важную роль в установлении причин заболевания играют патоморфологические исследования плаценты, пуповины и плодных оболочек.

Для правильной интерпретации результатов серологических исследований важно представлять себе основные закономерности формирования гуморального иммунитета при различных формах ЦМВИ. Поскольку IgG анти-ЦМВ хорошо проходят через плаценту, иммуноглобулины этого класса у новорожденных, как правило, материнского происхождения. То есть они являются маркерами инфицированности матери, а не ребенка. К возрасту 1 месяца титр материнских IgG анти-ЦМВ резко падает, а к 6 месяцам жизни у большинства детей они полностью исчезают.

У новорожденных с необычной и типичной клинической картиной, родившихся у матерей, во время беременности которых подозревали ЦМВИ, а также у новорожденных с необычными клиническими симптомами без данных о ЦМВИ в материнском анамнезе необходимо определять вирус в моче, слюне и/или в секрете из зева, а также выявлять специфические антитела. Позитивные результаты тестов на вирус на 1–2 неделе после рождения ребенка указывают на наличие инфекции точнее, чем определение антител, если у ребенка есть врожденная инфекция. Титры IgG антител в организме младенца при рождении соответствуют таковым у матери. Позитивный результат вирусологического исследования в возрасте 4 недель и старше уже не позволяют выяснить момент инфицирования.

ЦМВ способен оказывать неблагоприятное воздействие на состояние иммунитета. Иммунный ответ на врожденную инфекцию в условиях продолжающейся вирусной репликации приводит к формированию иммунных комплексов, изменениям субпопуляционного состава лимфоцитов: снижением уровня активности NK-клеток и числа Т-хелперов, увеличением числа супрессоров/цитотоксических клеток и, как следствие, снижением соотношения CD4/CD8, повреждением системы интерлейкинов, клональной элиминацией иммуноцитов специфического иммунного ответа, поликлональной активацией В-клеток, синтезом аутоантител. Возможно, существует непосредственный цитотоксический

эффект CMV. Показано, что заражение CMV запускает механизмы апоптоза [21].

Серологическое и вирусологическое обследование целесообразно дополнить определением показателей клеточного и гуморального иммунитета. Это позволит более объективно оценить ситуацию и выбрать правильную тактику терапии. Состояние иммунной системы у преждевременно рожденных детей напрямую зависит от гестационного возраста. Выявленное снижение клеточного и гуморального иммунитета патогенетически обосновывает применение заместительной терапии интерферонами [22].

Лечение

Лечение новорожденных и детей первого года жизни, инфицированных цитомегаловирусом внутриутробно, является сложной и во многом нерешенной задачей. Надежной этиотропной терапии до настоящего времени нет. Задачи, которые ставятся при лечении больных с ЦМВИ, состоят в том, чтобы добиться прекращения продуктивной вирусной репликации и вирусной экскреции, перевести инфекцию в стадию латенции и способствовать установлению контроля иммунной системы организма по недопущению активизации инфекции. Основными препаратами для лечения этих инфекций являются противовирусные и иммуномодулирующие. В настоящее время широкое применение для лечения вирусных инфекций получили аналоги нуклеозидов. Принцип действия пуриновых и пиримидиновых аналогов состоит в том, что они препятствуют включению нуклеотидов в ДНК цитомегаловируса, и, следовательно, являются эффективными ингибиторами репликации вирусной ДНК.

К сожалению, все применяемые в настоящее время препараты не приводят к полной элиминации вируса. К тому же эти препараты весьма токсичны, и при их использовании требуется строгий контроль. К сожалению, ганцикловир (цимевен), являющийся наиболее эффективным препаратом этого ряда для лечения ЦМВИ, обладает высокой токсичностью, выраженным миелосупрессивным действием с развитием лейкопении и тромбоцитопении. Поэтому ганцикловир не может быть применен для лечения цитомегаловирусного заболевания у новорожденных. Использование ганцикловира в других возрастных группах возможно при наличии строгих показаний и достоверном диагнозе, если ЦМВИ несет непосредственную угрозу жизни ребенка.

Более того, неполное подавление вирусной репликации в организме во время длительной антивирусной терапии приводит к развитию резистентности. Так, в литературе имеются сведения о возникновении штаммов цитомегаловируса, устойчивых к ганцикловиру, фоскарнету, цидофовиру, и фомивирсену. Кроме того, ни один из существующих препаратов не имеет лицензии на использование для лечения новорожденных детей и детей раннего возраста [23].

Реализация патогенных потенциалов цитомегаловируса находится в тесной связи с состоянием защитных механизмов организма. Формирующееся при ЦМВИ иммунодефицитное состояние является основанием для использования иммуноглобулинов в профилактике и лечении активной ЦМВИ у новорожденных и детей младшего возраста.

Ранее механизм действия иммуноглобулинов объясняли их заместительным эффектом, однако в последние годы было установлено, что препараты иммуноглобулинов обладают также и иммуномодулирующим и антитоксическим действием, активируют опсонофагоцитарные реакции. Для лечения активной ЦМВИ у новорожденных применяют иммуноглобулинотерапию, по существу пассивную иммунизацию. Цитомегаловирусный гипериммунный глобулин в 4–8 раз превышает титр антител по сравнению с неселекционированным иммуноглобулином. Однако прямой корреляции между нейтрализующими ЦМВ антителами и защитой человека не показано.

В настоящее время помимо отечественного препарата известны три формы анти-ЦМВ гипериммунного глобулина: Cytotect (Биотест, Германия), Cytogam (USA) и Gamunex (Байер, Германия). По заявленным производителями данным, уровень IgG anti-CMV выше у Cytotect, чем у Cytogam и у Gamunex. Однако, по данным независимого исследования института вирусологии университета им. Г. Гейна, уровень специфических IgG anti-CMV в цитогаме (Cytogam) составляет 13,5 mg/ml, что выше, чем в цитотекте (Cytotect) и значимо выше, чем в гамунексе (Gamunex) [24].

При лечении активной цитомегаловирусной инфекции у детей сейчас широко используется цитотект (неоцитотект) (фирма «Биотест», Германия), иммуноглобулин 4-го поколения «Октагам» (Швейцария), серии отечественного нормального человеческого иммуноглобулина с высоким титром антител к цитомегаловирусу (в ИФА 1 : 64 000). Препараты иммуноглобулина противопоказаны больным с повышенной чувствительностью к иммуноглобулину человека.

Результаты проведенных наблюдений и исследований свидетельствуют об определенной эффективности комбинированной терапии из двух препаратов, обладающих разным механизмом действия [25]. Полученные данные о нарушениях в иммунном статусе, прежде всего в Т-клеточном звене иммунитета при цитомегалии послужили основанием для применения иммуномодуляторов (тактивин, тималин, имунофан и др.).

А слабая индукция интерферона при ЦМВИ объясняет необходимость назначения препаратов интерферона или индукторов интерферона.

Вакцина против ЦМВ до сих пор не создана. В последнее время идут работы по разработке субъединичной вакцины, приготовленной из белка вирусной оболочки.

Дети, инфицированные цитомегаловирусом, даже при отсутствии у них клинических проявлений нуждаются в длительном наблюдении.

Литература:

1. Землянский О.А. Эпидемиология внутриутробных инфекций плодов и новорожденных и оптимизация системы слежения за ними: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 24 с.
2. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — С. 48–52.
3. Царегородцев А.Д. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации / Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 2. — С. 4–7.
4. Симеон Х.Г. Клинико-лабораторная характеристика и диагностические критерии внутриутробных инфекций у новорожденных: Автореф. дисс. ... к. м. н. — Москва, 2000. — 30 с.
5. Barbi M. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss / Barbi M., Binda S., Caroppo S. // J. Clin. Virol. — 2006. — 35(2) : 2069.
6. Arav-Boger R. Viral load in congenital cytomegalovirus infection / Arav-Boger R., Pass R. // Herpes. — 2007. — 14(1) : 17–22.
7. De Vries J. The ABCs of CMV // Adv. Neonatal. Care. — 2007. — 7(5) : 248–55.
8. Антонов О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей / Антонов О.В., Антонова И.В., Дзюбаш О.В. // Детские инфекции. — 2005. — № 2. — С. 64–66.
9. Цитомегаловирусная инфекция при заболеваниях сердца у детей первого года жизни / Котлукова Н.П., Скуреева Л.А., Рыбалко Н.А. и др. // Сб. «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». — 2010. — С. 61–65.
10. Орехов К.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция / Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 49–55.
11. Kociecki J. Cytomegalovirus infection-selected aspects of clinical pathology / Kociecki J., Kociecka W., Dmitriew A. // Klin. Oczna. — 2007. — 109 (1–3) : 74–8.
12. Barbi M. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss / Barbi M., Binda S., Caroppo S. // J. Clin. Virol. — 2006. — 35(2) : 2069.
13. Матвеев В.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — 1996.
14. Neurological symptoms of cytomegalovirus infection in children / Burdzenidze E., Chundzadze M., Zhvania M. et al. // Georgian Med. News. — 2005. — 122 : 44–47.
15. Молочникова Е.А. Состояние церебральной гемодинамики у детей раннего возраста с цитомегаловирусной и ассоциированной с ней инфекциями: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — 2005. — 24 с.
16. Stehel E.K. Newborn Hearing Screening and Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection / Stehel E.K., Angela G. // Pediatrics. — 2008. — 121 : 970–975.
17. Lagasse N. Congenital CMV-infection and hearing loss / Lagasse N., Dhooge I., Govaert P. // Acta Otorhinolaryngol Belg. — 2000. — 54 (4) : 431–6.
18. Демина Ю.А. Цитомегаловирусная инфекция как одна из причин нейросенсорной тугоухости у детей // Рос. вестник перин. и педиатрии. — 2006. — Т. 51. — № 1. — С. 37.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy — Unated States, 2007 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2008. — 57 (3) : 65–8.
20. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome / Pass R.F., Fowler K.B., Vorpana S.B. et al. // J. Clin. Virol. — 2006. — 35(2) : 216–20.
21. Барычева Л.Ю. Особенности иммунной адаптации у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 3. — С. 48–54.
22. Состояние здоровья детей, перенесших острую герпесвирусную инфекцию в зависимости от уровня антигенной нагрузки / Учайкин В.Ф., Харламова Ф. С., Кан Н.Ю. и др. // XVI Конгресс педиатров России. — 2012. — С. 782.
23. Nigro G. Maternal-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2009. — 22 (2) : 169–74.
24. Ludwig A. (Germany) 3 Congenital Cytomegalovirus Conference, Paris, Decartes University, 23–25 september, 2010 (эл. версия).
24. Кистенева Л.Б. Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мер: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2011.

Клинико-патогенетическое обоснование и эффективность применения внутривенного иммуноглобулина у детей с бактериальными гнойными менингитами

Т. Е. МАКАРОВА, В. П. МОЛОЧНЫЙ

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

В статье представлены данные об изучении эффективности использования внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) у детей, больных бактериальными гнойными менингитами (БГМ) различной этиологии, протекающими с выраженным отеком головного мозга. Основанием для замещения иммунодефицита иммуноглобулинов у больных БГМ, по нашим данным, являлись клинические синдромы, выраженные в баллах и лабораторные показатели уровня IgG в крови, ликворе детей. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения ВИГа при БГМ, протекающих в тяжелой степени тяжести, которые сопровождаются выраженной иммунологической недостаточностью, проявляющейся недостаточным синтезом IgG.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, дети, общетоксический, общемозговой, менингеальный, энцефалитический синдром и синдром двигательных нарушений, отек головного мозга, иммунологическая недостаточность, иммуноглобулин G

Clinical and Pathogenetic Substantiation and Efficacy of Intravenous Application of Immunoglobulin in Children with Bacterial Purulent Meningitis

T. E. Makarova, V. P. Molochny

Institute of Advanced Training for Healthcare Professionals, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

The article presents data on a study of the effectiveness of intravenous application of immunoglobulin in children with purulent bacterial meningitis of different etiology progressing with pronounced cephaloedema. According to our data, the reason for substitution of the immunoglobulin deficiency in patients with purulent bacterial meningitis is clinical syndromes, expressed in points and laboratory indicators of the level of IgG in blood and cerebrospinal fluid of children. The findings give evidence of the efficacy of Intravenous Immunoglobulin application at severe purulent bacterial meningitis accompanied by pronounced immune deficiency, manifested in insufficient synthesis of IgG.

Key words: bacterial purulent meningitis, children, general toxicity, cerebral, meningeal, encephalitic syndromes, motor disorder syndrome, cephaloedema, immune deficiency, immunoglobulin G

Контактная информация: Макарова Татьяна Евгеньевна — к.м.н., доц., зав. кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии КГБ ОУДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская 9; 8 (4212) 72-87-15, e-mail: @ipksz/khv/ru

УДК 615.03:579.845

В структуре общей патологии нервной системы менингиты являются одной из наиболее частых клинических форм. Заболеваемость менингитами среди детей в Российской Федерации составляет в среднем 8,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Сохраняется высокая летальность при бактериальных гнойных менингитах (БГМ), достигающая 4—10%, что обусловлено тяжестью течения и многочисленными осложнениями болезни. К ним относятся: инфекционно-токсический шок (ИТШ), гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС), синдром нейросенсорной тугоухости, развитие парезов и параличей, апаллический синдром. Стойкие органические поражения центральной нервной системы (ЦНС) в резидуальном периоде отмечаются почти у 1/3 переболевших детей [3, 4].

Неудовлетворительный клинический выход обусловлен как физиологическим несовершенством иммунной системы у детей раннего возраста, так и недостаточной изученностью особенностей патогенеза БГМ, а также отсутствием достоверных критериев определения степени тяжести процесса и оценки адекватности проводимого лечения [5, 6]. Исход заболевания, тяжесть клинических проявлений во многом зависят от ответа метаболических систем макроорганизма на инфекционный стресс, от способности гуморального и фагоцитарного звена иммунной системы адекватно реагировать на внедрившийся возбудитель. В связи с

этим изучение отдельных звеньев патогенеза, в частности состояние гуморального звена иммунитета при БГМ у детей будет способствовать совершенствованию патогенетической терапии и снижению летальности при бактериальных гнойных менингитах у детей.

Цель исследования: на основании изучения клиники и отдельных звеньев патогенеза бактериальных гнойных менингитов у детей обосновать патогенетическую терапию, направленную на коррекцию иммунологических нарушений.

Материалы и методы исследования

Для клинической оценки стадии отека мозга у детей, больных БГМ, мы использовали критерии Ю. В. Лобзина (2003) в нашей модификации [7], применив балльную оценку выраженности отдельных симптомов и синдромов болезни. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы в зависимости от отека головного мозга. Всего под наблюдением находилось 276 больных БГМ с этиологически расшифрованным диагнозом. У 164 больных БГМ был обусловлен менингококком, у 28 — гемофильной палочкой, у 27 — пневмококком, у 29 — стрептококком, у 17 — стафилококком, у 11 детей был диагностирован БГМ смешанной этиологии. Группу сравнения составили условно здоровые дети (25 человек).

В качестве оценки основных звеньев иммунитета использовали гемограмму с определением содержания лейкоцитов, лимфоцитов. Функцию В-лимфоцитов оценивали по уровню в крови и ЦСЖ иммуноглобулинов трех классов: IgA, IgM, IgG. Иммуноглобулины определяли стандартным методом Манчини (иммунодиффузия в геле).

Для заместительной цели мы использовали иммуноглобулин человеческого 5% (НПО «Микроген», Хабаровское отд.). Основным компонентом данного препарата является иммунологически активная фракция белка сыворотки крови человека. Около 95–96% общего белка представлена иммуноглобулином G. Разовая доза препарата составила 1 мл/кг массы тела в сутки. Курс лечения состоял из 3–5 трансфузий, производимых каждые 24 часа.

Результаты и их обсуждение

Для унификации клинических проявлений БГМ у детей нами использовались следующие ведущие синдромы в клинике БГМ: общетоксический (ОТС), общемозговой (ОМС), менингеальный (МС), энцефалитический (ЭС) и синдром двигательных нарушений (СДН). Все симптомы основных синдромов были выражены в баллах.

В целях облегчения машинной обработки полученного материала, клинические симптомы каждого синдрома были формализованы, а их величина выражена в баллах (0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — незначительная выраженность, 2 балла — выраженный симптом, 3 балла — резко выраженный симптом).

Как оказалось, выраженность ОТС напрямую, зависела от стадии отека головного мозга (ОГМ). Так, при ОГМ I стадии сумма баллов, отражающих ОТС, составила $6,9 \pm 1,7$ б., при II стадии — $8,12 \pm 1,9$ б. ($p_1 < 0,01$) и при III стадии — $12,2 \pm 2,5$ б. ($p_2 < 0,001$ и $p_3 < 0,02$). При оценке выраженности общемозгового синдрома сумма баллов достоверно различалась: при ОГМ I стадии она

равнялась $5,2 \pm 0,3$ б., при ОГМ II — $7,5 \pm 0,5$ б., при ОГМ III сумма баллов составила $10,3 \pm 0,6$ б. ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$ и $p_3 < 0,02$ соответственно). Суммируя полученные баллы, отражающие симптомы менингеального синдрома, было выявлено, что наименьшее количество баллов зарегистрировано у больных I группы, наибольшее — у детей III группы ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,001$). Общая сумма баллов, отражающая выраженность энцефалитического синдрома, при I стадии ОГМ составила $7,1 \pm 0,6$ б., при II стадии — $9,0 \pm 0,7$ б. и при III стадии — $17,8 \pm 1,6$ б. ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,02$, $p_3 < 0,001$). Синдром двигательных нарушений проявлялся у больных I группы суммой баллов — $5,0 \pm 0,3$ б., у больных II группы — $7,0 \pm 0,4$ б. и у больных III группы — $8,5 \pm 1,3$ б. ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$).

Сложив сумму баллов всех синдромов, мы получили у больных с наличием отека головного мозга I стадии среднее число $31,1 \pm 3,9$ б., при II стадии — $43,7 \pm 5,6$ б. и при III — $62,7 \pm 6,2$ б., существенно различающихся между собой ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,001$).

Используя метод реоэнцефалографии, мы подтвердили наличие стадий отека головного мозга у детей, больных БГМ, с помощью измерения базового импеданса (БИ), отражающего общее количество жидкости в полости черепа.

Базовый импеданс (БИ) существенно не изменялся у больных I группы по сравнению с показателями сопоставимой группы ($p > 0,5$). Во II группе этот показатель достоверно снизился (на 55%) по сравнению с показателями условной нормы ($p < 0,002$). Наиболее выраженные изменения БИ были выявлены у больных III группы — он был ниже показателей сопоставимой группы на 82,4% ($p < 0,001$), свидетельствуя о значительном накоплении жидкости (включая и кровь, и ликвор) в полости черепа больных БГМ.

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов в крови и цереброспинальной жидкости у детей с бактериальными гнойными менингитами в остром периоде заболевания (г/л)

Группы детей	IgM		IgG		IgA	
	Кровь	ЦСЖ	Кровь	ЦСЖ	Кровь	ЦСЖ
I группа, n = 16	$0,6 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,6 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$12,7 \pm 0,19$ $p_1 < 0,02$	$25,4 \pm 0,42$ $p_1 < 0,001$	$0,8 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$1,52 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$
II группа, n = 12	$0,6 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,5$	$0,3 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$9,0 \pm 0,16$ $p_1 > 0,5$ $p_2 < 0,001$	$20,1 \pm 0,32$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$0,6 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,8 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
III группа, n = 8	$0,2 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$0,1 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$5,3 \pm 0,17$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$8,3 \pm 1,05$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$0,3 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	$0,4 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Сопоставимая группа, n = 10	$0,9 \pm 0,03$	$0,001 \pm 0,0002$	$8,2 \pm 1,45$	$0,03 \pm 0,005$	$1,2 \pm 0,007$	$0,003 \pm 0,00001$

n — количество обследованных больных; p_1 — достоверность различий между показателями, полученными у детей, больных БГМ и показателями, выявленными у детей сопоставимой группы; p_2 — достоверность различий между показателями, полученными в I группе обследованных и показателями, выявленными у детей II группы; p_3 — достоверность различий между показателями, полученными в I группе обследованных и показателями, выявленными у детей III группы; p_4 — достоверность различий между показателями, полученными в II группе обследованных и показателями, выявленными у детей III группы

Таблица 2. Соотношение содержания IgG и IgM в цереброспинальной жидкости у больных бактериальными гнойными менингитами в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции (г/л)

Группы обследованных	Острый период	Период реконвалесценции
I группа n = 10	42,3 ± 2,28 p ₁ < 0,05	436,7 ± 32,46 p ₁ < 0,001 p ₅ < 0,001
II группа n = 8	67,0 ± 3,17 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	520,7 ± 48,19 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,25 p ₅ < 0,001
III группа n = 6	83,0 ± 4,39 p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001	72,0 ± 5,73 p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001 p ₅ > 0,1
Сопоставимая группа n = 10	30,0 ± 1,87	30,0 ± 1,87

n — количество обследованных больных; p₁ — достоверность различий между показателями, полученными у детей I, II и III групп и показателями, выявленными у детей сопоставимой группы; p₂ — достоверность различий между показателями, полученными у детей II и I групп; p₃ — достоверность различий между показателями полученными у детей III и I групп; p₄ — достоверность различий между показателями полученными у детей III и II групп; p₅ — достоверность различий между показателями, полученными у детей в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции

Нами было изучено содержание основных иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) в крови и ЦСЖ больных БГМ (табл. 1).

В остром периоде БГМ у детей (табл. 1) отмечалось достоверное снижение содержания IgM в крови.

При этом у больных I и II групп уменьшение было одинаковым — в 1,5 раза по сравнению с показателями условной нормы (p₁ < 0,001, p₁ < 0,001), у больных III группы еще меньше — в 4,5 раза (p₁ < 0,001). В то же время в

ЦСЖ детей БГМ было выявлено значительное повышение содержания IgM: у детей I группы данный показатель увеличивался в 600 раз, II группы — в 300 раз и у больных III группы — только в 100 раз по сравнению с нормой. То есть, очевиден прогрессирующий иммуноглобулиновый (IgM) дефицит у детей III группы, выявленный в очаге воспаления (ЦНС).

Содержание IgG в крови больных БГМ в остром периоде болезни, достоверно повышалось только у пациентов I группы (p₁ < 0,02), у детей III группы уровень IgG, наоборот, достоверно снижался по сравнению с показателями сопоставимой группы (p₁ < 0,05).

В то же время в ЦСЖ нами выявлено значительное увеличение количества IgG. У больных I группы данный показатель был увеличен в 846 раз, у больных II группы — в 670 раз и у больных III группы — лишь в 276 раз (p₁ < 0,001). И вновь мы наблюдаем относительно меньшее увеличение содержания IgG в ЦСЖ у наиболее тяжелобольных детей, при достоверном уменьшении его уровня в крови, что можно интерпретировать как наличие относительной вторичной иммунной недостаточности у данной категории больных в виде дефицита IgG и IgM, то есть наличие недостаточности гуморального звена иммунитета.

При исследовании содержания IgA в крови нами было выявлено снижение его уровня, наиболее выраженное у больных III группы. В ЦСЖ детей I группы уровень IgA был выше в 500 раз по сравнению показателем сопоставимой группы, во II группе — в 266 раз и в III группе — только в 133 раз выше нормы. То есть, оказалось, что, чем тяжелее ОГМ, тем меньшее увеличение уровня IgA регистрируется в ЦСЖ детей. Учитывая роль секреторных иммуноглобулинов по связыванию микробов на поверхности естественных барьеров, относительное уменьшение их содержания в ЦСЖ у больных III группы, можно предположить, что выявленные изменения являются свидетельством снижения барьерной функции мозговых оболочек у больных БГМ при выраженном ОГМ.

Кроме того, мы изучили соотношение концентраций IgG и IgM в ЦСЖ у больных БГМ в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции, учитывая известное по-

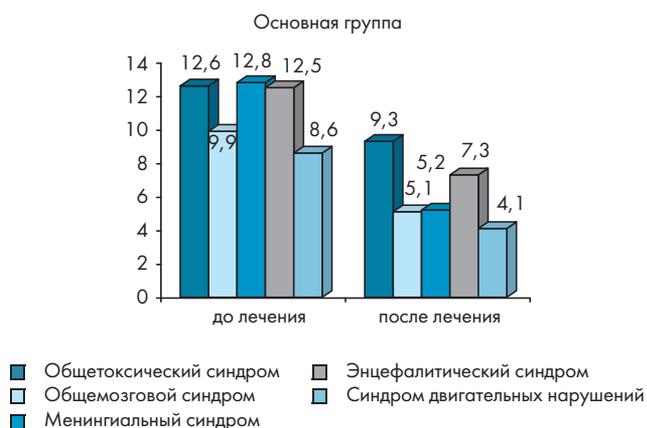


Рисунок 1. Балльная оценка основных клинических синдромов у детей, больных бактериальными гнойными менингитами, на фоне терапии ВИГОм (основная группа)

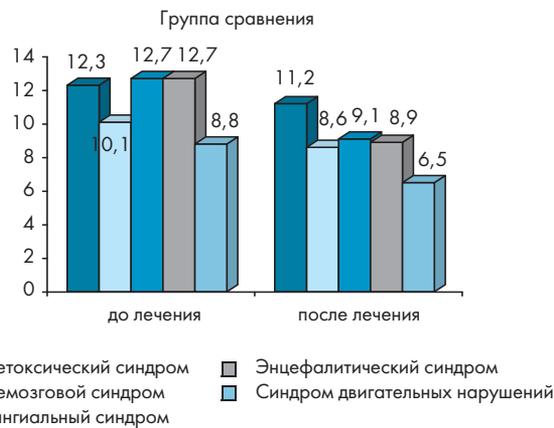


Рисунок 2. Балльная оценка основных клинических синдромов у детей, больных бактериальными гнойными менингитами, (группа сравнения)

ложение о замене синтеза IgM на IgG по ходу формирования гуморального иммунного ответа.

Соотношение содержания IgG и IgM в ЦСЖ у больных БГМ в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции представлено в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, показатель, отражающий соотношение содержания IgG и IgM в ЦСЖ в остром периоде заболевания, был умеренно увеличен по сравнению с нормой у детей всех групп. Он достоверно увеличивался пропорционально тяжести болезни. В периоде реконвалесценции этот показатель существенно и многократно повышался у больных I и II групп ($p_5 < 0,001$). В то же время, у больных III группы он статистически не отличался от показателя, выявленного у этих же больных в остром периоде болезни ($p_5 > 0,1$), что свидетельствует о длительном сохранении иммунной недостаточности в гуморальном звене иммунитета у данной категории больных, прежде всего в отношении продукции IgG в необходимом количестве. На основании вышеизложенного, учитывая наличие у больных III группы гнойного воспаления с развитием вторичной иммунной недостаточности, мы посчитали необходимым и обоснованным дополнить патогенетическую терапию назначением внутривенного иммуноглобулина (ВИГ).

Мы пролечили 12 больных с III стадией ОГМ, которые получали ВИГ. В качестве группы сравнения было обследовано 8 детей, которым проводилась комплексная терапия, в соответствии с отработанными стандартами.

Согласно полученным данным, балльная оценка каждого синдрома в обеих группах до лечения достоверно была неотличима друг от друга ($p > 0,5$). Контрольные измерения показателей для сравнения проводили на пятые-шестые сутки терапии детей.

Оценка клинических синдромов, представленных на рис. 1, 2, показала, что применение ВИГа в комплексной терапии больных БГМ способствовало быстрой положительной динамике основных клинических синдромов. Так, например, общетоксический синдром в основной группе больных был купирован достоверно раньше, чем в группе сравнения ($p_2 < 0,05$). Основные неврологические синдромы, отражающие отек головного мозга (ОМС, МС, ЭС, СДН), также значительно отличались у больных, получавших ВИГ, по сравнению с группой детей, находившихся на базисной терапии ($p_2 < 0,01$, $p_2 < 0,001$). Суммарная

балльная оценка основных синдромов у больных БГМ показала достоверно меньшую сумму баллов у больных основной группы на фоне терапии ВИГом ($p_2 < 0,02$) по сравнению с динамикой тех же показателей у больных группы сравнения.

Важным объективным критерием применения любого препарата при лечении больных является продолжительность пребывания больного на койке. Как оказалось, в основной группе детей средняя длительность госпитализации составила $22,7 \pm 1,8$ дня, в группе сравнения — $29,8 \pm 2,3$ дня ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенное исследование по оценке эффективности применения ВИГа в комплексной терапии БГМ у детей, свидетельствовало о его положительном влиянии на динамику клинических синдромов и иммунологических показателей. У детей основной группы на фоне терапии с применением ВИГа сокращалась продолжительность основных неврологических синдромов. Кроме того, у этих больных лечение с применением ВИГа значительно сокращало среднюю продолжительность пребывания больного на койке. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать внутривенный иммуноглобулин в комплексной терапии детей, больных БГМ.

Литература:

1. Иванова В.В. Бактериальные менингиты у детей / В.В. Иванова, М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Дубова Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36; 14.00.09. — Краснодар, 2004. — 20 с.
3. Скрипченко Н.В. Дисфункция иммунной системы в патогенезе развития осложнений менингококковой инфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Э.А. Кашуба, О.А. Рычкова // Инфекц. болезни. — 2009. — № 2. — С. 32–37.
4. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб.: Фолиант, 2003. — 128 с. — (Актуальные инфекции).
5. Hasbun R. Treatment of bacterial meningitis / R. Hasbun, S.I. Aronin, V.J. Quagliarello // Comprehensive Therapy. — 1999. — V. 25. — № 2. — P. 73–81.
6. Ройт А.М. Иммунология: учебник / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
7. Макарова Т.Е. Значение балльной оценки клинических синдромов при бактериальных гнойных менингитах у детей / Т.Е. Макарова, В.П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — № 3. — С. 17–24.

Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза

И. П. БАРАНОВА, Д. Ю. КУРМАЕВА, О. Н. ЛЕСИНА

ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Для оценки значимости клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза проведен статистический анализ данных у 280 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 34 лет, с применением непараметрического метода статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла). Выделены три опорных клинико-патогенетических синдрома

(лимфопротрофически-тонзиллярный, лимфопротрофически-паренхиматозный, лимфостатически-эктодермальный) и дана характеристика лабораторного синдрома иммунного дисбаланса. Предложен алгоритм диагностики инфекционного мононуклеоза с включением клинических, лабораторно-инструментальных, иммунологических исследований.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, клинико-патогенетические синдромы, иммунный дисбаланс, алгоритм диагностики

Diagnostic Value of Clinical and Laboratory Immunological Signs of Infectious Mononucleosis

I. P. Baranova, D. Yu. Kurmaeva, O. N. Lesina

Penza Regional Institute of Postgraduate Medical Education

For evaluation of importance of each of the leading clinical and laboratory signs of infectious mononucleosis the authors conducted a statistical analysis of the data from 280 patients aging from 10 months to 34 years of age. The analysis was carried out with the use of nonparametric statistical method analysis (ranking analysis of variance and concordance by M. Kendall). Three basic clinic pathogenetic syndromes (lymphoproliferative – tonsillar, lymphoproliferative – parenchymal, lymphostasis ectodermal). Characteristics of laboratory syndrome of immune imbalance are given. An algorithm for the diagnosis of infectious mononucleosis with the inclusion of clinical, laboratory, instrumental, immunological studies is suggested.

Key words: infectious mononucleosis, clinico-pathogenetic syndromes, immune imbalance, algorithm of diagnosis

Контактная информация: Баранова Ирина Петровна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней ПИУВ; 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А; (8412) 32-52-90

УДК 616.9:578.825.11-08

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом. По данным Управления Роспотребнадзора по Пензенской области, в последнее десятилетие отмечается увеличение заболеваемости ИМ в 6,5 раза: от 4,7 случаев на 100 тыс. населения в 2001 г. до 30,7 в 2011 г., что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания [1]. Инфекционный мононуклеоз — полиэтиологичное инфекционное заболевание, вызываемое различными вирусами из семейства *Herpesviridae* с преобладанием Эпштейн-Барр вирусной и цитомегаловирусной этиологии, как в виде моно, так и микст-инфекции. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза общеизвестны. Инфекционный мононуклеоз характеризуется развитием лихорадки, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы [2]. Помимо основного симптомокомплекса, при этом заболевании могут быть экзантема и энантема, одутловатость лица, пастозность век, диарея и др. [3]. ИМ можно отнести к болезням иммунной системы, так как под действием герпесвирусов запускается каскад последовательных иммунопатологических реакций [4, 5]. Несмотря на многообразие клинических симптомов заболевания, изменений лабораторных и инструментальных показателей, диагноз инфекционного мононуклеоза

устанавливается после тщательного анализа результатов обследования. Для диагностики заболевания целесообразно использовать опорные клинические признаки с учетом этиологического фактора, возрастных и гендерных особенностей пациентов, которые позволяют заподозрить ИМ [6]. В дальнейшем необходимо подтвердить диагноз лабораторными методами, провести иммунологическое исследование.

Цель исследования — оценить диагностическое значение клинических и лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза на основании статистических методов непараметрического анализа.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 280 больных с инфекционным мононуклеозом в возрасте от 10 месяцев до 34 лет. Серологическая диагностика осуществлялась методом ИФА с определением в крови маркеров Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ВЭБ) (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, авидность) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность); определялась ДНК-EBV, ДНК-CMV методом ПЦР и иммунологические показатели (IgA, IgM, IgG, CD4, CD8, CD4/CD8, РБТЛ с ФГА, ЦИК, НСТ-тест); проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Полученные цифровые дан-

Таблица 1. Ранговый дисперсионный анализ основных клинических признаков ИМ и конкорданция М. Кендалла

Переменная	Коэффициент конкордации = 0,48570, Средний ранг $r = 0,48385$			
	Средний ранг	Сумма рангов	Среднее	Стандартное отклонение
Тонзиллит	6,423214	1798,500	0,903571	0,295707
Лимфаденопатия	6,792857	1902,000	0,985714	0,118879
Гипертермия	6,487500	1816,500	0,917857	0,275074
Гепатомегалия	6,021429	1686,000	0,814286	0,389572
Спленомегалия	4,607143	1299,000	0,500000	0,500895
Затруднение носового дыхания	5,426786	1519,500	0,682143	0,466477
Афтозный стоматит	2,758929	772,500	0,089286	0,285666
Экзантема	3,144643	880,500	0,175000	0,380647
Одутловатость лица	3,337500	934,500	0,217857	0,413529

ные обработаны непараметрическими методами статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла) с использованием прикладной программы «Statistica-6».

Результаты и их обсуждение

В 96,1% случаев ИМ протекал в типичной среднетяжелой форме. У 72,8% больных заболевание начиналось остро с лихорадки и появления симптомов интоксикации. Повышение температуры тела, как правило, превышало 38°C. Общая интоксикация проявлялась ухудшением самочувствия, снижением аппетита, появлением слабости, бледностью кожных покровов. В 27,2% случаев имело место постепенное начало заболевания с продромальными симптомами. Увеличение лимфузлов отмечалось у 98,6% больных, тонзиллит по типу лакунарной ангины — у 90,4%, гепатомегалия — у 81,4%, спленомегалия — у 50,4%, затруднение носового дыхания — у 52,3%. В более редких случаях наблюдалась одутловатость лица (21,8%), экзантема (17,6%), афтозный стоматит (8,9%). Выявлены наиболее характерные изменения гемограммы при ИМ: лейкоцитоз (83,9%), атипичные мононуклеары (87,9%) и лимфоцитоз (94,3%) (рис. 1).

Так как инфекционный мононуклеоз характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, возникают определенные трудности в своевременной диагностике заболевания, что приводит к диагностическим ошибкам на догоспитальном этапе, особенно у детей раннего возраста. Так, больные (280 человек) госпитализировались в инфекционное отделение со следующими диагнозами: ИМ или подозрение на него (37,9%), острый тонзиллит (27,9%), ОРВИ (17,2%), отек Квинке и токсико-аллергические реакции на фоне ОРВИ (6,8%), лихорадка неясного генеза (5,4%), гастроэнтерит (1,8%), лимфаденопатия (1,4%), скарлатина (1,1%), вирусный гепатит (0,7%). Для оптимизации ранней диагностики и уменьшения количества диагностических ошибок, приводящих к позднему назначению этиотропной терапии, необходимо своевременное лабораторное обследование пациента, включающее не только методы этиологической диагностики, но и клинико-биохимические показатели, позволяющие выявить характер и степень поражения внутренних органов, развитие специфических осложнений.

Для оценки значимости каждого из ведущих клинических признаков ИМ был проведен статистический анализ данных с применением непараметрического метода — ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла (табл. 1). Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что первые 3 признака (тонзиллит, лимфаденопатия, гипертермия) по средним рангам (от 6,42 до 6,79) максимально близки, а средний коэффициент конкордации достигает 0,917—0,985. Вторая группа симптомов (гепатомегалия, спленомегалия, затруднение носового дыхания) включает колебания среднего ранга от 4,6 до 6,0 с коэффициентом конкордации от 0,5 до 0,81. Третья группа признаков (одутловатость лица, экзантема, афтозный стоматит) оказалась менее значимой и по показателям среднего ранга (2,759—3,337) и по коэффициенту конкордации Кендалла (0,089—0,217). Таким образом, при исследовании этим непараметрическим статистическим методом, основные (опорные) клинические признаки инфекционного мононук-

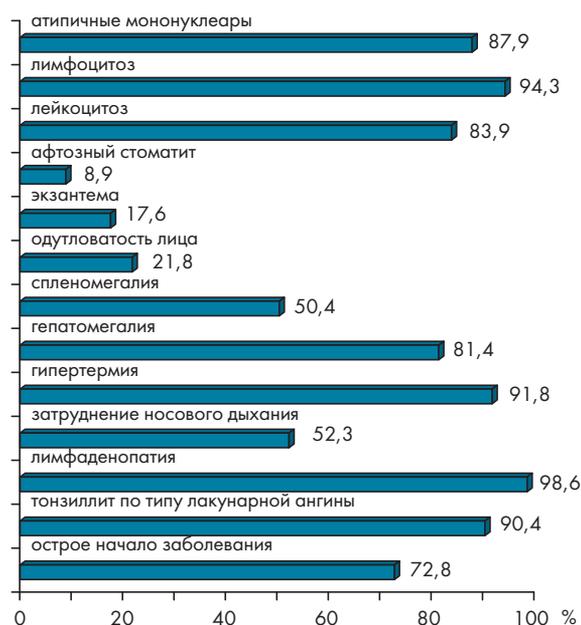


Рисунок 1. Основные клинические признаки и лабораторные показатели ИМ

леоза распределились в три клинико-патогенетических синдрома:

1. лимфопролиферативно-тонзиллярный (с развитием лимфаденопатии, тонзиллита, гипертермии и симптомов интоксикации);
2. лимфопролиферативно-паренхиматозный (с затрудненным носовым дыханием, поражением печени и развитием спленомегалии);
3. лимфостатически-эктодермальный (с одутловатостью лица, экзантемой и стоматитом).

Следовательно, своевременное выявление этих клинико-патогенетических симптомов имеет определяющее значение для ранней диагностики заболевания, выбора алгоритма лабораторно-инструментального исследования и верификации инфекционного мононуклеоза на догоспитальном этапе.

Исследование иммунологических показателей проводилось 110 пациентам в возрасте от 4 до 7 лет (мальчики — 61, девочки — 49). У детей доминировала типичная форма ИМ, вызванного ВЭБ (80,9%), средней степени тяжести. При иммунологическом исследовании в стационаре (острый период заболевания на 1 неделе) у всех детей обнаружены отклонения в основных показателях иммунного статуса. При анализе результатов исследований выявлены достоверные нарушения клеточного звена иммунитета — повышение количества СД8-лимфоцитов у 47,3% больных, снижение количества СД4-лимфоцитов — у 27,3%, повышение количества СД4-лимфоцитов — у 15,4% ($p < 0,05$), изменения ИРИ — у 80,9%; нарушения гуморального звена иммунитета с повышением уровня Ig A — у 38,2% и Ig M — у 35,5%, ($p < 0,05$); сочетанные нарушения в иммунной системе отмечены у 67 пациентов (60,9%). Повышение РБТЛ с ФГА выявлено у 8,2% детей, повышение ЦИК — у 3,6%. Обнаружены изменения в показателях НСТ-теста: повышение спонтанного — в 13,6% случаев, снижение — в

Таблица 2. Иммунологические показатели при инфекционном мононуклеозе у детей

Показатели	ИМ (n = 110)	Здоровые дети
Иммуноглобулины		
A мг/мл	2,4 ± 0,4*	1,75 ± 0,08
M мг/мл	2,2 ± 0,2*	1,82 ± 0,07
G мг/мл	11,9 ± 0,8	11,72 ± 0,4
РБТЛ с ФГА (%)	46,4 ± 0,8	42,0 ± 0,9
НСТ (%) спонтанный индуцированный	6,8 ± 0,9	7,0 ± 0,8
	58,2 ± 0,8	60,0 ± 1,4
CD4%	38,0 ± 1,6*	46,0 ± 2,1
CD8%	31,0 ± 2,2*	23,0 ± 1,6
CD4/CD8	1,2	1,5–2,0
ЦИК 3%	26,0 ± 1,4	27,0 ± 1,55
ЦИК 4%	50,1 ± 0,9	50,7 ± 2,21

* — различия достоверны, $p < 0,05$

10,9%; снижение индуцированного — в 6,4%. Средние показатели иммунитета ($M \pm m$) представлены в таблице 2.

Для оценки значимости иммунологических изменений при ИМ был проведен статистический анализ данных с применением непараметрического метода — ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что иммунный дисбаланс при ИМ характеризуется ведущим лабораторно-диагностическим признаком (атипичные мононуклеары и лимфоцитоз с показателями среднего ранга 6,1–6,25 и коэффициентом конкордации 0,918–0,95), а также симптомом стимуляции гуморального звена иммунитета в ответ на инфекционный фактор (повышение уровней IgA и IgM со средними рангами 3,85–3,96 и коэффициентом конкордации 0,354–0,38) и симптомом дисрегуляции клеточного звена иммунитета (повышение активности цитотоксических лим-

фоцитов — CD8, снижение или повышение уровней CD4 со средним рангом 3,05–4,327 и коэффициентом конкордации 0,15–0,47). Значимыми проявлениями синдрома иммунного дисбаланса оказались сочетанные (комбинированные) нарушения (средний ранг 4,9; коэффициент конкордации 0,61). Следовательно, для инфекционного мононуклеоза в острый период заболевания характерны комбинированные иммунные нарушения с преимущественными изменениями CD4, CD8, ИРИ и повышения уровней Ig A и Ig M. Наличие иммунологических изменений при ИМ определяет целесообразность включения в комплексную терапию заболевания противовирусных препаратов с иммунокорректирующим действием.

Результаты проведенного статистического анализа диагностической значимости клинических признаков (клинико-патогенетических синдромов) и лабораторного синдрома иммунного ответа дают возможность обосновать алгоритм диагностики ИМ, который может быть представлен следующим образом (рис. 2):

1) сбор анамнеза с выявлением неблагоприятного преморбидного фона (частые ОРВИ, тимомегалия, анемия и др.), эпидемиологических данных, жалоб пациента, характера начала и длительности заболевания;

2) осмотр больного и выявление характерных основных симптомов заболевания, в том числе лимфопролиферативно-тонзиллярный, лимфопролиферативно-паренхиматозный, лимфостатически-эктодермальный синдромы;

3) общий анализ крови с определением характерных изменений в виде лейкоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза и определением атипичных мононуклеаров;

4) биохимическое исследование крови, в том числе АЛТ, АСТ, билирубин, фракции, ПТИ; бактериологическое исследование слизи из зева на микрофлору;

5) УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки, ЭКГ;

6) исследование крови на выявление специфических антител к вирусу Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу, к другим герпесвирусам, вирусному гепатиту А, В, С, ВИЧ-инфекции;

7) исследование методом ПЦР биологических жидкостей больных (кровь, моча) на наличие геномов вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса;

Таблица 3. Ранговый дисперсионный анализ иммунологических проявлений ИМ и конкордация М. Кендалла

Переменная	Коэффициент конкордации = 0,32369, Средний ранг $r = 0,31748$			
	Средний ранг	Сумма рангов	Среднее	Стандартное отклонение
Атипичные мононуклеары	6,109091	672,0000	0,918182	0,275342
Лимфоцитоз	6,254545	688,0000	0,954545	0,209252
IgA повышение	3,963636	436,0000	0,381818	0,488056
IgM повышение	3,854545	424,0000	0,354545	0,480565
CD8 повышение	4,327273	476,0000	0,472727	0,501541
CD4 снижение	3,527273	388,0000	0,272727	0,447400
CD4 повышение	3,054545	336,0000	0,154545	0,363125
Сочетанные (комбинированные) нарушения	4,909091	540,0000	0,618182	0,488056

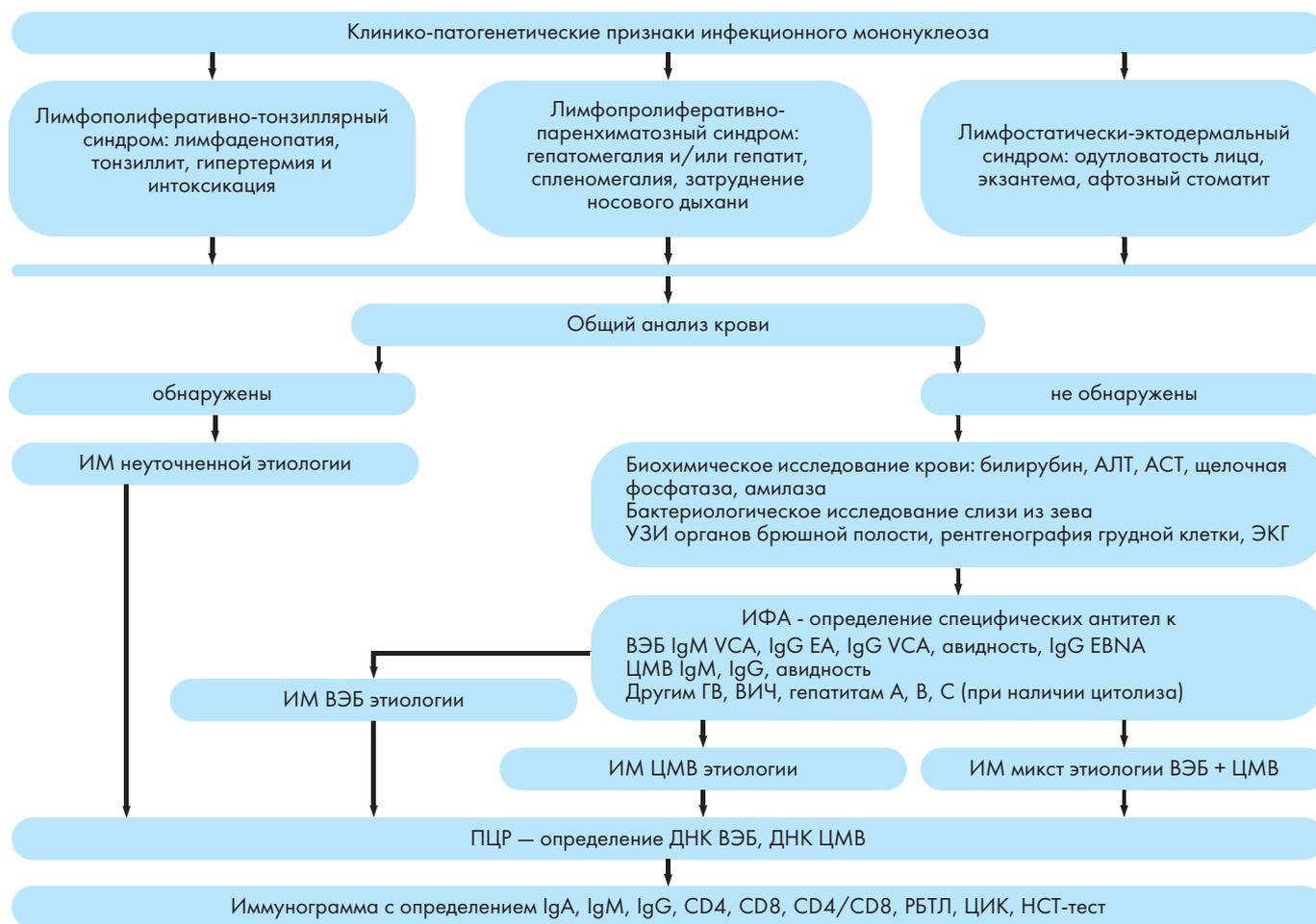


Рисунок 2. Алгоритм диагностики инфекционного мононуклеоза

8) исследование параметров клеточного и гуморально-го звена иммунитета (для уточнения характера лабораторного синдрома иммунного дисбаланса).

При наличии показаний может возникнуть необходимость в проведении дополнительных лабораторных исследований и консультациях специалистов.

Выводы

1. К клинико-патогенетическим признакам инфекционного мононуклеоза относятся лимфолиферативно-тонзиллярный (с развитием лимфаденопатии, тонзиллита, гипертермии и симптомов интоксикации), лимфолиферативно-паренхиматозный (с затрудненным носовым дыханием, поражением печени и развитием спленомегалии), лимфостатически-эктодермальный (с одутловатостью лица, экзантемой и стоматитом), что подтверждается ранговым дисперсионным анализом и конкордацией М. Кендалла.

2. Для инфекционного мононуклеоза в острый период заболевания характерны комбинированные иммунные нарушения и развитие лабораторного синдрома иммунного дисбаланса. Синдром иммунного дисбаланса характеризуется ведущим лабораторным диагностическим признаком (атипичные мононуклеары и лимфоцитоз), а также симптомом стимуляции гуморального звена иммунитета в

ответ на инфекционный фактор (повышение уровней Ig A и Ig M) и симптомом дисрегуляции клеточного звена иммунитета (повышение уровня CD8; снижение или повышение уровней CD4). Наличие иммунологических изменений при ИМ определяет целесообразность включения в комплексную терапию заболевания противовирусных препаратов с иммунокорректирующим действием.

Литература:

1. Годовая Форма № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», 2001–2011 г.г., номер строки 74.
2. Лобзин Ю.В. Инфекционные болезни. — «Феникс», 2007. — 543 с.
3. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2004. — 42 : 1 : 20–22.
4. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / C.W. Chan, A.K. Chiang, K.H. Chan, A.S. Lau // The Pediatric Infectious Disease Journal. — Baltimore, Md. : Williams & Wilkins, 2003. — V. 22, № 11. — P. 974–978.
5. Thracker E.L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis // Ann. Neurol. — 2006. — V. 59. — № 3. — P. 499–503.
6. Баранова И.П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания / И.П. Баранова, Д.Ю. Курмаева, О.Н. Лесина // Детские инфекции. — 2010. — Т 9. — № 4. — С. 25–28.

Опыт использования лактосодержащего пробиотика при инфекционных заболеваниях у детей, получающих антибактериальную терапию

О. В. Кладова¹, О. В. Молочкова¹, Л. А. Пронина², Л. В. Глазунова², Т. В. Агафонова², Н. Н. Шевченко², И. М. Донин², В. Д. Русакова²

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва¹, Морозовская детская городская клиническая больница², Москва

Для уточнения частоты встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей до 3-х лет и старше, получавших антибиотик, был выбран метод проспективного открытого сравнительного клинического исследования. В исследование было включено 170 пациентов (основная группа — 105 детей, получающих лактосодержащий пробиотик, и группа контроля — 65 больных) в возрасте от 3-х месяцев до 15 лет с острыми инфекционными заболеваниями, находящиеся на стационарном лечении и получающие антибиотики не менее 3-х дней.

В результате работы уточнена распространенность антибиотико-ассоциированной диареи, которая составила 85% у детей до 3-х лет и 25% — у детей старшего возраста. Профилактическое назначение лактосодержащего пробиотика позволяет снизить вероятность возникновения антибиотико-ассоциированной диареи, а также уменьшить длительность диарейного синдрома.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, лактосодержащий пробиотик, дети

Effect of Probiotic with *Lactobacillus* in Children with Infectious Diseases Receiving Antibacterial Therapy

O. V. Kladova¹, O. V. Molochkova¹, L. A. Pronina², L. V. Glazunova², T. V. Agafonova², N. N. Shevchenko², I. M. Donin², V. D. Rusakova²

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow¹, the Morozov State Children City Clinical Hospital, Moscow²

For specification incidence of antibiotic-associated diarrhea in children under 3 years and older treated with antibiotics, used the method of open prospective comparative clinical study. 170 patients (the basic group — 105 patients receiving probiotic with *Lactobacillus*, the control group — 65 patients) aged from 3 months to 15 years with acute infectious diseases receiving antibacterial therapy for not less than 3 days and examined in hospital conditions were included in the study.

As a result the rate of antibiotics-associated diarrhea in children constituted 85% in children younger than 3 years and 25% in children of higher age. Preventive application of probiotic with *Lactobacillus* allows to decrease the rate of occurrence of antibiotics-associated diarrhea in children as well as the duration of diarrhea syndrome.

Key words: antibiotics-associated diarrhea, probiotic with *Lactobacillus*, children

Контактная информация: Кладова Ольга Викторовна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ; 117049, Москва, 4 Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 615.281.8:616.34

В большинстве случаев причиной острой диареи у детей являются инфекционные агенты или применение антибиотиков [1, 2]. Диарея осложняет 20–35% всех случаев применения антибиотиков у детей. В основе развития этого осложнения лежат нарушения микрофлоры кишечника, сопряженные как с самим заболеванием, так и с назначаемыми по этому поводу антибиотиками. По данным разных авторов, диарея встречается у 20–30% больных, получающих клиндамицин, у 10–25% пациентов, леченных амоксициллином клавуланатом, у 5–10% больных, которым проводится терапия ампициллином, у 2–5% пациентов, получающих макролиды (эритромицин, кларитромицин) или тетрациклины.

По определению ВОЗ (2004), антибиотико-ассоциированную диарею (ААД) представляют как три и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более дней, возникшие на фоне применения антибактериальных средств и в течение 8-ми недель после их отмены, если не установлена другая причина.

В зависимости от возможного этиологического фактора ААД делят на две формы, патофизиологически и клинически отличающиеся друг от друга: диарею, обусловленную микроорганизмами *Clostridium difficile* (10–20% от числа всех случаев диареи) и идиопатическую диарею, наблюдающуюся у остальных больных и чаще всего не связанную с каким-либо инфекционным агентом [2].

ААД, обусловленная *Clostridium difficile*, наиболее изучена, описаны ее клинические признаки, характер морфологических изменений в слизистой оболочке кишечника, подходы к диагностике и лечению [3–6].

Патогенез идиопатической антибиотико-ассоциированной диареи до сих пор остаётся недостаточно ясным. В ее развитии могут играть роль многие факторы. Антибиотики, содержащие клавулановую кислоту, стимулируют двигательную функцию кишечника. Диарея, возникающая после приёма цефоперазона и цефиксима, является следствием неполного всасывания этих антибиотиков в кишечнике. Изменение состава бактериальной флоры кишечника, возник-

кающее на фоне терапии антибиотиками, может привести к нарушению расщепления углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты, в норме осуществляемого бактериями в толстой кишке, и развитию осмотической диареи.

Распространенность ААД у детей выше, чем у взрослого населения. В различных исследованиях приводятся часто противоречивые данные о встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей, что может быть связано с различной выборкой пациентов (табл. 1). Диапазон развития антибиотико-ассоциированной диареи отмечается в 11–62%, чаще у детей раннего возраста.

Одним из способов снижения вероятности возникновения антибиотико-ассоциированной диареи, а также тяжести ее течения, является применение пробиотиков, особенно содержащих лактобациллы (*Lactobacillus GG*, *Lactobacillus sporogens*). По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, можно сделать вывод об эффективном снижении частоты развития диареи при применении пробиотиков [4, 7–12].

Из пробиотических препаратов всё больший интерес привлекает отечественный препарат Аципол — комбинированный пробиотик, состоящий из смеси живых облигатных ацидофильных лактобацилл (*Lactobacillus acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12) и полисахарида кефирного грибка. Высокая устойчивость производственных штаммов Аципола к низким значениям pH и солям желчи, способность к синтезу экзополисахаридов обуславливает выживание и успешное прохождение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Штаммы, входящие в состав препарата, способны к синтезу витаминов группы В, в том числе витамина В₁₂, что является редким свойством лактобацилл. Результаты определения синтеза биогенных аминов лактобацилл показали минимальные уровни продукции кадаверина, путресцина и полное отсутствие в среде культивирования гистамина. Это свойство лактобацилл позволяет применять их при аллергических состояниях, нисколько не увеличивая биологически активную нагрузку на организм.

Многoletний опыт применения препаратов, содержащих лактобактерии, продемонстрировал их высокую эффективность в комплексной терапии острых кишечных инфекций и дисбактериоза. Так, у детей, их принимающих, повышалась секреция факторов местного иммунитета (лизоцима, секретируемого иммуноглобулина А), что приводило к сокращению сроков лечения и более быстрому восстановлению микрофлоры кишечника после применения антибактериальной терапии [13–15]. В клинических исследованиях были показаны возможности лактосодержащего пробиотика сокращать длительность диареи при вирусных и бактериальных гастроэнтеритах, а также способствовать более быстрой нормализации микрофлоры кишечника при лечении острых респираторных заболеваний, вызванных внутриклеточными возбудителями [16, 17].

Однако, в настоящее время проблема антибиотико-ассоциированной диареи изучена явно недостаточно. Практически отсутствуют исследования о ее распространенности, частоте возникновения в различных возраст-

Таблица 1. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей

Исследование	Частота встречаемости	Количество пациентов	Возрастные группы
Arvola et al., 1999	16%	58	3 мес. — 5 лет
Vanderhoof et al., 1999	27%	95	6 мес. — 10 лет
Jirapinyo et al., 2002	80%	10	1 мес. — 3 года
Turck et al., 2003	11%	650	1 мес. — 15 лет
	18%		У детей до 2-х лет
La Rosa et al., 2003	62%	50	Средний возраст 6,6 лет
Kotowski et al., 2005	17%	127	5 мес. — 15 лет

ных группах детей, связи с характером и длительностью антибиотикотерапии, что обусловило проведение настоящего исследования.

Цель исследования — изучить качество диагностики антибиотико-ассоциированной диареи в реальной практике и выяснить возможное влияние пробиотика, содержащего лактобактерии, на частоту возникновения и тяжесть течения антибиотико-ассоциированной диареи у детей.

Материалы и методы исследования

Для исследования встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи использовано открытое ретроспективное исследование. Так как по данным литературы, антибиотико-ассоциированная диарея чаще встречается у детей младшего возраста, оценка ситуации выполнена методом сплошной выборки историй болезни детей до 3-х лет. Проанализировано 600 историй болезней пациентов, находившихся в стационаре Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы и получавших антибиотики не менее 3-х дней, на предмет развития диарейного синдрома. Истории болезней детей с острыми кишечными инфекциями не учитывались. У детей были выявлены следующие нозологии: острый бронхит — 252 случая (42%), ОРВИ — 246 (41%), острая пневмония — 36 (6%), острый пиелонефрит — 35 (5,8%), другие заболевания — 31 (5,2%). Проводился анализ антибактериальной терапии (выбор препарата, характеристика и длительность терапии).

Для уточнения встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей в возрасте до 3-х лет и старше, по-

Таблица 2. Антибиотики, применяемые при ОРЗ у детей основной группы, получавших лактосодержащий пробиотик

Применяемые антибиотики	Количество детей, %
Цефалоспорины 1-го поколения	30%
Цефалоспорины 3-го поколения	34%
Макролиды	21%
Цефалоспорины 4-го поколения	7%
Полусинтетические пенициллины	6,7%
Аминогликозиды	1%

Таблица 3. Антибиотики, применяемые при ОРЗ у детей группы контроля

Применяемые антибиотики	Количество детей, % (n = 65)
Цефалоспорины 1-го поколения	49%
Цефалоспорины 3-го поколения	32%
Цефалоспорины 4-го поколения	7%
Макролиды	6%
Полусинтетические пенициллины	3,1%
Производное нитрофурана	1,5%

Таблица 4. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в основной группе, получавших лактосодержащий пробиотик

Возрастные группы	Распространенность ААД
Дети до 3-х лет	64%
Дети 3—15 лет	3%

лучающих антибиотики, был выбран метод проспективного открытого сравнительного клинического исследования в двух группах (опытная, контрольная). В исследование было включено 170 детей в возрасте от 3-х месяцев до 15 лет с острыми инфекционными заболеваниями, получающие антибиотики не менее 3-х дней и находящиеся на стационарном лечении. Предшествующий курс антибиотиков проводился не ранее 3-х месяцев до включения в исследование.

Для оценки влияния лактосодержащего пробиотика на частоту возникновения и тяжесть течения антибиотико-ассоциированной диареи в опытную группу было включено 105 детей со следующими заболеваниями: 41 (39%) — с острым бронхитом, 38 (36%) — с ОРВИ, 20 (19%) — с острым пиелонефритом, 4 (3,8%) — с острым отитом, 1 (1%) — с острой пневмонией, 1 (1%) — с другим заболеванием. Дети получали пробиотический препарат Аципол по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2-х недель. Аципол назначался не позднее первых суток от начала антибиотикотерапии. В контрольную группу вошли 65 детей со следующими заболеваниями: 21 (32%) — с острым бронхитом, 24 (37%) — с ОРВИ, 10 (15%) — с острым пиелонефритом, 6 (10%) — с острым отитом, 2 (3%) — с острой пневмонией, 2 (3%) — с другими заболеваниями.

При появлении диареи больным проводилось микробиологическое исследование кала для исключения инфекционного характера диареи и выявления клостридоза, также применялся иммуноферментный анализ для выявления антигенов к адено-, рота-, астра-, энтеро-, норфолк-вирусам.

Критерием исключения являлось наличие острой кишечной инфекции на момент наблюдения. После выписки из стационара родители детей сообщали о возможных нарушениях стула в течение 4-х недель после выписки.

В исследовании использовалось определение доверительного интервала для доли, доверительного интервала для разности средних [1].

Результаты и их обсуждение

В результате проведенной работы по анализу историй болезни пациентов (n = 600), получавших антибиотики по поводу острых инфекционных заболеваний, диарейный синдром был выявлен в 33%. Дети с диарейным синдромом получали в основном цефалоспорины I—II поколений. В половине случаев диарея зафиксирована на 2-ой день от начала антибиотикотерапии, протекала в основном в среднетяжелой форме. Для купирования диареи применялись вяжущие средства и пробиотические препараты (рис. 1).

В результате проведения проспективного открытого сравнительного клинического исследования по оценке распространенности ААД у 170 больных было выявлено, что основной патологией, по поводу которой дети получали антибиотики, как в основной, так и в контрольной группах, являлись инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. В основной группе средний возраст детей составил $4,5 \pm 0,5$ лет, в 71% применялись цефалоспорины (табл. 2).

В контрольной группе (n = 65) средний возраст составил $3,2 \pm 0,2$ года, в 88% случаев дети получали антибиотики цефалоспоринового ряда (табл. 3).

Обращала на себя внимание различная частота встречаемости ААД у детей разных возрастных групп. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в основной и контрольной группах представлена в таблицах 4 и 5.

Диарея развивалась в подавляющем большинстве случаев (82%) в первые сутки применения антибиотиков, протекала в легких и среднетяжелых формах. Средняя продолжительность диарейного синдрома в группе контроля составила $5,1 \pm 1,4$ день. А средняя длительность диареи у детей основной группы, получавших лактосодержащий пробиотик, составила $3,2 \pm 1,3$ дня ($p < 0,05$) (табл. 6). В этой группе диарея возникала в основном у детей до 3-х лет, у детей старшего возраста диарея отмечена только в одном случае, в связи с чем средняя продолжительность диарейного синдрома не указывается.

Во всех случаях анализы, направленные на выявление бактериальных и вирусных возбудителей кишечных инфекций, были отрицательные, что позволяет трактовать все случаи диареи именно как связанную с применением антибиотиков. В ряде случаев при появлении обильного водянистого стула назначались вяжущие средства. Ни в одном из клинических наблюдений диарея не потребовала отмены или смены антибиотиков, регидратационной терапии, однако средняя продолжительность клинических симптомов ОРЗ, связанных с возникновением антибиотико-ассоциированной диареи у детей группы контроля, была более выраженной (табл. 6).

При анализе распространенности антибиотико-ассоциированной диареи у детей разных возрастных групп обращает на себя внимание более высокая встречаемость этого осложнения у детей до 3-х лет. В этой возрастной группе (средний возраст $12,4 \pm 8,6$ месяцев) диарея при применении антибиотиков развивалась в 85%, тогда как в основной группе, получавших лактосодержащий пробиотик, (средний возраст $10,4 \pm 6,9$ месяцев) — в 64% (рис. 2). При оценке частоты встречаемости у детей старшего возраста (от 3-х до 15 лет) распространенность антибиотико-ассоциированной диареи составила 25%. В основной группе, с применением лактосодержащего пробиотика, диарея у детей старше 3-х лет была зафиксирована в одном случае из 39, т. е. в 3%.

В литературе приводятся данные о том, что наиболее часто антибиотико-ассоциированную диарею вызывает применение амоксициллина/клавулановой кислоты [7]. Под нашим наблюдением было 7 детей, получавших этот препарат, 5 из них получали дополнительно лактосодержащий пробиотик. Ни в одном из этих случаев не было зафиксировано появление диарейного синдрома. Возможно, это связано с тем, что все дети были старше 10 лет. По нашим данным, ААД регистрировалась у детей, которые получали в основном, цефалоспорины (более 70%), что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [5, 6].

Период наблюдения за детьми в течении 4 недель после окончания применения антибиотиков и выписки из стационара не выявил наличия более отсроченных осложнений антибиотикотерапии.

Как в опытную, так и в контрольную группы были включены дети, склонные к аллергическим проявлениям и имеющие в ряде случаев сопутствующее заболевание атопический дерматит. Этот факт не повлиял на частоту возникно-

Таблица 5. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в контрольной группе

Возрастные группы	Распространенность ААД
Дети до 3-х лет	85%
Дети 3—15 лет	25%

Таблица 6. Средняя продолжительность клинических симптомов, связанных с возникновением антибиотико-ассоциированной диареи, у детей основной и контрольной групп

Симптомы	Средняя продолжительность, дни		P
	Основная группа (n = 105)	Группа контроля (n = 65)	
Интоксикация	$4,5 \pm 1,2$	$6,2 \pm 1,4$	$< 0,05$
Вялость	$2,8 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,3$	$> 0,05$
Сниженный аппетит	$2,9 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,3$	$< 0,05$
Лихорадка	$3,2 \pm 1,1$	$4,5 \pm 1,2$	$< 0,05$
Средняя длительность диареи	$3,2 \pm 1,3$	$5,1 \pm 1,4$	$< 0,05$

вения антибиотико-ассоциированной диареи у этих детей, а применение лактосодержащего пробиотика не повлияло на течение атопического дерматита. В ходе исследования не было отмечено побочных эффектов, вызванных назначением Аципола, что позволяет рекомендовать широкое применение этого препарата для профилактики антибиоти-

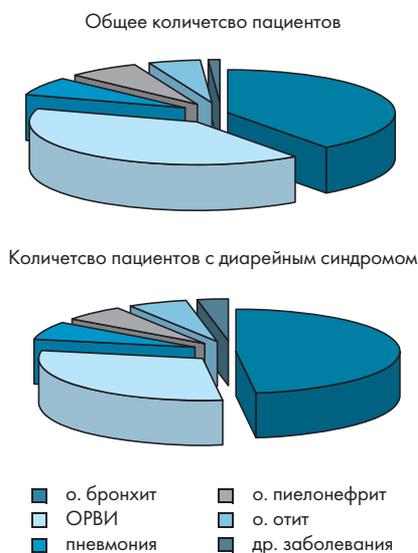


Рисунок 1. Распределение пациентов ретроспективного анализа по нозологическим единицам

ко-ассоциированной диарее, в том числе и у детей, склонных к аллергическим проявлениям.

В результате проведения работы распространенность антибиотико-ассоциированной диареи составила 85% у детей в возрасте до 3-х лет и 25% у детей старшего возраста. Такая высокая частота встречаемости связана с целенаправленным поиском и выявлением диареи при назначении антибиотиков. Полученные нами данные о встречаемости антибиотико-ассоциированной диареи у детей от 3-х до 15 лет сопоставимы с цифрами встречаемости у взрослых, что говорит об особой предрасположенности маленьких детей к развитию этого осложнения. По данным зарубежных и отечественных авторов, ААД также чаще наблюдалась у детей раннего возраста [4–6, 18, 19].

Ретроспективный же анализ историй болезней пациентов этого же стационара у детей сопоставимой возрастной группы, получавших антибиотики по поводу острых инфекционных заболеваний, выявил более низкую распространенность. У них антибиотико-ассоциированная диарея была зафиксирована в трети случаев (33%), что говорит о недооценки возможности развития этого осложнения при назначении антибактериальной терапии.

В последние годы выпущено много работ, рекомендующих применение пробиотических препаратов для коррекции нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта и при применении антибиотиков. Полученные нами результаты клинического наблюдения выявили высокую распространенность антибиотико-ассоциированной диареи, а также показали возможность снижения частоты ее развития при профилактическом назначении отечественного лактосодержащего пробиотика.

Профилактическое назначение лактосодержащего пробиотика позволяет снизить частоту развития антибиотико-ассоциированной диареи, а также уменьшить длительность диарейного синдрома.

Выводы

1. Показана высокая частота возникновения антибиотико-ассоциированной диареи у детей с различными

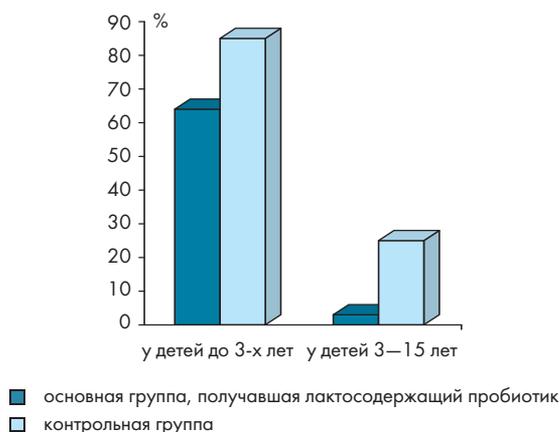


Рисунок 2. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи у детей разного возраста в основной (получавших лактосодержащий пробиотик) и контрольной группах

инфекционными заболеваниями в возрасте до 3-х лет, получающих антибактериальную терапию — до 85%.

2. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать, особенно у маленьких детей, назначение лактосодержащего пробиотика для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи и снижения тяжести ее течения.

Литература:

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. — М.: Гэотар-мед, 2002. — 163 с.
3. Surawicz С.М. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* — 2003. — Oct; 17 (5):775–83.
4. Захарова И.Н. Антибиотико-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение: учебное пособие для врачей / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова. — М., 2011. — 46 с.
5. Эпидемиология и клинические варианты *Clostridium difficile*-инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, Б. Юнес, С.Г. Горбунов, И. С. Курохтина // *Детские инфекции.* — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 39–42.
6. Мазанкова Л.Н. Фекальный кальпротектин как маркер воспаления толстой кишки при разных вариантах течения *Clostridium difficile*-инфекции у детей / Л.Н. Мазанкова, С.Г. Горбунов, Б. Юнес // *Детские инфекции.* — 2013. — Т. 12, № 2. — С. 12–16.
7. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study / T. Arvola et al. // *Pediatrics.* — 1999. — Nov; 104 (5):e64.
8. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children / J.A. Vanderhoof et al. // *J. Pediatr.* — 1999. — Nov; 135 (5):564–8.
9. Vanderhoof J. In children receiving antibiotics, does coadministration of *Lactobacillus GG* reduce the incidence of diarrhea? / J. Vanderhoof, D. Whitney, D. Antonson // *West J. Med.* — 2000. — Dec; 173 (6):397.
10. Johnston B.C. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a metaanalysis of randomized placebo-controlled trials / B.C. Johnston, A.L. Supina, S. Vohra // *CMAJ.* 2006 Aug 15; 175 (4):377–83. Erratum in: *CMAJ.* — 2006. — Sep. 26; 175 (7):777.
11. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, A.L. Supina, M. Ospina, S. Vohra // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — Apr. 18;(2):CD004827. Review.
12. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogenes* and fructooligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study Minerva / M. La Rosa et al. // *Pediatr.* — 2003. — Oct; 55 (5):447–52.
13. Профилактическая и терапевтическая эффективность Аципола при антибиотико-ассоциированной диарее у детей / О.В. Кладова и др. // *Детские инфекции.* — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 44–47.
14. Буланова И.А. Результаты применения лактосодержащих пробиотиков при вирусных диареях у детей раннего возраста / И.А. Буланова, Л.В. Феклисова, Л.В. Титова // *Детские инфекции.* — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 58–60.
15. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике // *Педиатрия.* — № 2. — 2007. — Приложе-

- ние consilium medicum. — С. 123—127.
16. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика Аципол в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова, Т.В. Бережкова, А.А. Сахарова, Т.С. Ларина // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 2. — С. 87—92.
17. Савенкова М.С. Лечение инфекций: антибактериальное и пробиотическое воздействие / М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева // Педиатрия. — № 1. — 2008. — Приложение consilium medicum. — С. 38—40.
18. Damrongmanee A. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting / A. Damrongmanee, N. Ukarapol // J Med Assoc Thai. — 2007 Mar; 90 (3):513—7.
19. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / D. Turck et al. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2003. — Jul;37 (1):22—6.

ПОДПИСКА

Проводится подписка на журнал

«Детские инфекции»

Внимание! Открыта подписка в странах СНГ и Балтии.

Подписку можно оформить в почтовых отделениях связи

Индексы полугодовой подписки в каталоге «Роспечать»:

82163 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

Индекс годовой подписки в каталоге «Роспечать»:

20002 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

On-line версия журнала

www.elibrary.ru, www.detinf.ru

Формирование компетентности в подготовке современного врача

М. Г. Романцов¹, И. Ю. Мельникова¹, А. А. Шульдьяков², О. В. Шамшева³

ГБОУ ВПО Северо-западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург¹,
ГБОУ ВПО Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В.И. Разумовского²,
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва³

Изменения приоритетов российского образования, переход от репродуктивной формы обучения к личностно-ориентированной, включение компетентностного подхода в образовательные стандарты «третьего поколения» требуют подготовки конкурентно-способного специалиста, владеющего профессиональной компетентностью. В статье охарактеризованы виды компетентности, описана компетенция, представляющая собой определенные требования, овладение которыми подготовят специалиста в профессиональной деятельности. Качество образования напрямую влияет на уровень профессиональной деятельности через подготовку специалистов и развитие науки. Модульно-компетентностный подход с соблюдением комплекса педагогических условий в образовании обеспечивает эффективность профессиональной подготовки, а инновационные методы и подходы к организации образовательного процесса, в виде активных методов, стимулируют процесс обучения.

Ключевые слова: компетентность, компетенция, инновационные методы обучения, профессиональная подготовка, конкурентно-способный специалист, модернизация образования

Formation of Competency-based Model in Professional Training of Modern Doctor

M. G. Romantsov¹, I. Yu. Melnikova¹, A. A. Shuldyakov², O. V. Shamsheva³

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov¹, Saint-Petersburg,
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky²,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov³, Moscow

The shift in priorities in the system of Russian education, transition from reproductive learning to learner-centered approach, incorporation of competency-based approach into the educational standards of «the third generation» require the training of a competitive specialist with professional competency. Types of competencies are characterized. The competency presenting certain requirements is studied. The mastering of the requirements will enable to train qualified specialists. The quality of education directly influences the level of professional activity through training of specialists and development of sciences. Competence-oriented approach and adherence to pedagogic requirements in education enables the efficacy of professional training. Innovative techniques and approaches to organizing educational process in their active form stimulate the process of studying.

Key words: competence, competency, innovative methods of education, professional training, competitive specialist, modernization of education

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 614.252.1

Модернизация высшего профессионального образования опирается на компетентность. Принцип компетенции экстраполирован в качестве научного метода, применимого к различным сферам знания, включая педагогику. Его возникновение связывают с американским лингвистом Н. Хомским, который сформулировал понятие компетенции. В качестве основополагающей единицы компетентности выступает системная качественная характеристика «готовность к действию». Компетентностный подход обеспечивается развитием мыслительной активности, самосовершенствованием умений и навыков, формированием готовности к самооценке, саморазвитию, к сотрудничеству, к самостоятельной деятельности и умению принимать решения [1–3].

В России после опубликования «Концепции модернизации российского образования до 2010 года» произошла переориентация оценки результатов образования с понятий «подготовленность», «образованность» на понятие «компетенция», «компетентность». Фактически сделана ставка на компетентностный подход в образовании, когда «...компетентность рассматривается как своего рода коктейль навыков, свойственных каждому индивиду, в котором сочетаются квалификация, в строгом смысле слова... социальное поведение, способность работать в группе, инициативность, любовь к риску» [4].

Подготовка конкурентноспособного специалиста включает профессиональную компетентность преподавателей вузов, что обусловлено изменением приоритетов образовательного процесса, переходом от знаниевой компоненты и репродуктивного метода обучения к личностно-ориентированной форме, развивающей, познавательной — деятельностной направленности, основанной на принципах гуманизации [5, 6].

Под педагогической компетентностью необходимо понимать особый тип организации знаний, обеспечивающий возможность принятия эффективных решений в определенной предметной области деятельности [7].

Дж. Равен, основоположник психологической теории компетентности, оперирует понятием «компетентности как совокупности компетенций», подчеркивая их множественность, выделяя в структуре компетентности общую компетентность (ценности, мотивации, поведение), и компетентность, для успешной самореализации в социуме вне зависимости от профессиональной деятельности, а также специальные компетенции, которые формируются на личностных особенностях и сферах индивидуальности [8–10].

Формирование профессиональной компетенции является сложным процессом, в котором умения и навыки формируются на различных стадиях. Не умаляя значения традиционной направленности обучения, необходимо

формировать навыки личностно-ориентированных, интерактивных, проектных форм обучения. Нормативная модель требований, отражающая профессиональную педагогическую компетентность, включает базовые понятия, закономерности учебного процесса и дидактические принципы, современные теории и технологии обучения, методологии и методологические принципы обучения, методы педагогического исследования [6, 11].

Компетенция специалиста (обладание специальными профессиональными знаниями, умениями и навыками) [2, 8] включает методическую и социальную компетенции. Методическая включает в себя способность накапливать, систематизировать и передавать опыт; социальная — способность гибко адаптироваться к меняющимся условиям социума. Степень сформированности компетенций позволяет систематизировать и оптимизировать формирование профессиональной компетентности, обеспечивая наиболее полное развитие индивидуальных способностей и личностных качеств. Компетентность определяется как мера освоения компетенции, определяемая способностью решать предписанные задачи, включающая личностное отношение к предмету деятельности, узко специальные знания, особого рода предметные навыки, способ мышления, а также понимание ответственности за свои действия.

Согласно модели Дж. Равена [10], отдельные виды компетентности могут в разных ситуациях выступать в качестве компонентов определенной компетентности. Эти компоненты компетентности разделены на когнитивные (определение препятствий на пути достижения целей), аффективные (удовольствие от работы) и волевые (настойчивость, решимость, воля). Компетентность многокомпонентна, ее компоненты относительно независимы друг от друга, а сами компетентности обладают качествами кумулятивности и взаимозаменяемости. Развитие новых навыков, умений и видов компетентности происходит в зависимости от тех целей, которые значимы для индивида в настоящее время, они могут быть развиты и проявлены в тех ситуациях, где выполняемая деятельность приобретает личностную значимость.

Информационная компетентность, являясь ключевой в системе профессиональных компетентностей, выступает основой для становления профессионала в любой сфере деятельности, являясь важнейшей характеристикой специалиста с высшим образованием. В качестве показателей сформированности информационной компетентности могут использоваться мотивационно-ценностное отношение к освоению профессиональной деятельности, знание приемов и способов решения профессиональных практических задач и умение творчески использовать их. К педагогическим условиям, способствующим формированию информационной компетентности можно отнести усиление мотивации в профессиональной подготовке, разработку и применение дидактического комплекса информационного обеспечения, а также проведение мониторинга сформированности информационной компетентности с использованием инновационных образовательных технологий при организации работы. Сущность профессиональной компетентности заключается в интегрировании знаний, умений, опыта, личностных качеств, обеспечивающих профессиональное развитие и самореализацию специалиста, т.е. личностных возможностей, позволяющих самостоятельно и

эффективно решать задачи, а профессиональная компетентность, основанная на знаниях, включает морально-нравственную, познавательно-творческую, информационно-коммуникативную и технологическую составляющие [5, 8, 11, 12].

В связи с изменениями в системе образования, в свете принятия Болонской декларации, возрастает роль разработки новых эффективных моделей обучения, целью которых является личностно-профессиональное развитие специалиста. В свете современных реалий послевузовское обучение это систематический, целенаправленный процесс воздействия на уровень профессионализма обучающегося, конечной целью которого является обеспечение эффективной деятельности учреждений здравоохранения в области повышения качества медицинской помощи. Влияние системы последипломного образования на систему обеспечения качества преломляется через личность обучающегося специалиста здравоохранения. Среди проблем, снижающих эффективность программ повышения квалификации, ведущими являются отсутствие мотивации и уверенности в применении знаний, отсутствие стимулов и поддержки руководителей для применения знаний, а также недостаточный уровень знаний для внедрения в практику [12, 13].

Качество образования влияет на качество профессиональной деятельности напрямую через подготовку кадров и развитие науки. Необходимо выделить основные принципы последипломного обучения: принцип субъективной активности специалиста в образовательной деятельности, принцип дифференцированного обоснования индивидуального образовательного маршрута в зависимости от личностно-профессиональных качеств слушателя, принцип воздействия на мотивационную сферу специалиста, принцип адекватности содержания и форм дополнительного образования для профессионального развития специалиста, принцип обратной связи и поэтапного контроля качества образования [14].

Модульно-компетентностный подход в образовании представляет собой концепцию организации учебного процесса, целью которой является приобретение определенных компетенций. Средством их формирования (компетенций) является модуль как самостоятельная единица образовательно-профессиональной программы. В немодульной системе приоритет отдан выбору материала, а в модуле — акценту на структуру учебного плана. Модуль состоит из учебной цели, списка смежных учебных элементов, междисциплинарных связей, собственный учебный материал представлен в виде лекционного (лекции — проблемные, вводные, информационные, видео-лекции и т. д.), методических указаний для отработки навыков, умений, проверочной работы, также представляется электронный учебник [15, 18].

Для эффективной реализации обучения в рамках модульных программ, основанных на компетенциях, внедряются инновационные методы и подходы к организации обучения, которые должны быть представлены в виде активных методов обучения (в центре обучающихся); необходимо стимулировать обучающихся к самостоятельному обучению, создавать условия для самообучения, осваивать и внедрять современные инновационные технологии обучения. Инновационные методы обучения не отрицают исполь-

зования элементов традиционного обучения, а гармонично сочетаются с ними. Это — информационные ресурсы и базы данных, мультимедийные учебные пособия, ориентированные на лучшие отечественные и зарубежные образовательные программы, использование проблемно-ориентированного междисциплинарного подхода [16, 17].

Таким образом, ориентацию высшей школы на компетентностную модель профессиональной подготовки, обусловленную качественными преобразованиями, следует рассматривать как внутренне мотивированную деятельность. Организация образовательного процесса на основе компетентностного подхода, с соблюдением комплекса педагогических условий (формирование мотивационного отношения к работе, посредством развития внутренней, внешней и процессуальной мотивации; проектирование учебных курсов как системы профессионально ориентированных задач, решение которых позволяет осуществить планомерный переход от учебной деятельности к профессиональной; методическое обеспечение учебной деятельности с использованием возможностей телекоммуникационных технологий, мониторинг процесса профессионального становления личности специалиста) обеспечивает эффективность профессиональной подготовки.

Литература:

1. Ермакова Н.И. Этапы становления компетентностного подхода в образовании / Проблемы компетентностного подхода в среднем и высшем образовании. — Калининград, 2008. — С. 60—63.
2. Ахмадеева Л.Р., Мусина Ф.С., Семенова С.И. Что мешает формированию профессиональной компетенции молодого врача при обучении в университете? // Формирование профессиональной компетенции в рамках ФГОС ВПО». — Уфа, 2012. — С. 38—40.
3. Модернизация Российского образования: вызовы нового десятилетия / Под ред. А. А. Климова. — Москва, 2010.
4. Образование: скрытое сокровище. — Москва, ЮНЕСКО, 1997.
5. Попков В.И., Коржув А.В. Содержательные проблемы дидактики высшей школы / Дидактика высшей школы. — Москва, 2004. — С. 46—139.
6. Рубин Ю.Б. Высшее образование в России: качество и конкурентноспособность. — Москва, 2011.
7. Холодная М.А. Психология интеллекта. — Санкт-Петербург, 2002.
8. Гребенюк Т.Б. Методологические подходы компетентностного подхода в образовании / Проблемы компетентностного подхода в среднем и высшем образовании. — Калининград, 2008. — С. 7—17.
9. Гребенюк О.С. Педагогика индивидуальности. — Калининград, 2002.
10. Равен Дж. Компетентность в современном обществе: выявление, развитие и реализация / Пер. с англ. — М., 2002.
11. Коношенко С.М., Голубин Д.В. Информационная компетентность педагога / Проблемы компетентностного подхода в среднем и высшем образовании. — Калининград, 2008. — С. 74—87.
12. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Особенности современных форм образовательной деятельности / Пути совершенствования учебного процесса // Материалы межвузовской научно-методической конференции. — Гродно, 2012. — С. 259—263.
13. Даниленкова Г.Г. Проблема профессиональной компетентности педагога в отечественной и зарубежной науке / Проблемы компетентностного подхода в среднем и высшем образовании. — Калининград, 2008. — С. 18—22.
14. Белалова Г.В., Валеева Л.А., Викторова Т.В. Модульная система обучения в высшей школе ? / Формирование профессиональной компетенции в рамках ФГОС ВПО. — Уфа, 2012. — С. 52—53.
15. Каюмова А.Ф., Инсарова Г.Е., Элентух А.Г. Роль модульно-компетентностного подхода в обучении для формирования и реализации нового содержания образования / Формирование профессиональной компетенции в рамках ФГОС ВПО. — Уфа, 2012. — С. 154—155.
16. Сериков В.В. Личностный подход в образовании: концепция и технологии. — Волгоград, 1994.
17. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Даниленкова Г.Г. Новые педагогические парадигмы: вопросы дидактики и компетентность. — Москва, 2012.
18. Соколов Е.А. Проблемно-модульное обучение. — Москва, 2012.

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

Случай лейшманиоза в стационаре, сложности клинической диагностики

Л. В. ВАШУРА, М. С. САВЕНКОВА, И. Р. САМСОНОВИЧ, Э. Р. САМИТОВА

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

В статье представлены литературные данные по лейшманиозу — заболеванию, не являющемуся эндемичным в Московском регионе, тем не менее врачам всех специальностей следует иметь определенную настороженность в отношении развития данного заболевания, особенно в осенний период времени в связи с широкой миграцией населения. Описаны основные формы лейшманиоза, его клинические симптомы, отражены сложности диагностики, даны современные методы лечения. Также представлен клинический случай, подтвержденный серологическими исследованиями и другими методами.

Ключевые слова: лейшманиоз, клинические формы, диагностика, дифференциальный диагноз, прогноз, течение, лечение

The Case of Leishmaniasis in In-patient Hospital, Problem of Clinical Diagnosis

L. V. Vashura, M. S. Savenkova, I. R. Samsonovich, E. R. Samitova

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

In the article presents a review of literature on Leishmaniasis. The disease is not endemic in Moscow region, nevertheless doctors of all specializations should be alert to the development of the disease, especially in autumn due to extensive migration of population. The authors described basic forms of leishmaniasis, its clinical symptoms, problems of diagnosis and modern methods of treatment. The work also presents a clinical case, confirmed by serological tests and other methods.

Key words: leishmaniasis, clinical forms, diagnosis, differential diagnosis, prognosis, progressing of disease, treatment

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

УДК 616.993.161

Лейшманиозы — группа паразитарных природно-очаговых заболеваний, распространенных в тропических и субтропических странах; вызывается паразитирующими простейшими рода *Leishmania*, которые человеку передаются через укусы москитов женского пола. Ежегодная инфицированность лейшманиями составляет 1,5 миллиона случаев кожного лейшманиоза и 500 000 случаев висцерального [1]. Лейшманиозы встречаются в 98 странах мира. Из них 72 страны относятся к развивающимся странам, а 13 являются беднейшими в мире. Лейшманиозы, к сожалению, плохо распознаются и диагностируются, поэтому многие случаи остаются нераспознанными. В связи с этим можно предположить, что в эндемичных районах заболеваемость выше, чем регистрируется на практике.

Заболевание впервые было описано более 250 лет назад. Первое описание кожного лейшманиоза принадлежит английскому врачу Пококу (1745). Клиническая картина заболеваний была описана в работах братьев Рассел (1756) и отечественных исследователей и врачей Н. Арндта (1862) и Л. Л. Гейденрейха (1888). Возбудитель кожного лейшманиоза открыт П. Ф. Боровским в 1898 г., описан американским исследователем Дж. Райтом в 1903 г. В 1900—1903 гг. W. Leishman et Ch. Donovan обнаружили в селезенке больных кала-азаром возбудителя висцерального лейшманиоза, идентичного микроорганизму, описанному П. Ф. Боровским. Предположение о связи лейшманиоза с москитами было высказано в 1905 г. Пресс и братьями Сержан и доказано в эксперименте А. Донатье и Л. Парро в 1921 г. В 1908 г. Ш. Николь и в 1927—1929 гг. Н. И. Ходукин и М. С. Софиев установили роль собак как одного из основных резервуаров возбудителей висцерального лейшманиоза. Большое значение для понимания эпидемиологии болезни сыграли исследования В. Л. Якимова (1931) и

Н. Н. Латышева (1937—1947), установивших наличие природных очагов висцерального лейшманиоза в Туркмении. В результате предпринятой в 1950—1970 гг. борьбы с лейшманиозом заболеваемость некоторыми формами его в нашей стране практически ликвидирована (кожный антропонозный и городская форма висцерального лейшманиоза) [2—5].

Возбудителями лейшманиозов человека являются простейшие рода *Leishmania* семейства *Trypanosomidae* рода *Mastigophora*. Около 17 видов лейшманий вызывают заболевания у человека.

Резервуаром и источником инвазии является человек и различные животные, среди которых наибольшее значение имеют шакалы, лисицы, собаки и грызуны. Заразный период может длиться довольно долго и равен продолжительности пребывания возбудителя в крови и изъязвлений кожи хозяина. Основным эндемическим очагом висцерального лейшманиоза является Месопотамия, бассейн Средиземного моря, Индия и Китай. Случаи висцерального лейшманиоза встречаются также в Средней Азии, где болезнь чаще поражает детей. В естественных условиях лейшманиозом болеют собаки, являющиеся носителями инфекции. У собак, больных висцеральным лейшманиозом, наблюдаются: блефарит и конъюнктивит, изъязвления на коже, особенно в области ушной раковины; в тяжелых случаях животное погибает.

Механизм передачи (рис. 1) — трансмиссивный. Основные места вылета москитов в населенных пунктах — подвалы жилых помещений, свалки мусора, в природе — норы, логова животных, гнезда птиц, пещеры. Лейшманиии попадают в организм москита при сосании крови зараженного человека или животного, в желудке которого амасти-

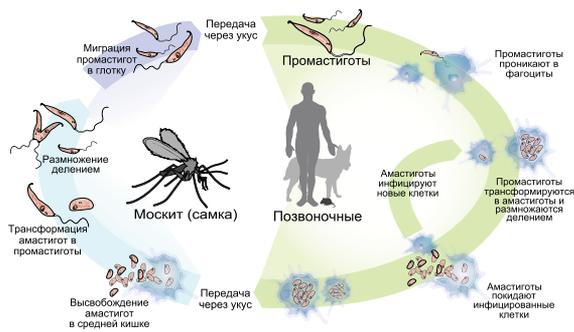


Рисунок 1. Обобщенная схема жизненного цикла лейшманий и эпидемиологических циклов лейшманиозов

готы превращаются в промастиготы. Естественная восприимчивость высокая. Иммунитет носит видовой характер.

Промастиготы лейшманий размножаются в пищеварительном канале самок москитов. Приблизительно через неделю инфекция распространяется до верхних отделов пищеварительного канала москита, и паразиты блокируют просвет канала своими телами и секретиремым ими гелем. Когда самка кусает потенциального хозяина, она выделяет в кожу свою слюну. Самка с заблокированным пищеварительным каналом не может глотать, и у нее возникают спастические движения, в результате которых она отрывает промастиготы в ранку на коже хозяина. В среднем во время укуса инфицированным москитом в кожу попадает 100–1000 промастигот. В лабораторном эксперименте было показано, что в большинстве случаев количество промастигот было меньше 600, но примерно в четверти случаев оно превышало тысячу, а иногда доходило и до ста тысяч. Первыми на место повреждения прибывают полиморфоядерные нейтрофилы, которые фагоцитируют паразитов. Внутри нейтрофилов лейшмании не размножаются и не превращаются в амастиготы. Затем, когда нейтрофилы переходят в фазу апоптоза, они уничтожаются макрофагами, и лейшмании проникают в макрофаги, не вызывая иммунного ответа. Макрофаги являются основными клетками-хозяевами лейшманий в организме млекопитающих. Внутри макрофагов лейшмании трансформируются во внутриклеточную морфологическую форму — амастиготы. Внутри макрофага лейшмании заключены в так называемые «паразитиформные вакуоли», которые образуются от слияния первичной фагосомы с лизосомами и эндосомами. В них промастиготы трансформируются в амастиготы. При этом происходят изменения в морфологии — продолговатые промастиготы с длинным жгутиком превращаются в овальные амастиготы с коротким жгутиком; в метаболизме — чтобы приспособиться к кислой среде, и в биохимическом составе мембраны. Трансформация занимает от двух до пяти дней. Амастиготы способны выживать в кислой среде этих вакуолей и питаться их содержимым. Внутри вакуоли амастиготы медленно размножаются, и каждый цикл размножения занимает около 24 часов. При кожном лейшманиозе инфильтрат образуется в коже и содержит преимущественно макрофаги, а также лимфоидные клетки и немного плазматических клеток. При висцеральном лейшманиозе очаги инфекции образуются в органах ретикулоэндотелиальной системы [3, 5, 6–11].

Клинические формы

Различают кожную, слизисто-кожную и висцеральную формы инфекции [7–9].

■ **Кожная** (локализованная или диффузная) форма вызывается в основном видами *L. major*, *L. tropica* и *L. aethiopic* (реже — *L. donovani* и *L. infantum*), *L. mexicana* и *L. (Viannia) braziliensis*. Около 90% случаев кожного лейшманиоза регистрируется в Афганистане, Бразилии, Иране, Перу, Саудовской Аравии и Сирии.

■ **Слизисто-кожная** инфекция начинается как реакция на укус, в осложненных случаях может распространяться на слизистые оболочки, вызывая сильные деформации (особенно лица). В редких случаях, при вовлечении в процесс дыхательных путей, может приводить к смерти. Виды, вызывающие ее: *L. amazonensis*, *L. (Viannia) braziliensis*.

■ **Висцеральные** инфекции известны под различными местными названиями, например кала-азар. Признаками висцеральной инфекции являются лихорадка, увеличение печени и селезенки, а также анемия. Около 90% случаев висцерального лейшманиоза регистрируется в Индии, Бангладеше, Непале, Судане, Эфиопии и Бразилии.

Более подробно остановимся на висцеральной форме лейшманиоза. Различают следующие разновидности висцерального лейшманиоза:

- индийский (синонимы болезни: кала-азар, черная болезнь, лихорадка дум-дум),
- средиземноморско-среднеазиатский (синонимы болезни: детский кала-азар),
- восточноафриканский (синонимы болезни: восточноафриканский кала-азар).

Инкубационный период при висцеральном лейшманиозе продолжается от трех недель до одного года, чаще 3–5 месяцев. В этом периоде на месте укуса москита возникает первичный аффект — уплотненная бледно-розовая, несколько пигментированная папула размером до чечевицы. Особенно часто оказывается у маленьких детей (до 2 лет). Клиническое течение висцерального лейшманиоза имеет три периода: начальный, манифестный (анемично-спленомегаличный) и терминальный (кахектичный).

Болезнь развивается постепенно. В начальном периоде наблюдается адинамия, бледность кожи, увеличение селезенки. Если течение типичное, болезнь переходит в манифестный период, появляется волнообразная или ремитирующая лихорадка, которая сопровождается ознобом и потливостью. Температура колеблется в пределах от 37 до 40 °С. Периоды лихорадки, которые длятся от нескольких дней до нескольких месяцев, могут сменяться периодами апирексии. Характерным признаком висцерального лейшманиоза является значительное увеличение печени, особенно селезенки, которая может занимать 2/3 брюшной полости. Верхняя ее граница достигает VII–VI ребер, нижняя — в малом тазу, консистенция плотная, болезненность незначительна. Лимфатические узлы часто увеличены, не спаяны с кожей, безболезненные, эластичные. Тоны сердца приглушены, при анемии появляются шумы, тахикардия, даже в периоде апирексии. Артериальное давление, как правило, снижено. Развивается анемия, агранулоцитоз. Выявляются качественные изменения эритроцитов — анизоцитоз, пойкилоцитоз. Постепенно отчетливой становится лейкопения за счет уменьшения количества нейтрофилов при относительном лимфоцитозе. В тяжелых случаях появля-

ется анэозинофилия. СОЭ увеличивается до 60—80 мм/час. В терминальном периоде развивается кахексия, мышечный тонус снижен, мышцы передней брюшной стенки атрофированы. Гепатоспленомегалия приводит также к заметному расширению подкожных вен живота, который резко выпячивается, со «свисающей» селезенкой. Развивается асцит, отеки на конечностях. На коже иногда обнаруживают лейшманоиды — депигментированные пятна. В тяжелых случаях развивается анурия, гиперазотемия, больные погибают при признаках азотемической комы [2—6]. В последние годы при анализе случаев лейшманиоза в мире, авторы отмечают полиморфизм клинической симптоматики и сложности диагностики данного заболевания [12—16].

Диагноз висцерального лейшманиоза ставится на основании опорных клинических симптомов, к которым относятся: постепенное начало болезни, лихорадка неправильного волнообразного типа, значительное увеличение печени и, особенно, селезенки, анемия, кахексия. Большое значение придается эпидемиологическому анамнезу — пребыванию в эндемичной местности в последние 1—2 лет.

Специфическая диагностика висцерального лейшманиоза. Подтверждением диагноза висцерального лейшманиоза является обнаружение лейшманий (при микроскопии) в пунктате костного мозга (95—100%) и лимфатических узлах, иногда в крови (мазок, толстая капля). Возможно выделение культуры возбудителя при посеве пунктата костного мозга на среду NNN. Вспомогательное значение имеет выявление антител в РСК, РНИФ, реакция латекс-агглютинации. Иногда используют биологическую пробу — заражение хомячков, белых мышей, сусликов в печень, внутрибрюшинно или внутривенно. Вспомогательное значение в диагностике висцерального лейшманиоза может иметь формалиновая проба. При добавлении к 1 мл сыворотки крови больного лейшманиозом двух капель 40% раствора формалина в случаях, когда формалиновая проба положительна, можно наблюдать помутнение и желатинизацию сыворотки [17].

Осложнения. В тяжелых и поздно диагностированных случаях часто развиваются вторичная бактериальная пневмония, пиелонефрит, энтероколит, фурункулез, гнойно-некротические процессы. Иногда наблюдаются разрывы селезенки. Дифференциальный диагноз висцерального лейшманиоза следует дифференцировать с сепсисом, лейкозми, малярией, брюшным тифом, бруцеллезом, лимфогрануломатозом, инфекционным мононуклеозом и др. При своевременном адекватном лечении выздоровление возможно. В тяжелых осложненных случаях прогноз часто неблагоприятный [18, 19].

Лечение. Специфическая терапия должна быть дополнена трансфузиями и лечением вторичной инфекции. Препараты пентавалентной сурьмы высокоэффективны против лейшманий и относительно нетоксичны. Антимонила натрия глюконат (Пентостам; 100 мг Sb^{5+} на 1 мл) вводится внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 10 мг/кг для взрослых и 20 мг/кг для лиц моложе 18 лет. Продолжительность лечения 20 дней при индийском кала-азаре и 30 дней при других формах болезни. Можно применять также меглюминаантимониат (Глюкантим; 85 мг Sb^{5+} на 1 мл). Курс лечения следует повторить в суточной дозе 20 мг/кг в течение 40—60 дней у больных с рецидивами или при неполном излечении [15]. Целесообразно

дополнительно применять аллопуринол (от 20 до 30 мг/кг в сутки дробно в 3 приема внутрь). В том случае, если эффект от проводимого лечения незначителен, рекомендуется внутривенное введение амфотерицина В (0,5—1 мг/кг через день) [14] или пентамидина (3—4 мг/кг 3 раза в неделю в течение 5—25 нед, в зависимости от клинического эффекта). В некоторых случаях лекарственно-устойчивой формы кала-азара положительный эффект дает спленэктомия (в качестве дополнительного мероприятия). На поздних стадиях болезни летальность остается на уровне 15—25%, хотя показатель излечения превышает 90% в тех случаях, когда терапия начата своевременно (в ранние сроки болезни). Для выявления рецидивов за больным рекомендуется наблюдать в течение 3—12 мес после проведения курса лечения. Больных с ПДКЛ следует лечить по той же схеме, что и в случае начального заболевания [1—4]. В модифицированном варианте лечения висцерального лейшманиоза, помимо вышеперечисленных препаратов, возможно введение иммуностропного препарата — Тактивина в дозе 2 мкг/кг/сут в течение 7 дней [18].

Клинических случаев лейшманиоза в педиатрической практике описано мало. Как правило, такой диагноз не устанавливается сразу, имеются определенные сложности при проведении дифференциального диагноза [14—16]. Так, в работе, проведенной Г. Ш. Хайтем (2006) в Йемене, при поступлении в больницу из 100 детей у 70 были установлены такие диагнозы, как малярия, пневмония, кишечная инфекция [18].

Особое внимание хотим уделить эпидемиологической обстановке в Грузии по вопросу лейшманиоза [20]. В 2006 году в Грузии было зафиксировано 174 случая лейшманиоза, из них 103 — в Тбилиси. С начала 2007 года зафиксировано около 90 случаев заболевания (РИА Новости). В 2012 году в Грузии значительно выросла заболеваемость кала-азар (висцеральным лейшманиозом). Сообщения о большинстве случаев поступают из городов, в том числе Тбилиси. Причины роста заболеваемости в Грузии точно не известны, однако в качестве возможного объяснения предлагается обезлесение и массовая миграция из сельских районов в городские. «Врачи без границ» /Medecins Sans Frontieres (MSF) открыли в Тбилиси программу лечения висцерального лейшманиоза совместно с республиканской инфекционной больницей. Сотрудники MSF проводят начальное обучение диагностике и лечению болезни, а персонал больницы берет на себя ведение программы и лечения пациентов. В 2011 году в программу было принято более 130 человек, около 70—80% из которых — дети. MSF ввела экспресс-диагностику, которая требует меньше затрат, а сама процедура более проста и менее инвазивна, чем применяемые ранее методы выявления болезни, для которых требовался образец костного мозга. Кроме того, введен новый режим лечения, включающий липосомный амфотерицин Б. Теперь лечение занимает всего десять дней вместо требовавшихся ранее тридцати.

Министерством здравоохранения Российской Федерации на сегодняшний день утвержден стандарт специализированной медицинской помощи детям при лейшманиозе (кожная форма), утвержденный приказом № 841н от 09.11.2012 (зарегистрирован в Минюсте 13.03.2013).

Москва не является эндемичной областью по данному заболеванию, хотя следует иметь в виду на сегодняшний

день занос инфекции и факторы миграции населения, поездки в зарубежные страны и т. д. По этой причине приводим клинический случай из практики Морозовской детской городской клинической больницы (г. Москва).

Мальчик М., 8 лет поступил в стационар 22.04.13 с направляющим диагнозом — онкогематологическое заболевание. Из анамнеза известно, что в течение последних 3-х недель отмечался подъем температуры до фебрильных цифр, эпизодически до 40°C с потрясающими ознобами. Из эпиданамнеза известно, что ежегодно ребенок выезжает в Грузию. Последний раз находился в Грузии с июля по сентябрь 2012 года, где со слов родственников не болел.

При поступлении ребенка в стационар состояние средней тяжести. В клинической картине обращала на себя внимание лихорадка с подъемами в течение суток 2—3 раза, с потрясающими ознобами. Кожные покровы чистые от геморрагической сыпи, сердечно-легочная деятельность стабильная. Выявлен гепатолиенальный синдром (печень +3 см, плотная, селезенка +5 см, край закруглен).

Лабораторные данные:

1. В клиническом анализе крови — анемия, Hb до 73 г/л, тромбоцитопения до 95×10^9 , склонность к лейкопении до $1,8 \times 10^9$, палочкоядерный сдвиг и ускорение СОЭ до 170 мм/час.

2. В биохимическом анализе крови — гиперпротеинемия до 90 г/л, АЛТ до 261 Ед/л, АСТ до 416 Ед/л, СРБ до 0,017.

3. Прокальцитонинный тест (ПКТ) — отриц., посеvy крови на стерильность (взяты трижды) — отриц., что позволило исключить диагноз сепсис.

4. В иммунограмме — увеличение общего IgG более, чем в 2 раза.

Был начат диагностический поиск этиологии данного процесса, и, прежде всего, исключение онкогематологического заболевания. Была выполнена миелограмма (без патологии), УЗИ органов брюшной полости (гепатолиенальный синдром), КТ брюшной полости (гепатолиенальный синдром), КТ головного мозга (без патологии). Вышеизложенные данные позволили исключить предварительный диагноз — «дебют онкогематологического процесса». Параллельно проводился дифференциальный диагноз с ревматологическими заболеваниями (ревмапробы отрицательные). Учитывая то, что ребенок выезжал летом в Грузию, исключались паразитарные заболевания. По результатам обследования выявлено повышение IgG к лейшманиям 3,85 (при норме до 1,1 пкол), в последующем выполнена формалиновая проба, которая была положительная. Однако, при подвздошной биопсии в костном мозге лейшмании не выявлены, и только при трепанобиопсии выявлении единичные лейшмании.

Ребенок консультирован паразитологом — диагноз лейшманиоза не вызывал сомнения, учитывая клинико-лабораторные данные, рекомендовано было начать лечение глюкоантимом. Однако родители пациента отказались от лечения в условиях российского стационара, забрали ребенка в Грузию, где и проводили специфическую терапию. Дальнейшая судьба ребенка нам не известна.

Данный случай мы демонстрируем с целью обратить внимание врачей на тщательное выяснение анамнеза ребенка — данные эпиданамнеза крайне важны для предположительного диагноза. Учитывая огромную миграцию на-

селения в последние годы, необходимо иметь настороженность в отношении «необычных» болезней для нашего региона.

Выражаем благодарность администрации МДГКБ за участие в проведении обследования, а также профессору, д. м. н. Завойкину В. Д. (Первый МГМУ им И. М. Сеченова, кафедра паразитологии и тропической медицины) за оказанную консультативную помощь.

Литература:

1. Topical Paramomycin with or without Gentamicin for Cutaneous Leishmaniasis / A.B. Salah et al. // *N Engl J Med.* — 2013. — 368: 524—532. — February 7, 2013.
2. Лейшмании / под ред В. М. Сафьянова и др. — Л., 1982.
3. Руководство по зоонозам / под ред В. И. Покровского. — Л., 1983. — 242 с.
4. Руководство по тропическим болезням / под ред А. Я. Лысенко. — М., 1983. — 131 с.
5. Herwaldt B.L. Leishmaniasis // *Lancet.* — 1999. — P. 1191—1199.
6. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* — 2004. — 305—18.
7. Cutaneous leishmaniasis / R. Reithinger et al. // *The Lancet Infectious diseases.* — 2007. — 581—96.
8. Rogers M.E., Bates P.A. Leishmania manipulation of sand fly feeding behavior results in enhanced transmission // *PLoSPathogens.* — 2007. — (6): e91.
9. Quantification of the infectious dose of *Leishmania major* transmitted to the skin by single sand flies / N. Kimblin et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2008. — 10125—30.
10. Leishmania disease development depends on the presence of apoptotic promastigotes in the virulent inoculum. / vanZandbergen G. et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2006. — 13837—42.
11. Current status of cutaneous leishmaniasis in Aleppo, Syrian Arab Republic / Douba M. et al. // *Bulletin of the World Health Organization.* — 1997. — 253—9.
12. Localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmaniadonovani* and *Leishmaniatropica*: preliminary findings of the study of 161 new cases from a new endemic focus in Himachal Pradesh, India / Sharma N.L. et al. // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* — 2005. — 72 (6): 819—24.
13. Isoenzymatic analysis of 712 strains of *Leishmaniainfantum* in the south of France and relationship of enzymatic polymorphism to clinical and epidemiological features / F. Pratlong et al. // *Journal of Clinical Microbiology.* — 2004. — 4077—82.
14. Средиземноморско-среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет / О.К. Александрова и др. // *Детские инфекции.* — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 68—71.
15. Случай завозного висцерального лейшманиоза у ребенка в средней полосе России / А.А. Гобец и др. // *Детские инфекции.* — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 69—70.
16. Висцеральный лейшманиоз у детей / Т.А. Ерина и др. // *Педиатрия.* — 1995. — № 6. — С. 87—89.
17. World Health Organization Control of leishmaniasis. Report by the Secretariat. — EB118/4. — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.
18. Гамаль Шайф Хайтем. Оптимизация лечения висцерального лейшманиоза у детей в Йемене: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2006. — 16 с.
19. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis / C. Bern et al. // *PLoS Neglected Tropical Diseases.* — 2008. — (10): e313.
20. Интернет сайт — РИА новости Грузии. — 2013.

XII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11–13 декабря 2013 года

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, 2 корпус

Основные научные направления Конгресса

1. Инфекции и болезни органов дыхания. Проблема кори в России и мире.
2. Инфекционные заболевания печени и желудочно-кишечного тракта.
3. Клинические маски паразитарных заболеваний.
4. Оппортунистические инфекции: особенности диагностики и фармакотерапия
5. TORCH-инфекции.
6. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика.
7. Пневмококковая инфекция и вакцинальные программы.
8. Ротавирусные гастроэнтериты. Первые шаги на пути массовой вакцинопрофилактики.
9. Лечебное питание детей с кишечными инфекциями. Пробиотики.
10. Герпесвирусная инфекция: от теории к практике.
11. Природно-очаговые инфекции у детей.
12. РС-инфекция: профилактика и лечение.
13. Часто болеющие дети. Специфическая и неспецифическая профилактика.

Регистрационный взнос в размере 900,00 (Девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет Ассоциация педиатров-инфекционистов: Московский банк Сбербанка России ОАО, г. Москва, ИНН 7715357788, КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225.

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса должна быть выслана в адрес кафедры детских инфекций РНИМУ по *e-mail*. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника Конгресса, размещение тезисов в сборнике Конгресса.

Тезисы принимаются до 20 октября 2013 года. Тезисы должны быть высланы в адрес Кафедры детских инфекций РНИМУ по *e-mail* (факт отправки подтвердить по почте. Работы, присланные по факсу, приниматься не будут).

Правила оформления тезисов: редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений прописными буквами, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов: для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов (30 долларов США). Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Кафедры детских инфекций РГМУ (по *e-mail*) с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых: В рамках Конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Выставка: параллельно с заседанием Конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Ким Нелли Юрьевне — chinf-tezis@mail.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Об авторских правах

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

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

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

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

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

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

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

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

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на

«Порядок рецензирования рукописей, утвержденный редакцией»

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

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

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

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

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

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

CONTENT

LEAD ARTICLE

- L. N. Mazankova, K. I. Grigorev. Infectious Diseases in Children: the Role in the Occurrence of Somatic Pathology 3

ORIGINAL ARTICLES

- S. A. Sokolov, O. V. Shamsheva. Indicators of Immune Status, Cytokine Profile in Sickly Children and Optimization of Approaches to Prevention of ARI 9
- F. I. Inoyatova, G. Z. Inogamova, Sh. Yu. Abdumadjidova, A. Kh. Akhmedova, N. K. Valieva, F. G. Abdullaeva, V. I. Sabitova, N. A. Ikramova, F. R. Muzaffarova. Clinical Features of Refractory Forms of Anemia in Children with Chronic Hepatitis B. 15

REVIEW OF THE LITERATURE

- M. V. Demidova, L. V. Kravchenko, M. A. Levkovich, A. A. Afonin. Current State of Herpes Virus Type 6 in Children 20

PROBLEMS OF THERAPY

- O. V. Shamsheva, E. V. Novosad. Anaferon — the Drug of Choice in the Pediatric Population 24
- A. G. Bokovoy, L. F. Makkaveeva, N. B. Tanina, Yu. V. Polyakova, O. A. Volodina. Usage of Oligopeptides in the Treatment of Viral Infections in Children — Preliminary Results 30
- L. N. Mazankova, G. D. Guseva, G. V. Kryuchkova, Nasr Mohsen Abdulhamid. Bacterial Purulent Meningitis Treatment Tactics Optimization 36

PROBLEMS OF DIAGNOSIS

- T. N. Rybalkina, N. V. Karazhas, M. U. Kalugina, M. N. Kornienko, V. F. Uchaykin, T. M. Lebedeva, N. U. Kan, L. V. Feklisova, M. K. Khadisova, A. M. Karamzin. Laboratory diagnosis of opportunistic infections at long-subfebrilites and obstructive bronchitis in children with mixed infection 40

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- L. B. Kisteneva. The Role of CMV Infection in Formation of Perinatal Pathology 44
- T. E. Makarova, V. P. Molochny. Clinical and Pathogenetic Substantiation and Efficacy of Intravenous Application of Immunoglobulin in Children with Bacterial Purulent Meningitis. 48
- I. P. Baranova, D. Yu. Kurmaeva, O. N. Lesina. Diagnostic Value of Clinical and Laboratory Immunological Signs of Infectious Mononucleosis 51
- O. V. Kladova, O. V. Molochkova, L. A. Pronina, L. V. Glazunova, T. V. Agafonova, N. N. Shevchenko, I. M. Donin, V. D. Rusakova. Effect of Probiotic with Lactobacillus in Children with Infectious Diseases Receiving Antibacterial Therapy 56

PROBLEMS OF EDUCATION

- M. G. Romantsov, I. Yu. Melnikova, A. A. Shuldyakov, O. V. Shamsheva. Formation of Competency-based Model in Professional Training of Modern Doctor 62

CASE FROM PRACTICAL

- L. V. Vashura, M. S. Savenkova, I. R. Samsonovich, E. R. Samitova. The Case of Leishmaniasis in In-patient Hospital, Problem of Clinical Diagnosis. 65