

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ISSN 2072-8107

2013 • Том 12 • № 4

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

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Адрес редакции: 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9, 6 корпус, 5 и/о, кафедра инфекционных болезней у детей. Редакция журнала «Детские инфекции».
Тел./факс (499)256-60-26
www.detinf.ru E-mail: ch-infection@mail.ru; ci-journal@mail.ru

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

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

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

Подписано в печать 21.11.2013.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Поздравляем В. Ф. Учайкина с юбилеем! 3

Передовая статья

В. Ф. Учайкин. Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания. 4

Навстречу XII Конгрессу детских инфекционистов России

Т. В. Чередниченко. О чем пишут коллеги (по материалам XII Конгресса детских инфекционистов России) 8

Оригинальные статьи

- В. В. Малиновская, В. П. Тимина, Л. Н. Мазанкова, Т. А. Чеботарева.
Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей 14
- В. Б. Ровный, О. М. Ибрагимова, Ю. В. Лобзин, И. В. Бабаченко.
Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте 19
- Т. М. Лебедева, Н. Ю. Егорова, Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина, М. Ю. Калугина, А. Е. Анджель, В. Ф. Учайкин.
Роль герпесвирусных инфекций при длительных субфебрилитетах у детей 23
- С. Б. Чуелов, Е. А. Лейбман, Т. В. Чередниченко, А. Л. Россина, Л. И. Николаева, Е. И. Самохвалов.
Цирроз печени при хроническом гепатите С у детей 27
- М. М. Котович, Ф. К. Манеров, Н. А. Карнаухова. Клинико-морфологические особенности при хроническом гепатите С у детей раннего возраста 31

Вакцинопрофилактика

М. Г. Галицкая, Е. Г. Бокучава. Оценка безопасности двух субъединичных противогриппозных вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом. 35

Вопросы терапии

- С. А. Соколов, О. В. Шамшева. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии у детей с хроническими соматическими заболеваниями 39
- С. П. Кокорева, А. В. Трушкина, О. А. Разуваев. Оптимизация этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей 42
- Т. М. Чернова, С. Л. Баннова, А. Н. Рябова, Е. Н. Дяченко, С. К. Рубцова.
Эффективность гипертонической морской воды в терапии инфекционного мононуклеоза у детей 46

В помощь практическому врачу

- Н. А. Абрамова, М. С. Савенкова. Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы. 52
- В. Н. Тимченко, Ю. А. Архипова, Н. Д. Джангавадзе. Медико-социальная помощь детям, рожденным ВИЧ-позитивными женщинами и оставшимся без попечения родителей 57
- М. Б. Тен, Л. А. Литяева, Т. А. Парфенова. Мониторинг случаев заболевания туберкулезом и ВИЧ-инфекцией у детей и подростков Оренбургской области 60

Вопросы образования

М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, О. В. Шамшева. Роль преподавателя ВУЗа в совершенствовании системы национального медицинского образования на этапе его реформирования. 63

Случай из практики

Л. А. Литяева, О. В. Ковалева. Трудности дифференциального диагноза гемолитико-уремического синдрома у детей . . . 68

Юбилей

М. Г. Романцову 60 лет 72

Поздравляем академика РАМН, профессора В. Ф. Учайкина с юбилеем!



7 декабря 2013 года исполняется 75 лет со дня рождения выдающегося педиатра, инфекциониста, заслуженного врача России, академика РАМН, заведующего кафедрой инфекционных болезней у детей № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, профессора Василия Федоровича Учайкина.

Детские и юношеские годы Василия Федоровича связаны с Хабаровским краем, где он рос в большой дружной семье. Родители Василия Федоровича много лет работали в лесном хозяйстве и в любви к труду воспитывали 5 детей. Уже в школьные годы у ученика Василия Учайкина педагоги отмечали незаурядные способности и огромную жажду знаний. После окончания школы юноша поступил в Хабаровский государственный медицинский институт. В период студенчества он занимался в нескольких кружках, интересуясь фундаментальными и клиническими дисциплинами, и после успешного завершения учебы в институте получил возможность поступить в ординатуру на кафедре детских инфекций того же института. Здесь молодой ординатор сделал окончательный выбор в пользу работы в области инфекционной патологии у детей и включился в интенсивные научные исследования по этой проблеме, сочетая их с совершенствованием своей педиатрической и педагогической подготовки.

Следующий этап работы — обучение в аспирантуре на кафедре детских инфекций 2 Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н. И. Пирогова). Закончив аспирантуру, В. Ф. Учайкин защитил кандидатскую диссертацию по проблеме ангины при острых респираторных заболеваниях, а в последующие годы — докторскую диссертацию по проблеме тяжелых и злокачественных форм вирусных гепатитов у детей.

Вся педагогическая и научная деятельность В. Ф. Учайкина с тех пор и до настоящего времени связана с кафедрой инфекционных болезней у детей ГОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ. Здесь он прошел путь от ассистента (1967 г.) до заведующего кафедрой (с 1988 г.), оставаясь таковым в настоящее время. За этот период В. Ф. Учайкин реализовал и продолжает осуществлять многогранную педагогическую, лечебную и научную деятельность.

Программы по инфекционным болезням у детей для медицинских институтов за последние 25 лет создавались под руководством и с непосредственным участием Василия Федоровича. Он — автор 8 учебных фильмов по основным нозологическим формам инфекционных болезней у детей, соавтор методических пособий по преподаванию инфекционных

болезней у детей студентам 5, 6 курсов медицинских институтов, а также для последипломного образования врачей. Совместно со своим учителем академиком РАМН Н. И. Нисевич выпустил 2 учебника и руководство по инфекционным заболеваниям у детей.

Будучи в течение многих лет главным педиатром-инфекционистом Минздрава РФ, В. Ф. Учайкин принимал активное участие в подготовке всех приложений к приказам Минздрава по инфекционной патологии.

Большую лечебную работу В. Ф. Учайкин ведет не только в рамках базовых клиник кафедры, но также в качестве главного педиатра Президентского медицинского центра.

В. Ф. Учайкин, являясь ведущим специалистом в области инфекционной патологии, создал школу педиатров-инфекционистов; многие его ученики работают в различных регионах РФ.

Все актуальные проблемы инфекционной патологии, а именно острые респираторные заболевания, кишечные инфекции, вирусные гепатиты, герпетические инфекции разрабатываются под руководством Василия Федоровича, большое внимание уделяется вопросам вакцинопрофилактики.

В. Ф. Учайкин являлся научным руководителем и консультантом 30 кандидатских и 19 докторских защищенных диссертаций, автором более 500 научных работ, среди которых 9 монографий, 5 руководств для врачей. Имеет 12 авторских свидетельств, 3 патента на изобретение.

За большой вклад в разработку актуальных проблем педиатрии В. Ф. Учайкин в 1997 г. избран член-корреспондентом, а в 2000 г. — действительным членом РАМН.

За учебники по детским инфекционным болезням и монографии по инфекционной патологии у детей он стал дважды лауреатом Премии Совета Министров РФ (1996 г., 2003 г.), а также лауреатом академической премии им. Н. Ф. Филатова.

В. Ф. Учайкин является президентом Ассоциации педиатров-инфекционистов России.

В. Ф. Учайкин создал журнал «Детские инфекции», который освещает текущие практические и научные вопросы инфекционной патологии у детей, журнал выходит в течение уже 12 лет и востребован педиатрами и врачами других специальностей. Одновременно В. Ф. Учайкин входит в состав редколлегии нескольких российских медицинских журналов.

В 2007 году В. Ф. Учайкин стал почетным лауреатом духовной премии «Призвание за большой вклад в развитие педиатрии».

Под руководством В. Ф. Учайкина с 2002 года проводятся ежегодные Конгрессы детских инфекционистов России, в которых принимают участие врачи и ведущие ученые, работающие в различных областях педиатрии и инфекционной патологии.

Дорогой Василий Федорович!

Примите наши сердечные поздравления с Днем рождения и замечательным Юбилеем, а также пожелания крепкого здоровья, счастья, благополучия и дальнейшей успешной работы на благо педиатрии!

С любовью, коллектив сотрудников кафедр инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, редакция журнала «Детские инфекции».

Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания

В. Ф. Учайкин

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

В основе концепции патогенеза инфекционной болезни лежит учение о воротах инфекции, тропном органе и изменчивости. Характер течения, ближайшие и отдаленные исходы определяются воротами инфекции (путем заражения). Если заражение происходит естественным путем через ротоглотку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт или кожный покров, возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными клиническими симптомами, протекает циклично и, как правило, заканчивается выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. В случае если возбудитель стартует гематогенным (парентеральным) путём, в том числе и перинатально, адекватного иммунного ответа не формируется, заболевание принимает хроническое течение с вовлечением в процесс висцеральных органов за счёт включения механизма смены тропности и появления новых субстратов тропности в других органах. При гематогенном (парентеральном) пути инфицирования в связи с отсутствием ворот инфекции невозможен адекватный иммунный ответ. Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или его медиаторов из первичного очага инфекции. Высказывается предположение, что ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты С, В, столбняк, бешенство и другие инфекции, протекающие с поражением висцеральных органов, а также все медленные инфекции, следует трактовать как инфекционные заболевания с гематогенным путем заражения, протекающих за счет механизма изменения тропности, обеспечивающего возникновение новых субстратов тропности в висцеральных органах. Учение о воротах инфекции, о тропности, о возникновении тропного субстрата в висцеральных органах должно составить основу современной инфектологии.

Ключевые слова: ворота инфекции, тропный орган, эволюция изменения тропности как ведущее звено в патогенезе хронической инфекции

The Modern Concept of the Pathogenesis of Infectious Disease

V. F. Uchaykin

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

The concept of the pathogenesis of infectious disease is based on the teaching about the mode of entry of infection, the tropic organ and variability. The course of disease, immediate and long term consequences depend on the mode of entry. An infection that comes via oropharynx, airway, gastrointestinal tract or via skin leads to development of a proper portal of entry and the immune system provides adequate immune response. That results in typical symptoms, cyclical clinic progression and usually leads to the recovery with the formation of full sterile immunity. In case of parenteral route of infection, which includes perinatal way, there is no proper portal of entry and the disease can eventually become fulminant or take chronic course involving visceral organs. It can happen because of changes in the mechanism of tropism and emergence of new target visceral organs. For the complete recovery the pathogen or its mediators should be present in the primary focus of infection. It is suggested, that HIV, HCV, hepatitis B virus, tetanus, rabies and other infectious diseases with involvement of visceral organs, as well as all slow infections, should be treated as infectious diseases with the parental way of infection, progressing with changes in tropism. This leads to the emergence of new tropic substrates in visceral organs. The teaching about the portal of entry of infection, tropism, emergence of new target visceral organs must form the basis of contemporary infectology.

Key words: portal of entry, target organ, evolution of tropism changes as key factor in chronic infection pathogenesis

Контактная информация: Учайкин Василий Федорович — академик РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей №1 педиатрического факультета РНИМУ; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; (499) 236-25-51; uchaikin@list.ru

УДК 616.9-092

Учение о воротах инфекции

При всех инфекционных заболеваниях путь заражения генетически детерминирован. Например, холера, дизентерия, сальмонеллез и многие другие возникают только при попадании возбудителя через желудочно-кишечный тракт с пищей, водой или контактно-бытовым путем. Также как и заражение респираторными вирусами чрезвычайно легко возникает при их попадании на эпителий респираторного тракта и, как правило, оно невозможно при любом другом пути проникновения.

В современной литературе учение о воротах инфекции остается недостаточно освещенным. Периодически делаются попытки внедрить в инфектологию классификацию всех инфекционных заболеваний по месту внедрения возбудителя, при этом предлагают различать инфекции, передающиеся через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы, а также инфекции, передающиеся

парентеральным и трансплацентарным путем. В месте проникновения возбудителя формируется первичный очаг инфекции, где он тесно взаимодействует с многочисленными факторами местного и общего иммунитета, факторами неспецифического иммунитета, интерферонами, трансдукторами и многими другими, и приобретает все права на роль самостоятельного фактора агрессии. Невероятно просто и быстро инфекция передается через генетически детерминированные ворота инфекции, как, например, грипп и острые респираторные инфекции через респираторный тракт или холера, шигеллез и все другие инфекции, ассоциированные с многочисленным семейством энтеробактерий, через желудочно-кишечный тракт. Попытки заразить этими патогенами в обход генетически детерминированных «ворот инфекции» не увенчались успехом. Начиная с «ворот инфекции» возбудитель в строгой последовательности «раскручивает» свой генетический код и на всех последую-

щих этапах все predetermined, какой будет клиническая картина, вариант течения, исходы и последствия.

Учение о тропном органе

Цель всего живого от высших приматов до самых простых вирусных частиц — воспроизводство себе подобных. Реализовать эту цель в условиях микробного мира возбудитель может только в тропном органе, т.е. лишь в том случае, если он найдет все условия для размножения (родственный рецептор, материал для сборки себе подобных частиц и др.), а также при условии «лавинообразного» размножения, когда его количество возрастает в многие миллионы крат по сравнению с исходной величиной. При иных обстоятельствах возбудитель попадает в условия биологического тупика, результатом которого становится его гибель. Учение о тропном органе можно считать важнейшим звеном в патогенезе инфекционной болезни. В зависимости от тропности возбудителя все инфекционные заболевания можно классифицировать как инфекции, передающиеся через эпителий дыхательных путей, через энтероциты желудочно-кишечного тракта, клеточные субстраты центральной нервной системы, печени и желчевыводящих путей и т.д., т.е. через все органы и системы, к которым может быть тропен возбудитель инфекционной болезни. В свою очередь необходимо различать тропность в пределах одного органа или системы в зависимости от наличия того или иного клеточного субстрата. Так, например, вирусы гриппа с антигенной формулой А1, А2, А3, Н1, Н2, Н3 имеют высокую тропность к эпителию, выстилающему трахею и крупные бронхи, а вирусы парагриппа — к эпителию гортани, RS-вирусы — к эпителию мелких бронхов и бронхиол, риновирусы — к эпителию полости носа и придаточных пазух. Особенно демонстративно тропность прослеживается в инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта. Так, шигеллы обладают тропностью к энтероцитам толстой кишки, сальмонеллы одинаково тропны к толстой и тонкой кишке, энтеропатогенные *E. coli* — к эпителию тонкой кишки. Ротавирусы и другие кишечные вирусы тропны к энтероцитам 12-перстной кишки и верхним отделам тонкой кишки. Практически все патогены имеют «излюбленный» клеточный субстрат в тех или иных органах человека и животных. Учение о тропности имеет важное значение для диагностики и широко используется на практике. Обнаружение у больного симптомов колита позволяет заподозрить шигеллез, сальмонеллез или кампилобактериоз, тогда как клиника гастрита и гастроэнтерита — ротавирусную инфекцию или другие вирусные диареи и т.д. Топический диагноз — это первый шаг на пути к установлению этиологии инфекционной болезни. Тропный субстрат можно рассматривать как «родильный дом» для инфекционного патогена, где он имеет все условия для размножения, без чего не возможно возникновение инфекционной болезни.

Изменчивость возбудителя

Третьим звеном в концепции патогенеза является изменчивость возбудителя, направленная на появление тропности в других органах, что необходимо для поддержания процесса размножения, формирования хронической и медленной инфекции. Движение есть способ существования материи. Эта формула жизни присуща всем элементам живой природы, в том числе и микроорганизмам.

Вполне очевидно, что этот процесс возникает на молекулярном уровне и пролонгирован во времени. Происходит постепенное накопление частичных признаков в структуре возбудителя. Они постепенно приближают патоген к новым вариантам агрессии. Примерно такие же подвижки можно видеть на примере последней пандемии гриппа А с антигенной формулой H1N1(swin). Как известно, до июня 2009 года заболеваемость гриппом А была обусловлена вариантами вируса, для которых тропным органом был эпителий верхних дыхательных путей, преимущественно трахеи и крупные бронхи. Незадолго до последней гриппозной пандемии у вируса гриппа А произошли небольшие изменения в структуре за счет присоединения сиаловых кислот, благодаря чему появилась тропность к нижним дыхательным путям. Возникли массовые заболевания людей, в процесс были вовлечены и те, кто уже раньше переболел гриппом А H1N1. Результатом стала пандемия, при которой поразились в основном нижние дыхательные пути, тогда как привычного поражения трахеи и крупных бронхов не наблюдалось. В клинической картине нового гриппа имел место тяжелый острый респираторный дистресс-синдром с отёком легкого, быстро прогрессирующим кислородным голоданием и нередко летальным исходом. Здесь мы видим, как в условиях длительной циркуляции вируса гриппа А H1N1 на фоне тотального противогриппозного иммунитета возник новый вариант возбудителя за счет ничтожно малой его изменчивости, следствием чего явилось изменение тропности, уход возбудителя от иммунологического прессинга и появление способности вызывать поражение нижних дыхательных путей. Еще более показательным примером в этом смысле является изменение тропности у герпесвирусных инфекций. Известно, что многие вирусы семейства герпеса и, в первую очередь, вирусы цитомегалии (ЦМВ), Эпштейна-Барр (ЭБВ), а также вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), обладают тропностью к лимфоретикулярной ткани. Это означает, что заражение этими вирусами происходит воздушно-пылевым или контактным путем, т.е. через носоглотку. При этом, как правило, запускается лимфопролиферативный процесс и возникает картина инфекционного мононуклеоза, которая, как известно, сопровождается повышением температуры и поражением глоточного кольца с гиперплазией лимфоидных образований ротоглотки, с увеличением лимфатических узлов, а также печени и селезенки, в крови растет число клеток лимфоцитарного ряда, появляются атипичные мононуклеары. Течение болезни в этих случаях острое и заканчивается выздоровлением. Принципиально иная картина возникает при заражении этими вирусами герпеса не через глоточное кольцо, а парентерально, через кровь или перинатально. В этом случае поражения ротоглотки не возникает, а заболевание манифестирует клиникой вирусного гепатита с начальным кратковременным подъёмом температуры, болями в животе, желтухой, в крови резко увеличивается активность ферментов АлАт и АсАТ, повышается содержание конъюгированного билирубина, т.е. клинические проявления полностью тождественны вирусным гепатитам А или В. Примечательно, что заболевание в дальнейшем принимает как правило хроническое течение и нередко приводит к формированию цирроза печени. В крови у всех этих больных выявляются маркеры либо цитомегалии, либо Эпштей-

на-Барр вирусной или герпес 6 типа инфекции. Более того, в пунктатах печени иммуногистохимическим методом обнаруживаются антигены герпетических вирусов, а также ДНК ЦМВ или ЭБВ или ВГЧ-6, тогда как обследование на маркеры вирусов А, В, С и других гепатотропных вирусов всегда бывает отрицательным. Эти данные позволяют нам говорить о смене тропности у вирусов семейства герпеса.

В ходе персистенции вирусы семейства герпес (цитомегаловирусы, Эпштейна-Барр и вирусы герпеса человека 6 типа) у наших больных приобрели тропность к клеткам печени и одновременно потеряли тропность к лимфоидным образованиям ротоглотки, лимфатическим узлам, скоплениям лимфоретикулярной ткани. Можно допустить, что за счет изменения тропности вирусы семейства герпес способны (и видимо часто) поражать другие органы и системы, в т.ч. сердце, лёгкие, почки, желудочно-кишечный тракт и др. Мы также допускаем, что изменение тропности является широко распространенным явлением, лежащем в основе формирования многих хронических и, возможно, медленных инфекций. Это генетически детерминированная способность возбудителя уйти от иммунологического надзора. Есть все основания полагать, что изменение тропности имеет место при подостром склерозирующем панэнцефалите в исходе коревой инфекции, при опоясывающем герпесе в исходе ветряной оспы, при многих хронических заболеваниях ЦНС с прогрессирующим течением, а также при всех других инфекциях, при которых патологический процесс развивается не по законам естественного течения, а стартует с попадания патогена в кровь. Такие условия формируются при парентеральном инфицировании, в том числе, возможно, и при перинатальном или даже трансплacentарном инфицировании. В этих случаях ворота инфекции не формируются, и в результате не происходит первичной полноценной презентации возбудителя всем компонентам иммунной системы и его элиминации. Возбудитель получает возможность полностью реализовать свой генетический код жизни в новых условиях и под постоянным надзором иммунной системы макроорганизма. Одновременно патоген ведет активный поиск в направлении изыскания возможности поражения новых субстратов, и, в конечном итоге, новых органов. И, поскольку, поражение любого органа зависит от присутствия рецепторов прикрепления, проникновения и размножения, происходит постоянная селекция и отбор тех клонов возбудителя, которым удалось больше других достичь успехов на пути к конечной цели — размножения. Известно, например, что вирус кори, персистирующий в организме в течение многих лет (в среднем 6 лет) после перенесенного острого заболевания способен инфицировать головной мозг путем интеграции вирусного генома в нервную клетку, с дальнейшей его внутриклеточной репликацией и продуцированием вирусных частиц (Akiko Hirano, 1992). Неспособность вируса завершить свой репликативный цикл развития объясняется различными отклонениями в продуктивной функции вирусного генома, а именно экспрессии, устойчивости, функции матричного белка или гемагглютинина. Данные отклонения объясняются мутацией вируса кори, а мутировавший вирус называют вирусом ПСПЭ (вирус подострого склерозирующего панэнцефалита). Макроорганизм играет важную роль в эволюции этого возбудителя, при этом формирова-

ние иммунного ответа может происходить избирательно на вирусные мутанты, реплицирующиеся внутриклеточно.

Высказанные нами положения позволяют лучше и полнее осмыслить патогенез группы инфекционных заболеваний, объединенных термином «медленные инфекции». По сегодняшним представлениям, «медленная инфекция» — это особая форма инфекционного заболевания, возбудитель которого способен к пожизненной персистенции. Термин «медленная инфекция» пришёл к нам из ветеринарии, где он используется для обозначения смертельных заболеваний овец, таких как скрепи, висна, меди. Сегодня доказана роль медленных инфекций и в патологии человека, они характеризуются пожизненной персистенцией возбудителя, итогом которой являются хронические виды патологии от атеросклероза до частых онкологических, эндокринологических и неврологических заболеваний. Более того, есть все основания считать, что даже такие заболевания, как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и другие аутоиммунные болезни перейдут в разряд инфекционных, с той лишь поправкой, что заражение и распространение патогена происходит через кровь, в результате чего отсутствует полный саногенез, но в органах-мишенях формируется аутокомплекс, состоящий из трансформированного органа-мишени и инфекционного патогена, запускающего реакции аутоиммунной агрессии. По сути то же самое мы видим и при ВИЧ-инфекции или гепатитах С или В. Как известно, при этих инфекциях заражение всегда происходит через кровь и при этом не возникает полноценного иммунного ответа, но зато прогрессируют реакции аутоиммунной агрессии и в динамике заболевания постепенно вовлекаются в процесс все новые органы, что демонстрирует постепенное изменение тропности.

В обобщённом виде патогенез инфекционного заболевания можно представить следующим образом. Прежде всего, принципиально важно различать ворота инфекции. Под этим термином мы понимаем не только место проникновения патологического агента, но, прежде всего, ряд последовательных событий на молекулярном, клеточном, иммунологическом уровне, направленных на формирование принципиально нового участника процесса, а именно «его величества» возбудителя, который находится в тесном взаимодействии с компонентами местного и общего иммунитета, медиаторами и многими другими факторами, дающими «воротам инфекции» право самостоятельно действовать, в том числе запускать генетический код с программой агрессии. В дальнейшем процесс протекает в полном соответствии с генетическим кодом агрессии. При естественном пути заражения возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей или слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта или кожный покров и, как правило, сразу оказывается в тропном органе, что предопределяет формирование «полноценных» ворот инфекции. Заболевание принимает острое циклическое течение, и с морфологической точки зрения процесс заканчивается на уровне тропного органа. Клинически заболевание манифестирует легкими, среднетяжелыми или даже тяжелыми формами вплоть до фульминантных форм с летальным исходом. Хронические формы в этих случаях не формируются, поскольку длительность заболевания регламентирована наличием тропного субстрата, имеющего ана-

томические ограничения. Хронические формы инфекции возникают лишь в том случае, если заражение происходит искусственным путем, т.е. непосредственно через кровь, в этом случае не формируются полноценные ворота инфекции и не возникают условия для элиминации возбудителя. Заболевание принимает хроническое течение. Возбудитель попадает в условия биологического тупика, когда доступ к тропному субстрату невозможен из-за отсутствия полноценных ворот инфекции. В отсутствие доступа к естественным путям заражения иницируется поиск нового субстрата тропности, когда возбудитель, циркулируя в крови и оказывая постоянный прессинг на иммунную систему, в том числе и на уровне отдельных внутренних органов, находит новый тропный субстрат в висцеральном органе или органах. Примером этому могут служить появление тропности у вируса гриппа А H1N1 (swin) к эпителию нижних дыхательных путей, у герпетических вирусов — к гепатоцитам, в результате чего появились острые и хронические герпесвирусные гепатиты, не отличимые по клиническим проявлениям от острых и хронических гепатитов В и С. По нашему мнению, механизм смены тропности — широко распространенный универсальный процесс. Особенно демонстративно он проявляется при ВИЧ инфекции, когда на протяжении всего заболевания последовательно вовлекаются в процесс вслед за Т-лимфоцитами, ЦНС, сердечно-сосудистая система и др. Аналогичным образом протекают хронические инфекции, в том числе и аутоиммунные заболевания, а, возможно, и все медленные инфекции. При всех этих заболеваниях первичным является персистирующая инфекция, активность которой поддерживается появлением все новых и новых субстратов тропности, что собственно и поддерживает весь процесс. Его можно считать основным патогенетическим звеном любой хронической инфекции. Теоретически после разрушения тропного субстрата активность процесса должна снижаться или даже прекращаться. Но так бывает далеко не всегда, поскольку существует большая вероятность появления тропного субстрата в других органах. Теоретически конечно процесс может закончиться фиброзированием многих органов и систем.

Заключение

В заключение следует сказать, что неотъемлемыми составными частями и ведущими звеньями патогенеза инфекционного заболевания являются учение о воротах инфекции, учение о тропности возбудителя и его изменчивости. Возбудитель начинает свой путь от ворот инфекции, генетически детерминированных, и на этом этапе уже предопределено, какой будет клиника заболевания, течение, исходы и последствия. Тропность возбудителя к определенным органам и тканям, обусловленная наличием родственных рецепторов с обеих сторон, позволяет ему воспроизвести себе подобных миллионами копий и вызвать клинику заболевания. В определенных условиях, в т.ч. при медикаментозной агрессии, возбудитель вынужден видоизменяться за счет накопления частичных признаков. Результатом данного процесса может стать переход в хроническую форму или формирование медленной инфекции за счет нахождения новых тропных органов. Учение о воротах инфекции, тропности, возникновении тропного субстрата в

висцеральных органах может составить основу современной инфектологии.

Основные положения

■ Клиническая картина инфекционного заболевания, характер течения, ближайшие и отдаленные исходы определяются генетически детерминированными воротами инфекции (путем заражения). Если заражение происходит естественным путем (ротоглотка, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт) возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными клиническими симптомами, протекает циклично и заканчивается выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. В случае, если возбудитель стартует гематогенным (парентеральным) путём, в том числе и перинатально, полноценного иммунного ответа не возникает, заболевание принимает хроническое течение с вовлечением в процесс висцеральных органов. При этом стерильный иммунитет не формируется.

■ При гематогенном (парентеральном) пути инфицирования невозможен адекватный иммунный ответ. Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или его медиаторов из тропного органа. На роль медиаторов тропности могут претендовать секреторные иммуноглобулины.

■ ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты С, В, столбняк, бешенство и другие инфекции, протекающие с поражением висцеральных органов, а также все медленные инфекции можно трактовать как инфекционные заболевания с гематогенным путем заражения, протекающие за счет механизма изменения тропности, обеспечивающего последовательное вовлечение в процесс висцеральных органов.

■ Задачей на будущее является проведение научных исследований на предмет поиска конкретных медиаторов иммунного реагирования, запускающих и контролируемых все этапы взаимодействия возбудителя и макроорганизма, как, например, обнаружение в составе секреторных иммуноглобулинов медиаторов, маркирующих активность этого звена при циклически протекающих инфекциях.

■ Использование таких медиаторов в качестве лекарственного средства позволит вмешиваться в процесс формирования полноценных ворот инфекции или подавлять у возбудителя потенциал смены тропности.

■ Наши представления о воротах инфекции, об изменениях тропности могут быть весьма полезны и при конструировании мукозальных вакцин. С их помощью можно будет профилактировать дефекты в системе местного иммунитета.

■ Учение о воротах инфекции, тропности, возникновении тропного субстрата в висцеральных органах может составить основу современной инфектологии.

Литература:

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — Москва: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 864 с.
2. Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 640 с.
3. К.-П. Майер. Гепатит и последствия гепатита. — М., 1999. — 432 с.
4. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей. — Москва: Новая волна, 2003. — 432 с.

О чем пишут коллеги (по материалам XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»)

Т. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Представлен обзор научных материалов, присланных на XII Конгресс детских инфекционистов России, который состоится 11–13 декабря 2013 г. в Москве.

Ключевые слова: XII Конгресс детских инфекционистов России, тезисы, детские инфекции

What Colleagues Write (based on XII Congress of Russian children's infectionists)

T. V. Cherednychenko

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

An overview of research papers submitted for the XII Congress of Russian children's infectionists is provided. The Congress will be held 11–13 of December 2013 in Moscow.

Key words: XII Congress of Russian children's infectious disease, abstracts, children's infections

Контактная информация: Чередниченко Татьяна Васильевна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней у детей РНИМУ; 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ №9; (499) 256-60-26

На XII Конгресс детских инфекционистов России, который состоится 11–13 декабря 2013 г. в г. Москве прислано около 200 работ из различных регионов России и зарубежья, посвященных наиболее современным и актуальным вопросам инфекционной патологии.

Довольно много работ (более 20) посвящено «модной» проблеме герпетических инфекций. Обсуждаются различные вопросы по данной проблеме: этиологические, клинические, возрастные особенности течения, терапия. Следует подчеркнуть современный уровень диагностики герпетических инфекций (ИФА, ПЦР), характерный практически для всех исследований, о результатах которых сообщается в тезисах по данной проблеме.

Уделено внимание клинической картине острых форм, вызванных ВГЧ 6-го типа, у детей раннего возраста. Было убедительно показано, что инфекция, обусловленная ВГЧ-6, полиморфна: внезапная экзантема (в 26,6%), гипертермия без выраженных катаральных явлений (в 26,6%), обструктивный бронхит (в 22%), афтозный стоматит (в 9,4%). Отмечается в 36% случаев сочетание данной инфекции с цитомегаловирусной, с Эпштейна-Барр и инфекцией, вызванной вирусами герпеса 1 и 2 типов (Е.И. Веселова и др., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ДГКБ № 9, г. Москва).

Было показано, что у новорожденных детей с перинатальной Эпштейна-Барр вирусной инфекцией стафилококковые поражения кожи и слизистых оболочек вызываются коагулазонегативными штаммами условно-патогенного стафилококка (В.Б. Котлова и др., ГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж).

Привлекается внимание к клиническим проявлениям локализованных форм простого герпеса у детей различного возраста. При этом у 97% пациентов заболевание начиналось с подъема температуры тела до фебрильных

цифр и появления в 66% единичных, а в 34% множественных пузырьков высыпаний на слизистой ротовой полости и языке. Изолированное поражение кожи наблюдалось лишь в 6,5% случаев. Преобладал стоматит (в 48,5%), регистрировался хейлит (в 12%). В большинстве (в 93%) происходило инфицирование афт и элементов на коже. Заболевание сопровождалось лейкоцитозом и нейтрофиллезом (75,5%). Проводилась противовирусная терапия ацикловиром (в 46%) и вифероном (в 70%), оказавшая положительный эффект. В связи с инфицированием герпетических элементов была необходимость назначения пенициллинов и цефалоспоринов (Л.И. Заварцева, Дальневосточный ГМУ, г. Хабаровск).

Отмечается, что по-прежнему у больных с инфекционным мононуклеозом (ИМ), поступавших в стационар, направляющими диагнозами в большинстве случаев являются: ОРВИ, лакунарная ангина. Лишь в 34% у этих больных ставился диагноз ИМ (А.И. Грекова и др., ГМА, г. Смоленск).

Приводится описание случая приобретенной цитомегаловирусной инфекции с развитием фульминантного гепатита у ребёнка 1,5 лет. Заболевание имело длительное течение и закончилось выздоровлением пациента. Потребовалась массивная этиопатогенетическая терапия, давшая положительный результат (Т.А. Кириллова, В.Т. Киклевич, ГМУ, г. Иркутск).

Изучалась частота обнаружения герпесвирусов у «условно здоровых» детей, посещающих и не посещающих детский сад. Скрининг был представлен однократным исследованием слюны детей на ДНК герпесвирусов. В 27% случаев у детей, не посещавших ДДУ и в 5% у детей, посещавших ДДУ, вирусы герпетической группы не были найдены. В 21% у неорганизованных детей и в 60% у посещавших детский сад обнаружены маркеры только ВГЧ 6

типа. Моноинфицирование ЦМВ было установлено у 2 детей грудного возраста, не посещавших ДДУ, и у одного ребёнка старше одного года, посещавшего ДДУ. Ни в одном случае не найдено маркеров вирусов 1—2 типа и ЭБВ. Сочетанное инфицирование одновременно двумя или тремя герпесвирусами (ЦМВ + ЭБВ + ВГЧ 6 типа) было установлено только у детей старше одного года жизни (33% малышей не посещали детсад и 35% посещали). Авторы подчеркивают, что по мере взросления и расширения контактов возрастает частота выявления у детей герпесвирусов (Н.В. Околышева и др., НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, г. Москва).

При исследовании мазков-отпечатков органов погибших плодов герпесвирусы были выявлены в 57% случаев; при этом идентифицированы ЦМВ — в 58,3%, ВГЧ 6 типа — в 41,6%, ВЭБ — в 33%, вирус краснухи — в 50% случаев. Микстинфицирование установлено в 58,3%. Таким образом, отмечалась большая инфицированность герпетическими вирусами и вирусами краснухи погибших плодов и новорожденных (И.Б. Репина и М.Ю. Калугина, МОНИКИ им. М.В. Владимирского, г. Москва). Также выявилась большая частота обнаружения маркеров герпетических вирусов в аутопсийном материале от умерших плодов и новорожденных в другом исследовании. Доля герпесвирусов составила 95% среди верифицированных случаев ВУИ. Антигены ЦМВ обнаружены в 48,6%, ВЭБ — в 27% и вирус краснухи — в 24,3% случаев (Н.Л. Рогушина и др., Северный ГМУ, г. Архангельск).

Изучался иммунный статус у детей с ЭБВ-вирусным инфекционным мононуклеозом. Было установлено, что в остром периоде заболевания имеет место высокая активность клеточного и гуморального иммунитета (О.А. Любимцева и др., ГМА, г. Тюмень).

Приводится описание острой ЦМВ-инфекции у детей с сахарным диабетом I типа (дети в возрасте от 3 до 14 лет). У всех пациентов была выражена интоксикация, лимфаденопатия — в 67,8%, гепатолиенальный синдром — в 39%, катаральные изменения в ротоглотке — в 25% случаев. В крови, моче и слюне у этих больных обнаруживалась ДНК ЦМВ, а в сыворотке крови — анти-ЦМВ IgM. Авторы отмечают, что острая ЦМВ-инфекция не усугубила течение сахарного диабета (О.В. Первишко и др., Кубанский ГМУ, г. Краснодар).

Обращается внимание на то, что при рецидивирующих средних отитах у детей с большой частотой обнаруживаются маркеры герпесвирусов — от 55,8 до 85,7%. Это маркеры ВЭБ и ЦМВ (Л.С. Титарова и др., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва).

При ЦМВ-ассоциированных инфекциях у умерших новорожденных детей установлена индукция проапоптотических белков и подавление пролиферативной, регенераторной способности гепатоцитов (М.А. Михайленко, И.Я. Извекова, ГМУ, г. Новосибирск).

Подчеркивается, что гемограмма у детей при ЭБВ-ИМ различается в зависимости от возраста. У детей в возрасте от одного года жизни до 7 лет регистрируется лейкоцитоз, нейтрофиллез, ускоренная СОЭ и наличие атипичных мононуклеаров, а у детей от 7 до 14 лет — наблюдается

лимфоцитоз, моноцитоз и наличие атипичных мононуклеаров (В.Н. Тимченко и С.Л. Баннова, ПМУ, г. Санкт-Петербург).

Относительно сравнительной эффективности методов серологической диагностики ЭБВ ИМ у детей приводятся интересные данные. Так при обследовании 182 больных с ИМ (возраст детей от одного месяца жизни до 15 лет) этиология ЭБВ-инфекции подтверждается у 46% больных, Лайм-тест был положительным у 43%, IgM-антитела к ЭБВ найдены у 23%, а у остальных 54% больных IgM-антитела не обнаружены и Лайм-тест был отрицательным. Следовательно, в остром периоде ЭБВ-мононуклеоза гетерофильные антитела обнаруживались в 2 раза чаще, чем IgM-антитела к ЭБВ (В.Ф. Учайкин и др., РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Сохраняется актуальность лечения острой цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста. У детей в публикуемом исследовании была диагностирована ЦМВ-инфекция в виде ИМ и в 24% ещё и сиаладенита в среднетяжёлой форме. Применение виферона у этих больных способствовало подавлению репликации возбудителя и положительному клиническому эффекту (С.С. Кочина и др., ГМА, г. Ярославль).

Представлено немало тезисов по другим темам инфекционной патологии у детей. По проблеме острых респираторных инфекций (ОРИ) продолжаются дискуссии, касающиеся клинических проявлений, эпидемиологических моментов, этиологической верификации.

Анализируется этиологическая структура эпидемий гриппа в 2012—2013 гг. В январе-феврале-марте 2013 г. регистрировалась активная циркуляция штаммов А (H1N1) pdm09; в апреле-мае выявлялись штаммы А (H3N2) и В. Последние случаи гриппа, этиологически связанные с сезонными штаммами, были детектированы в июне 2013 г. Большинство заболевших (79%) были пациенты старше 15 лет, доля беременных женщин равнялась 36%. Среди детского населения частота верификации гриппа была значительно меньше — 15—25%. Делается заключение, что по антигенным свойствам циркулировавшие штаммы соответствовали вирусам гриппа, входившим в состав гриппозных вакцин 2012—2013 гг. (С.В. Трутаков и др., НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, ИКБ №1, г. Москва).

При анализе этиологической структуры ОРВИ у детей раннего возраста выявлено лидерство риновирусов (34,1%) за ним следовали респираторно-синцитиальный вирус (22,5%), вирус парагриппа (15,9%) преимущественно III типа (74,2%). Значительно реже идентифицировались аденовирусы, бокавирус, коронавирусы, метапневмовирус. Вирусы гриппа преимущественно типа А выявлялись у 87% заболевших; у 14,9% пациентов отмечалось одномоментное обнаружение двух вирусов, чаще, в 34% — риновирусов в ассоциации с вирусами парагриппа. В 39,4% случаев респираторные вирусы выделялись весной, а в зимний и осенний периоды с частотой 27 и 25% соответственно. У грудных детей обнаруживали риновирусы (в 31,9%), РС-вирусы (в 27,4%) и аденовирусы (в 14,3%) (И.И. Протасеня и др., Дальневосточный ГМУ, ДИКБ им. А.К. Пиотровича, г. Хабаровск).

Уделено внимание течению ОРВИ у детей первого месяца жизни. Характерно, что у 76% этих пациентов заболевание началось постепенно с субфебрильной температуры: только у 24% регистрировался фебрилитет. Заложность носа отмечалась в 76,2% случаев. У 25% новорожденных с ОРВИ без выявленных осложнений был кашель длительностью до 10 дней. При осложненном течении ОРВИ кашель был у всех младенцев, хрипы в легких выявлялись у 87% из них. В половине случаев хрипы имели влажный характер, в 29% — хрипы были сухие и в 21% — проводные. В клиническом анализе крови у 31% больных отмечался лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, у 26% — имелся относительный нейтрофилез, в 15% — моноцитоз (С.П. Кокорева и др., ВГМА им Н.Н. Бурденко, г. Воронеж).

Привлечено внимание к особенностям гриппа у детей раннего возраста (пациенты от 5 мес жизни до 3 лет). По этиологии: грипп А диагностирован в 90% случаев, при этом грипп АН1N1/09pd — в 24%, грипп А не субтипированный — в 66%, грипп В — в 10% случаев. Дети поступили в клинику на 2 день болезни. В 86% случаев грипп протекал в среднетяжелой форме, в 14% — в тяжелой. У всех больных с тяжелой формой гриппа имелась фоновая патология. У всех больных отмечалось острое начало гриппа в виде лихорадки, вялости, катара верхних дыхательных путей. Поражение нижних дыхательных путей отмечено в 36% (трахеит — в 27,8%, бронхит — в 61%) Все тяжелые формы гриппа были вызваны вирусами гриппа А, в основном с развитием нейротоксикоза в первые два дня заболевания (Т.К. Чудакова и др., ГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов).

Обсуждаются клинико-эпидемиологические особенности ОРВИ у госпитализированных детей в сезоны 2011—2013 гг. Этиоструктура ОРВИ была представлена следующим образом: вирусами гриппа А и В (22 и 17% соответственно) риновирусом — в 12%, РС — вирусом — в 11%. Респираторный микоплазмоз и парагрипп — по 8%. Микст инфекция выявлена лишь в 8% случаев. В этот период среди заболевших преобладали дети 4—6 лет (35%), на детей раннего возраста пришлось 17%. У 67% часто болеющих детей наблюдались осложнения в виде пневмонии, обструктивного бронхита, стенозирующего ларинготрахеита (В.Н. Тимченко и др., ГПМУ, ДКБ№5, г. Санкт Петербург).

Приведены результаты анализа уровня заболеваемости ОРЗ детей раннего возраста в домах ребенка в период 2009—2010 и 2011—2012 гг., когда всем детям этих учреждений с 2 месяцев жизни проводилась вакцинация Превенаром. Показано, что заболеваемость ОРЗ в указанные периоды у детей домов ребенка снизилась в 2—3 раза, особенно у детей первого года жизни, по сравнению с прошлыми годами. Авторы исследования полагают, что необходимо расширить показания для вакцинации против пневмококковой инфекции с включением в программу вакцинации детей первых двух лет жизни (Л.В. Феклисова и др., МОНИКИ им. М.В. Владимирского, г. Москва).

Сообщается о некоторых молекулярных механизмах патологии эндотелия сосудов при пневмонии у детей, ас-

социированной с гриппом АН1N1/В. Исследования выявили положительную ассоциацию аллели Т гена NQS3 полиморфизма с 786Т с тяжелым течением пневмонии при гриппе АН1N1/В. Полагают, что определение полиморфизма генов молекул, характеризующих дисфункцию эндотелия, даст возможность осуществлять индивидуальный прогноз при пневмонии, ассоциированной с вирусом пандемического гриппа. Также установлено, что тяжелые формы гриппозной (АН1N1/В) инфекции у детей сопровождаются повышением прооксидантной активности и снижением антиоксидантной защиты сыворотки крови (Н.А. Мироманова и Д.Р. Жамсуева, ГМА, г. Чита).

Определялось состояние гипотазарно-тиреоидных гормонов у детей в остром периоде ОРВИ в зависимости от дня болезни. Было установлено, что у пациентов в возрасте от одного года жизни до 14 лет с 4 по 6 день болезни прослеживается активация гипотазарно-тиреоидной системы, что авторы расценили как «профилактическую» с учетом формирования в эти сроки заболевания бактериальных осложнений (Т.Н. Малютина, Н.В. Малинина, ГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов).

Поднимается вопрос о проблеме фебрильных приступов (ФП) у детей при ОРВИ. Авторы проанализировали 578 историй болезни детей в возрасте от 1,5 мес. жизни до 13 лет, госпитализированных в стационар с диагнозом «ОРВИ, судорожный синдром» за период 2009—2012 гг. Подчеркивается, что ФП регистрировались в большинстве у детей раннего возраста (в 77,3%). В 85% случаев ФП произошли впервые, а в 15% — протекали на фоне имевшейся эпилепсии. Авторы полагают, что требуется дальнейшее изучение факторов риска и механизмов формирования ФП у детей при ОРВИ для разработки дифференцированного подхода к лечению данной группы больных (Г.П. Мартынова и др., ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск).

Предлагается использовать иммунологические критерии в виде определения маркеров ранней активации Т-лимфоцитов, CD 71 + лимфоцитов и DDR + лимфоцитов для оценки эффективности антибактериальной терапии при внутриклеточных инфекциях, обусловленных Chl. pneumoniae и M. pneumoniae у детей раннего возраста (В.В. Соколовская и др., ГМА, г. Смоленск).

Исследовалось состояние местного иммунитета слизистой носа и оценивались результаты профилактики респираторных вирусно-бактериальных инфекций у детей в закрытом коллективе. Определяли концентрацию секреторного IgA, лизоцима и альбумина СФ в смывах из носа у госпитализированных недоношенных детей в возрасте 9 мес. жизни до и после двухнедельного местного профилактического лечения виферон-гелем слизистой носа. Противовирусная защита слизистой носа у этих детей значительно возросла за счет повышения уровня секреторного IgA и лизоцима, что способствовало предотвращению развития респираторных инфекций у этих детей (М.В. Кушарева и др., Московский НИИ педиатрии и детской хирургии).

Продолжается изучение состояния микрофлоры ротоглотки при ОРЗ у ЧБД. Установлено, что при ОРЗ, осложненных бронхитом и пневмонией, с частотой 83,3 и

93,3% обнаруживались различные дисбиотические явления. Было низким содержание облигатной микрофлоры (нейсерий, стрептококков), обнаруживался рост золотистого стафилококка, грибов, энтеробактерий. Наиболее часто золотистый стафилококк выявлялся у детей, имевших хронические ЛОР-заболевания, а грибы *Candida alb.* — при сопутствующей хронической гастроэнтерологической патологии (Е.А. Медведева, Л.В. Феклисова, МОНИКИ им. М.В. Владимирского, г. Москва).

По-прежнему проводятся исследования по оценке эффективности противовирусных препаратов при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей у детей. При наблюдении за большой группой — 100 детей, лечившихся в стационаре по поводу ОРВИ и получавших противовирусные препараты, было установлено, что у больных, получавших арбидол или виферон, достоверно раньше купировались лихорадка, интоксикация, чем в случаях назначения других препаратов, а также в группе контроля (без противовирусной терапии) (И.П. Баранова и др., г. Пенза).

Продолжаются мероприятия по реабилитации часто болеющих ОРЗ детей. В их число включены: формирование здорового образа жизни в семье (без курения, наличие нормального режима питания, пребывание на свежем воздухе) и применение комплекса витаминов, ЛФК, массажа, индукторов интерферона, вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций. В результате указанных мероприятий в течение 9 мес. число ЧБД уменьшилось на 17,2% (Е.А. Приходько и др., ГМУ, г. Иркутск).

К новым методам профилактики ОРЗ у детей относят применение комплексного гомеопатического препарата иммунокинд. Исследования показали, что иммунокинд превосходит по эффективности афлубин. Родители детей, получавших иммунокинд, были «удовлетворены» результатами лечения, что в сумме составило 96% (И.А. Тишкина и др., РНИМУ, г. Москва).

Не утрачивает своей актуальности проблема кишечных инфекций. В материалах тезисов отражена весьма напряженная эпидситуация по ОКИ в РФ. Обсуждаются вопросы этиологии вирусных и бактериальных ОКИ, клинические варианты течения моно- и микст-инфекций.

Интерес представляют результаты изучения этиологической структуры вирусных диарей у госпитализированных детей. По данным НИИ детских инфекций, СПб, в 2009—2013 гг. доля ОКИ расшифрованной этиологии составила 59,8%. Использовался метод ПЦР для поиска генома возбудителя в копрофильtrate. Преобладающими оказались ротавирусная (40,4%) и норовирусная (21,2%) инфекции. Немало было смешанных вирусно-вирусных (8,5%) и вирусно-бактериальных (7,2%) ОКИ.

В других регионах также отмечается преобладание ротавирусной ОКИ. В Оренбургской области в последние годы в 2,8 раза возросла частота ротавирусной инфекции и в 1,2 раза — норовирусной при снижении сальмонеллезной и шигеллезной. Вместе с тем сохраняется большое число ОКИ неустановленной этиологии (69,7% — в 2012 г.) (Л.А. Литяева и др., ГМА, г. Оренбург).

Во многих тезисах, посвященных проблеме ОКИ, отмечается рост микст инфекций в виде сочетания ротавирусной и других ОКИ, так у пациентов в возрасте 6—12 мес. жизни — с условнопатогенными ОКИ (в 52,5%). Клиника микст ОКИ характеризовалась большей тяжестью. Негладкое течение микст инфекций обуславливает необходимость длительного наблюдения за реконвалесцентами (Г.П. Мартынова и др., ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск).

Обращается внимание на особенности течения вирусной диареи у детей раннего возраста, перенесших за 1—2 мес. до ОКИ острое респираторное заболевание. У этих больных при вирусной диарее повышен риск развития мальабсорбции, составляя 77,3%, что диктует необходимость правильного выбора лечебного питания (Е.Р. Мескина и др., МОНИКИ им. М.В. Владимирского, г. Москва).

Обсуждается роль пищевого фактора в заражении детей ротавирусно-сальмонеллезной инфекцией. Указывается, что у половины больных с данной микст инфекцией были нарушены возрастные стереотипы питания: употребление не физиологичных возрасту продуктов (копченостей, шашлыков, колбас, полуфабрикатов и т.д.). (Н.Н. Богоносова и др., ГМУ, областная ИКБ, г. Иркутск).

Показано, что в последние 7 лет изменилась структура бактериальных ОКИ: уменьшилась частота шигеллезов с 15 до 0,5% при резком росте кампилобактерной инфекции с 6% в 2007 г. до 35% в 2013 г. Частота выделения сальмонелл снизилась с 62 до 31% в 2013 г. Бактериальные диареи как моно инфекции регистрируются у 44% больных, у остальных — вирусно-бактериальные, в основном, с ротавирусами. Реконвалесцентное бактериовыделение формируется у 18% больных ОКИ, преобладают бактериовыделители *Salmonella spp.* (82%). Авторы считают целесообразным использование специфических бактериофагов для санации бактериовыделителей (М.К. Бехтерева и др., НИИДИ, С-Петербург).

Многие клиницисты полагают, что назрела пора проведения вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, особенно в организованных детских коллективах (К.А. Угнич и др., ГМУ, г. Самара).

Довольно большое число тезисов касается темы инфекционных заболеваний нервной системы. Внимание клиницистов занимают клещевые инфекции. Сибирский регион в течение многих лет характеризуется высоким уровнем заболеваемости детей и взрослых клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) и иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ). На детский возраст приходится 11—13,5% КВЭ и 13—16,6% ИКБ. За период 2012—13 гг. летальных исходов от этих заболеваний не было. Отмечались клинически преимущественно менингеальная и очаговая формы КВЭ. Среди больных с ИКБ преобладали пациенты с безрительной формой заболевания. В единичных случаях диагностировали анаплазмоз и эрлихиоз (А.П. Помогаева и др., ГМУ, ДБ №1, г. Томск).

В Иркутской области среди клещевых инфекций на первом месте по частоте клещевой риккетсиоз (43%), причем с годами число больных растет из-за отсутствия

профилактики. На 2-м месте клещевой энцефалит (40%), на 3-м — ИКБ (12%); заболеваемость двумя последними инфекциями снижается в связи с усилением специфической профилактики (И.А. Борщук и др., ГМУ, областная КИБ, г. Иркутск).

Сообщается о разработке химиопрофилактики (ХП) ИКБ у детей, которая основана на последовательном применении цефалоспоринов III поколения, пролонгированных пенициллинов в комплексе с анаферном детским у детей после присасывания инфицированных боррелиями клещей. Данная ХП была апробирована в клинике и в 100% случаев позволила предотвратить развитие ИКБ, в связи с чем была обозначена как инновационная и высокоэффективная (А.А. Балинова, Н. В. Скрипченко, НИИДИ, С-Петербург).

Описан случай прогрессирующего (хронического) течения клещевого энцефалита у ребенка 8 лет с формированием эпилепсии Кожевникова (О.Ю. Леонтьева и др., Северный ГМУ, г. Архангельск).

Приведены данные об особенностях природно-очаговых инфекций в Астраханской области. Летней сезонностью отличается Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ). Летне-осенняя сезонность характерна для лихорадки Западного Нила (ЛЗН). Спорадической заболеваемостью, в основном, среди приезжих, отличается Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ). Круглогодично регистрируется лихорадка-Ку с максимумом заболеваемости в мае-июне. Оценена диагностическая значимость методов ПЦР и ИФА при ЛЗН. Авторы полагают, что в первые пять дней болезни целесообразно использовать ПЦР и ИФА для выявления антигена, а в более поздние сроки — ИФА для обнаружения специфических антител. Наличие сформированных природных очагов риккетсиозных и арбовирусных инфекций в Астраханской области вызывает серьезную тревогу у клиницистов (Г.А. Харченко и др., ГМА, областная ИКБ, г. Астрахань).

Ежегодно в РФ регистрируется заболеваемость менингококковой инфекцией (МИ). Сообщается, что в Московской области в 2012 г. МИ заболели 33 ребенка, из них 7 умерло (4 ребенка первого года жизни) с генерализованной формой болезни. В 14% установлена этиологическая значимость менингококка группы В и в 14% обнаружен нетипированный менингококк (Е.Е. Целипанова и др., МОНИКИ им. М.В. Владимирского, Москва).

О существенной роли *H. influenza* типа b (Hib) сообщается в ряде материалов. В г. Владикавказе среди 168 детей с гнойным бактериальным менингитом (БГМ) в 12,5% случаев верифицирована Hib-этиология (у детей от 3 мес. жизни до 4 лет — в 75%). Заболевание характеризовалось тяжестью и формированием тяжелых остаточных явлений (И.Г. Гуссоева и др., Северо-Осетинская ГМА, г. Владикавказ).

В ряде работ показано, что при БГМ в остром периоде заболевания выявляется активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) и перикисного окисления липидов (ПОЛ) в сочетании с угнетением антиоксидантной активности в ликворе (О.Н. Солодовникова, В.П. Молочный, Дальневосточный ГМУ, г. Хабаровск).

Предлагается патогенетический подход к прогнозированию характера течения БГМ у детей раннего возраста по уровню CD31+S100 + клеток в ликворе в динамике, при неблагоприятном течении регистрируется их высокий уровень (И.А. Иващенко и др., НИИДИ, С-Петербург).

Изучению этиологической структуры менингитов у детей отведено немало исследований. Сообщается, что в структуре менингитов у детей раннего возраста доминируют бактериальные (менингококковый, пневмококковый, гемофильный), которые протекают в тяжелой форме с развитием осложнений. Серозные (энтеровирусные) менингиты чаще наблюдаются у детей старшего возраста и имеют более благоприятное течение (Н.Б. Денисюк, ГМА, г. Оренбург).

В республике Мордовия в 2013 г. регистрировалось повышение заболеваемости детей серозными менингитами с доказанной энтеровирусной этиологией (по обнаружению РНК энтеровирусов в ликворе) по сравнению с прошлыми годами. Большинство случаев (95%) пришлось на детей от 3 до 6 лет (О.И. Петров и др., Медицинский институт, г. Саранск).

Среди резидуальных проявлений энтеровирусных менингитов часто наблюдаются цереброастенический (79%) и гипертензионный (57%) синдромы, реже — синдром иммунной дисфункции (47%) и неврозоподобный (35%). Это диктует необходимость длительного диспансерного наблюдения детей, перенесших энтеровирусный менингит (И.Г. Гуссоева и др., Северо-Осетинская ГМА, г. Владикавказ).

Также отмечается, что после перенесенного серозного менингита у детей в 70% случаев констатируются изменения диффузного характера с нарушением возбудимости мотонейронов коры. Признаки поражения аксонов регистрируются в 15% (по данным транскраниальной магнитной стимуляции) (Н.В. Скрипченко и др., НИИДИ, С-Петербург).

Лабораторная диагностика энтеровирусных менингитов становится все более совершенной с применением современных молекулярно-биологических методов (обнаружение РНК энтеровирусов методом ПЦР в ликворе). Так, при данном исследовании ликвора больных были выделены вирусы Коксаки В2 (28%), Коксаки В5 (26%), Коксаки В4 (24%), а также ЕСНО (20%) (Т.С. Картель, Г. П. Мартынова, ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск).

Рассматриваются некоторые аспекты развития острых вялых параличей (ОВП), в их этиологии была доказана энтеровирусная природа (5,3%), герпесвирусная (32%), в 56% случаев уточнить этиологию не удалось. Однако отмечается возросшая роль герпесвирусов при этих состояниях (Л.Ф. Бовтало и др., ГМУ, г. Ростов-на-Дону).

По проблеме вирусных гепатитов представлено несколько тезисов по гепатиту А, но большинство материалов касается хронических гепатитов В и С, их современной диагностике и лечения. Сообщается, что картина гепатита А на фоне описторхозной инвазии утяжеляется, при этом отмечается более высокий уровень температурной реакции, выраженный болевой абдоминальный синд-

ром и гепатомегалия, а в периоде реконвалесценции наблюдается замедленное восстановление функции печени (А.П. Помогаева, Сибирский ГМУ, г. Томск).

Доля хронического гепатита С (ХГС) неуклонно растет. При ХГВ и ХГС большинство пациентов в возрасте 15–19 лет (О.В. Чурбакова, ГМУ, г. Самара).

В ряде работ обсуждаются эпидемиологические особенности ХГС. Установлено, что в 32,6% случаев инфицирование вирусом гепатита С происходило при медицинских манипуляциях. Оперативные вмешательства регистрировались в 19,4% случаев, медицинские аборт — в 3,9%, ФГДС — в 2,9%, посещение стоматолога — в 6,4%. Гемотрансфузии были выявлены в 10%, внутривенное употребление психотропных веществ в анамнезе — в 13,2% (у молодых мужчин). При татуировке и пирсинге заразились 8,7% пациентов. У 13,5% больных установить путь заражения вирусом гепатита С не удалось (А.Р. Болхов и др., ГМА, г. Ярославль).

Отмечается, что для оценки активности вирусной репликации при ХГС важное значение имеет выявление спектра антител к структурным и неструктурным белкам вируса. Для доказательства вертикальной передачи вируса гепатита С необходимо генотипирование вируса у матери и ребенка. Совпадение будет свидетельствовать о перинатальном инфицировании (М.С. Бохонов, ГМА, г. Ярославль).

Проведено исследование генетических факторов у членов семьи в очагах ХГВ. Показано, что носительство фенотипа Нр1-1 с HBV-A генотипом можно рассматривать как фактор формирования внутрисемейной концентрированности хронической HBV-инфекции (Ф.Г. Абдулова, Ф.И. Иноятова, Медицинский центр педиатрии, г. Ташкент, Узбекистан).

Важным является вопрос о тактике ведения детей, рожденных от матерей с хроническими гепатитами В и С. Популяция детей с ХГВ пополняется за счет детей от матерей с гепатитом В и не получивших полноценную вакцинацию против гепатита В. Когорта детей с ХГС также состоит из пациентов, получивших вирус от матерей перинатально. Получен положительный эффект (полная вирусологическая ремиссия) при назначении виферона детям в возрасте до 6 мес. жизни при HCV-инфекции в 75% случаев, а у детей в возрасте от 6 до 12 мес. — в 44%. Без противовирусной терапии спонтанное прекращение репликации отмечалось лишь в 18,8% случаев (Л.Г. Горячева и др., НИИДИ, С-Петербург).

Терапии хронических вирусных гепатитов посвящены две работы. В контролируемом исследовании сопоставлялись результаты лечения больных ХГВ и ХГС, получавших этиотропное лечение вифероном в течение 6 мес. в сравнении с больными, находившимися только на базисной терапии. Установлено, что у получивших курс виферона наблюдалось достоверное и значительное снижение уровня вирусной нагрузки (на 2,0 Ig ME/мл и более) при колебаниях в одних и тех же пределах таковой у больных на базисной терапии. Одновременно у леченных вифероном больных происходило снижение активности АлАТ, при ХГВ с $2,78 \pm 0,98$ до $0,98 \pm 0,09$ ммоль/л х ч, при ХГС — с $2,67 \pm 0,19$ до $1,1 \pm 0,12$ ммоль/л х ч, ($p < 0,05$). У боль-

ных, не получивших противовирусной терапии, уровень аминотрансфераз сохранялся на исходных величинах. Кроме того, лечение вифероном способствовало положительным сдвигам в иммунном статусе при ХГВ и ХГС, количество CD4+ и CD8+ клеток постепенно приближалось к нормальному (В.Ф. Баликин, Е.Е. Орехова, ГМА, г. Иваново).

Единичные тезисы посвящены не часто встречающимся нозологическим формам. Некоторые авторы пишут об увеличении уровня заболеваемости ветряной оспой (ВО). Например, в Рязанской области за последние 10 лет таковая возросла до 6119 случаев против 4286 в 2002 г. Описаны клинические проявления и течение ВО у детей в возрасте от 5 дней жизни до 10 лет. У 12 больных ВО протекала в тяжелой форме с рано (на 2–3 сутки) развившимися гнойно-септическими осложнениями. Авторы считают целесообразным проведение профилактики у контактных детей препаратами виферон и арбидол (Л.П. Гребова и др., ГМУ, ГKB №11, г. Рязань).

Сообщается, что у взрослых ВО отличается тяжестью клиники и осложнениями в виде менингоэнцефалита, пневмонии и др. (О.Ю. Юрлова и др., г. Саранск).

Показано, что при тяжелом и осложненном течении ВО у детей на раннем этапе заболевания отмечается слабый ответ системы цитокинов, что способствует репликации возбудителя и реализации риска тяжелого течения заболевания (Г.П. Иванова и др., НИИДИ, г. С.-Петербург).

Указывается на неблагоприятную эпидемическую ситуацию по кори в некоторых регионах. В Москве в 2012 г. заболеваемость корью составила 3,5 случая на 100 тыс. населения, что оказалось выше среднероссийского показателя более чем в 2 раза. При этом среди заболевших корью преобладали дети (65,2%). Наиболее высокая заболеваемость отмечалась среди детей первого года жизни (83,42 на 100 тыс.). Сохраняется типичная клиника кори. Авторы полагают, что медицинские работники утратили настороженность в отношении кори (Л.Н. Мазанкова и др., РМАПО, Тушинская ГKB, г. Москва).

Сообщается, что современная скарлатина характеризуется преобладанием среднетяжелых и легких форм. Применяемая этиотропная терапия дает положительные результаты (С.О. Кретьен, ГМУ, г. Новосибирск, А.И. Грекова и др., ГМА, г. Смоленск).

Несколько тезисов посвящены современной картине коклюша, его диагностике, подчеркивается, что геном коклюшной бактерии (ПЦР) выявлялся наиболее часто у больных детей в возрасте одного года жизни (А.С. Пименова и др., НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, ИКБ №1, г. Москва).

Затрагивались вопросы, касающиеся иерсиниозной инфекции, листериоза, некоторых паразитозов.

Поднимается проблема необходимости медицинской реабилитации детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний (Н.В. Скрипченко и др., НИИДИ, г. С.-Петербург).

Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей

В. В. МАЛИНОВСКАЯ¹, В. П. ТИМИНА², Л. Н. МАЗАНКОВА³, Т. А. ЧЕБОТАРЕВА³

ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ¹,

Институт аллергологии и клинической иммунологии (ИАКИ)

негосударственный научный медицинский центр²,

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ³, Москва

Показано, что в основе патогенеза острых респираторных инфекций (ОРИ) лежит дефицит комплекса факторов противовирусной защиты, представленный низкой концентрацией интерферонов и секреторного IgA на слизистой оболочке носоглотки при повышении уровня ИЛ-8, низкой противовирусной активностью сыворотки крови и значимым угнетением интерферонотропного, снижением компенсаторных механизмов адаптивного иммунитета. Указанные нарушения требуют коррекции с включением на любой стадии заболевания препаратов альфа-интерферона, у детей младшего возраста и детей с отягощенным преморбидным фоном независимо от возраста при всех клинических формах ОРИ, у старших детей — при тяжелых формах, в том числе осложненных. Комбинированная терапия с использованием препаратов альфа-интерферона (ВИФЕРОН® суппозитории и ВИФЕРОН® мазь) позволяет усилить клинико-иммунологические эффекты терапии.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, патогенез, интерферонотропное, препараты альфа-интерферона, ВИФЕРОН® суппозитории, ВИФЕРОН® мазь

Immunopathogenesis of Acute Respiratory Infections and Tactics of Rational Choice of Etiotropic Immunomodulatory Therapies in Children

V. V. Malinovskaya¹, V. P. Timina², L. N. Mazankova, T. A. Chebotareva³

Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya¹

Institute of Allergology and Clinical Immunology non-governmental Research Medical Center²

GBOU SPE Russian Medical Academy of Postgraduate Education³

The article demonstrates that the basis for pathogenesis of acute respiratory infection (ARI) is a deficiency in a number of factors of virus protection. This deficiency manifests itself through low concentration of interferon and secretory IgA in the nasal mucosa at higher levels of IL-8, alongside with low serum antiviral activity and significant inhibition of interferon production and reduction of the compensatory mechanisms of adaptive immunity. These disorders require prescription of alpha-interferon preparations. For infants and children with a burdened pre-morbid background, regardless of age, such preparations can be administered with all clinical forms of ARI; in older children — with severe forms, including complications. Alpha-interferon preparations can be introduced at in any stage of the disease. Combination therapy with alpha-interferon drugs (VIFERON® suppositories and VIFERON® ointment) allows for enhanced clinical and immunological effects of therapy.

Key words: acute respiratory infection, pathogenesis, interferon, interferon-alpha drugs, VIFERON® suppositories, VIFERON® Ointment

Контактная информация: Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней РМАПО; 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; (495) 949-17-22

УДК 616.921.5:615.37

Острые респираторные инфекции (ОРИ), а в их числе и грипп, являются одной из актуальных проблем педиатрии, т. к. занимают ведущее место в инфекционной заболеваемости детей (70—80%) и нередко сопровождаются возникновением тяжелых синдромов (синдром крупа, бронхообструктивный синдром, нейротоксикоз, судорожный синдром и др.) и осложнений, которые определяют тяжесть и исход заболевания. Кроме этого, рекуррентные ОРИ и возможность длительной персистенции респираторных возбудителей на фоне возрастных особенностей иммунитета играют важную роль в формировании хронических бронхо-легочных заболеваний, оказывая тем самым отрицательное влияние на последующее развитие детей и требуя дополнительных экономических затрат в лечении отдаленных неблагоприятных исходов [1, 2].

Среди возрастных особенностей иммунитета, способствующих высокой восприимчивости детей к респираторным вирусам и частым респираторным инфекциям, следует отметить сниженную продукцию интерферонов и других интерлейкинов; преобладание синтеза «раннего» интерферона у детей в периоде новорожденности, отличающегося

физико-химическими, биологическими свойствами и характеризующегося низким уровнем противовирусной активности; относительную незрелость макрофагально-фагоцитарного звена, склонность к незавершенному фагоцитозу; низкую цитотоксичность CD8⁺-клеток и естественных киллеров (CD16⁺-клеток); отсроченный синтез антител и сниженную концентрацию отдельных классов иммуноглобулинов (особенно IgA) [3, 4]. Наряду с этим, изучение причин неблагоприятного течения и исходов некоторых вирусных инфекций (грипп, герпесвирусные инфекции, вирусные гепатиты) установило важную роль угнетения системы интерферонов и функциональной активности указанных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, развивающиеся и/или углубляющиеся в ходе противoinфекционной защиты [5, 6]. На выраженность и длительность возникновения указанных изменений в иммунитете детей при инфекционных заболеваниях оказывают влияние не только возраст, но и состояние преморбидного фона, экологические условия проживания и пр. [7].

Уточнение вопросов клинического значения особенностей состояния системы интерферонов в динамике ОРИ у

детей разного возраста, взаимодействия интерферонотерапии с показателями иммунитета и рационального выбора тактики применения интерферонсодержащего препарата в терапии самой распространенной группы инфекционных болезней способствует улучшению результатов лечения. В представленной работе мы обобщаем результаты собственных многолетних исследований, посвященных изучению проблемы иммунопатогенеза острых респираторных инфекций у детей.

Материалы и методы исследования

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (2 протокола) проводились с 1998 по 2010 гг. в периоды ежегодных сезонных подъемов заболеваемости ОРВИ на базе Тушинской детской городской больницы г. Москвы (главный врач — д. м. н. профессор Османов И.М.). Критерии включения: возраст пациента от 1 года до 14 лет, диагноз ОРВИ, продолжительность заболевания не более 2-х суток, отсутствие указаний на противовирусную и/или иммуномодулирующую терапию, подписанное добровольное информированное согласие законного представителя ребенка. Всего проведено обследование 277 больных.

Для этиологической расшифровки диагноза применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа индикации и идентификации вирусных антигенов и специфических антител в сыворотке крови больных и метод ПЦР. Обработку проб смывов со слизистой носа проводили с использованием наборов прободготовки «Проба-НК» производства фирмы «ДНК-Технология». Амплификацию и детекцию вирусной ДНК проводили с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green на амплификаторе для проведения ПЦР в реальном времени ICycler IQ фирмы «Bio-Rad» (США). Этиологическая структура ОРВИ была представлена ведущими респираторными вирусами — вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусом и др. В среднем частота регистрации гриппа как моноинфекции или смешанной с другими возбудителями инфекции по группам составила 51,1% случаев.

Пациенты поступали в стационар с жалобами на фебрильную лихорадку, плохое самочувствие и головную боль у старших детей; беспокойство, нарушение ритма сна, бледность, отказ от еды у детей младшего возраста. У всех больных отмечался респираторный синдром: заложенность носа до выраженного ринита, кашель, хрипы в легких. У 57% больных отмечалась клиника крупы I—II, II степени, практически у всех отмечался бронхит разной степени выраженности. У 23,7% больных состояние было тяжелым.

Наряду с клинической оценкой больным проводилось иммунологическое обследование: определяли интерфероновый (ИФН) статус, параметры иммунного статуса. Исследование ИФН-статуса проводилось всем больным в 1—2, 3—4 и 6—8-й дни болезни и включало определение противовирусной активности сыворотки (концентрация интерферонов первого типа в сыворотке крови, преимущественно α -ИФН), а также способности лейкоцитов к продукции α - и γ -ИФН в интерфероновой реакции лейкоцитов (ИРЛ) биологическим методом. У 40 пациентов был использован твердофазный «сэндвич»-ИФА ELISA для определения уровня сывороточного α - и γ -ИФН, спонтанной и индуцированной продукции α - и γ -ИФН. Индукцию α -ИФН осу-

ществляли с помощью вируса болезни Ньюкасла (ВБН), штамм Канзас (концентрация — 1 ЦПЕ/мл), индукцию γ -ИФН с помощью фитогемагглютинаина (концентрация 5 пкг/мл). Особое внимание уделялось оценке функционального состояния клеточного звена иммунитета — учитывалось число активированных Т-лимфоцитов (CD38+, CD71+клеток) и естественных киллеров (CD16+клеток), изученных методом проточной цитофлуометрии с использованием моноклональных антител. Дополнительно у 100 пациентов проводилось иммунологическое исследование смывов со слизистой оболочки носа.

Изучение иммунопатогенеза ОРВИ проводилось в возрастном аспекте. С этой целью выделялись три возрастные группы детей: I — от 1 года до 3 лет, II — от 3-х до 7 лет и III — от 7 до 14 лет. Клинико-иммунологическая эффективность препарата ВИФЕРОН® ректальные суппозитории по первому протоколу исследования оценивалась в указанных возрастных группах, где с учетом варианта лечения сформированы были подгруппы — дети основной группы получали ВИФЕРОН® ректальные суппозитории, группы сравнения — плацебо. Был использован 5-дневный курс лечения по 2 суппозитория в сутки в дозах: детям 1—7 лет — 500 тыс. МЕ в одном суппозитории и детям 7—14 лет — 1 млн. МЕ в одном суппозитории. Второй протокол включал оценку клинико-иммунологической эффективности ВИФЕРОН® мази у детей в возрасте от 1 года до 14 лет. Мазь назначали интраназально 3 раза в день в суточной дозе 1 г (40 000 МЕ) пятидневным курсом.

Статистический анализ данных проводился в лаборатории медицинской информатики ГУ НИИ неврологии РАМН (рук. — д. м. н. Реброва О. Ю.) с использованием коммерческого пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследование интерферонового статуса у больных выявило определенные закономерности его динамики, коррелирующие, с одной стороны, с периодом и тяжестью болезни, с другой — с возрастом пациентов.

В 1—2 дни болезни по средним показателям во всех возрастных группах отмечено повышение уровня противовирусной активности сыворотки (биологический метод) по сравнению с нормой. Однако у значительной части детей (36,4%) исследованный показатель оказался ниже или в пределах «нормальных» величин. Более чем в половине этих случаев заболевание протекало в тяжелой форме, что достоверно (в 4,3 раза) превышает частоту данной формы у детей с более высокими показателями ИФН в сыворотке в дебюте болезни. Следует также отметить, что именно эти дети составляли большинство группы тяжелобольных (71,4%), при этом более половины из них — дети раннего возраста. В динамике уровня противовирусной активности сыворотки крови у больных выявлены существенные возрастные различия. Концентрация сывороточных цитокинов с противовирусной активностью в начальный период болезни (1—2 дни) у значительной части детей всех возрастных групп (23 чел. — 40,3%) не превышала нормального уровня (< 4 МЕ/мл), при этом доля детей с такими низкими показателями в III-ей группе (7—14 лет) оказалась в 2 раза меньше по сравнению с младшими детьми (1—7 лет): 25,0 ±

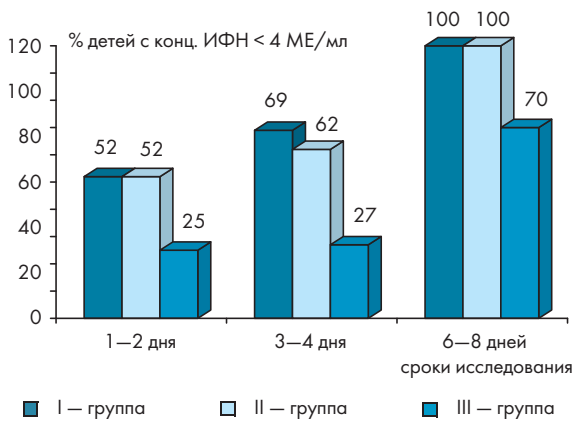


Рисунок 1. Динамика концентрации сывороточного ИФН в возрастных группах детей при гриппе и др. ОРВИ

± 10,8% и 52,7 ± 8,1%, $p < 0,05$. Аналогичное отличие выявлялось и в последующие сроки наблюдения. Так, в младших группах (I и II), получавших в дополнение к базисной терапии суппозитории «плацебо», на 3–4 дни продолжалось увеличение доли детей с низким содержанием эндогенных белков с противовирусной активностью, а к 6–8 дням этот показатель у всех обследованных нормализовался. В то же время среди старших детей (группа III) к 3–4 дню в отдельных случаях отмечалось повышение концентрации указан-

ных белков, и на 6–8 день лишь у 2/3 обследованных наблюдалась нормализация изученного показателя (рис. 1).

Эти данные подтверждают значение уровня противовирусной активности сыворотки в начальный период ОРВИ для тяжести ее последующего течения и согласуются со сведениями о частоте тяжелых форм у младших детей [5]. Наряду с этим, у 48,1% обследованных, начиная с ранних сроков болезни, наблюдалось угнетение ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов. При исследовании в следующий срок у всех наблюдаемых выявлены сниженные показатели: по γ -ИФН по средним величинам отмечалось достоверное отличие во всех возрастных группах, а по α -ИФН — у детей младшего возраста. Сниженными по сравнению с возрастной нормой оставались эти показатели у всех обследованных и в период выздоровления (рис. 2). Среди пациентов с тяжелой формой ОРВИ преобладали дети с выраженным угнетением интерфероногенеза, особенно по γ -ИФН.

ИФН-статус у большинства детей из группы часто болеющих характеризовался низким уровнем противовирусных белков, в их числе и альфа-ИФН в ранние сроки болезни и выраженным угнетением ИФН-продуцирующей способности клеток («медленный» тип реагирования системы интерферонов). Это согласуется с данными других авторов, которые, в частности, выявили параллелизм степени депрессии системы интерферонов в формировании названной группы детей и подтверждает ее значимую патогенетическую роль [8].

Исследование показателей иммунитета и их клиническая оценка проводились параллельно с изучением ИФН-статуса (1–2 и 6–8 дни болезни). Состояние комплекса отобранных для изучения показателей в начальный период болезни (до лечения) характеризовалось довольно широким диапазоном с преобладанием понижения и нормальных величин относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+клеток) — у 89,3% больных, цитотоксических CD8+клеток — у 94% больных, снижением числа Т-хелперов (CD4+клеток) — у 60,9% и иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) — у 63,1% больных. Количество естественных киллеров (CD16+клеток) определялось в 45,9% в диапазоне нормы или было повышено (41,4%). Более часто иммунограммы со значительно сниженными показателями регистрировались у тяжелобольных (64,3%). Существенных возрастных отличий не выявлено.

Представляют интерес данные о функциональной активности Т-звена: по количеству Т-лимфоцитов, несущих на себе рецепторы CD71 и CD38, а также активированных NK-клеток она оказалась у большинства наблюдаемых довольно выраженной. Активированные Т-лимфоциты (CD71) регистрировались в подавляющем большинстве случаев — в I-ой группе — 100%, во II-ой — 93,3% и в III-ей группе в 100%. Достоверных отличий в динамике показателя не получено, однако следует отметить общую тенденцию ($P = 0,096$) к увеличению активности CD71 в процессе выздоровления. Если у здоровых детей в «норме» активированные CD71 не регистрируются, то пул активированных CD38 составляет 24–40%. В нашем исследовании при ОРВИ повышение CD38 в ранние сроки заболевания у детей младшего возраста отмечалось в 82,4% и 66,7% случаев — соответственно в I и II группах. У детей 7–14 лет в равной степени регистрировались как повышенные показатели — в 46,7% случаев, так и пониженные — у 53,3%

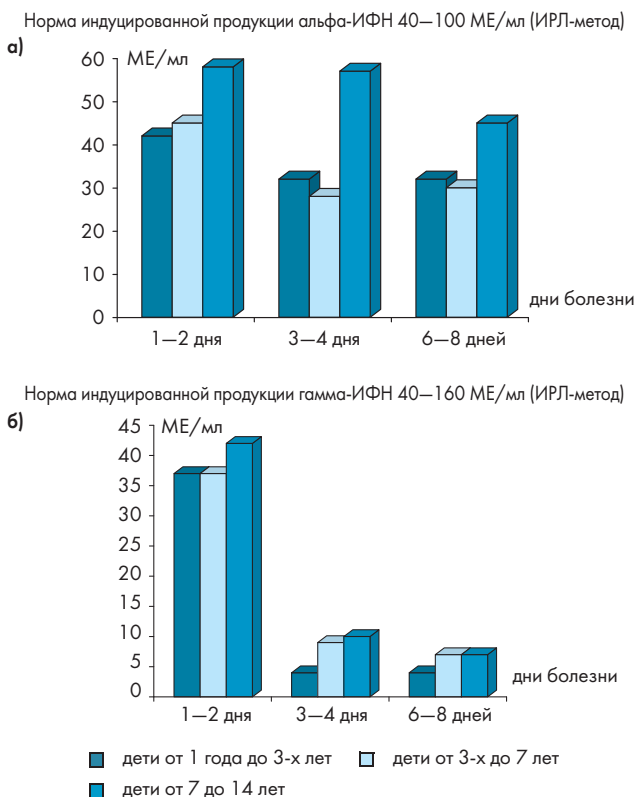


Рисунок 2. Снижение индуцированной продукции альфа- и гамма-интерферона в динамике ОРВИ а) альфа-интерферонпродуцирующая способность лейкоцитов в разных возрастных группах б) гамма-интерферонпродуцирующая способность лейкоцитов в разных возрастных группах

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

обследованных. В процессе выздоровления отмечается коррекция показателя до «нормальных» величин: в I-ой группе он составлял с $67,31 \pm 4,35\%$ до $54,20 \pm 9,74\%$ ($P < 0,05$), во II-ой группе происходит снижение с $56,65 \pm 7,36\%$ до $36,49 \pm 10,69\%$ ($P < 0,05$). В III-ей группе как у детей с исходно низкими, так и у детей с исходно высокими показателями после лечения отмечена коррекция до «нормы» ($P < 0,05$).

Изменения в гуморальном иммунитете были менее значимыми. Количество В-лимфоцитов оставалось в нормативных пределах как в разгар болезни, так и в процессе выздоровления, хотя известны некоторые данные об увеличении В-популяции у больных гриппом и ОРИ [9]. При всех формах болезни наблюдалось сниженное содержание IgA в крови, наиболее выраженное у детей раннего возраста и тяжелобольных ($0,58 \pm 0,22$ г/л против $1,62 \pm 0,15$ г/л больных среднетяжелой формой, $p < 0,05$). Отмечена также тенденция к повышению содержания IgM, особенно при развитии осложнений.

Во всех случаях осложненного течения ОРИ и у большинства часто болеющих детей отмечено снижение фагоцитарного индекса.

Обобщая полученные данные об интерферогенезе и иммунитете у детей при ОРИ, можно констатировать следующее: при тяжелых формах этих заболеваний достоверно чаще регистрируется низкий исходный уровень противовирусной активности сыворотки и значительное уменьшение общего числа Т-лимфоцитов и их активированных форм, а в случаях с развитием осложнений, как правило, наблюдается сочетание низкого уровня противовирусной активности сыворотки со снижением числа функционально активных фагоцитов в дебюте болезни. Существенные нарушения в функционировании системы интерферонов с развитием транзиторных иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста являются патогенетической основой наиболее частого развития тяжелых и осложненных форм ОРИ, рекуррентных инфекций дыхательной системы (по данным катамнестического наблюдения в течение эпидемиологического сезона).

Включение в терапию наблюдаемых больных препарата ВИФЕРОН® суппозитории оказывало существенное влияние на интерфероновый статус и корректировало пролиферацию цитотоксических клеток и естественных киллеров в зависимости от их исходного уровня, способствовало повышению количества активированных Т-лимфоцитов и фагоцитарного числа, а также усилению продукции IgA. Установленный в исследовании характер иммуномодулирующей активности препарата ВИФЕРОН® суппозитории является патогенетическим обоснованием его применения при острых респираторных инфекциях.

Клиническая эффективность препарата ВИФЕРОН® ректальные суппозитории заключалась в достоверном влиянии на основные проявления болезни — лихорадку, интоксикацию и респираторный синдром, — обеспечивающем облегченное течение ОРИ в целом. Анализ интегрированных показателей выздоровления (балльный метод) в динамике наблюдения показал, что у получавших ВИФЕРОН® суппозитории детей отмечается ускорение обратного регресса симптомов ОРИ (табл. 1). Так, в разгар заболевания (3–5 день болезни) положительное влияние препарата отмечено во всех возрастных группах, а к 6–8 дню — у старших детей



реклама



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



БЛОКИРУЕТ

размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ

здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ

баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН

детям с первых дней жизни

и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ

с другими противовирусными

и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

Таблица 1. Купирование клинических признаков ОРВИ (%) на фоне разных способов лечения (I группа — дети 1–3 лет, II группа — дети 3–7 лет, III группа — дети 7–14 лет; А — вирус, Б — плацебо)

Группы больных	Дни		
	Среднее количество баллов (%)		
	1–2	3–5	6–8
Ia (n = 21)	64,15 ± 1,89	19,76 ± 2,55	2,48 ± 1,62
Iб (n = 11)	63,28 ± 2,55	29,81 ± 3,89	6,06 ± 2,68
p	> 0,05	< 0,05	> 0,05
IIa (n = 24)	70,10 ± 1,75	19,93 ± 2,07	1,28 ± 0,74
IIб (n = 16)	67,64 ± 2,91	29,59 ± 3,00	5,17 ± 1,42
p	> 0,05	< 0,05	0,05
IIIa (n = 24)	64,01 ± 2,38	11,62 ± 0,96	0,38 ± 0,21
IIIб (n = 14)	67,57 ± 2,76	24,24 ± 2,54	5,66 ± 1,44
p	> 0,05	< 0,001	< 0,001

(II и III возрастные группы). Такие результаты можно объяснить тем, что в раннем детском возрасте противовирусная защита (система ИФН, иммунитет) менее состоятельна. В настоящее время исследователями решается вопрос о пересмотре схем применения интерферонсодержащего препарата в пользу рекомендаций их пролонгирования до 10 дней с увеличением дозы у детей раннего возраста и детей с измененным преморбидным фоном.

При интраназальном назначении ВИФЕРОН® мази улучшение общего состояния, являющееся отражением динамики совокупности синдромов и обозначаемое в истории болезни как «удовлетворительное состояние» также происходило достоверно быстрее, чем в группе контроля (плацебо) — в среднем, через 2,73 ± 0,35 дня и 4,29 ± 0,52 в контроле, $p < 0,05$.

Важным преимуществом терапии мазью ВИФЕРОН® явился профилактический эффект в отношении наслоения вторичной бактериальной флоры: у получавших ВИФЕРОН® мазь осложнения регистрировались достоверно реже — 23,7% по сравнению с плацебо 45% ($p < 0,05$). Оценка трансформации формы ринита в гнойный достоверно подтвердила указанный эффект — 7,9% на фоне терапии мазью ВИФЕРОН® и 20% — плацебо.

У половины пациентов, получавших ВИФЕРОН® мазь этиологический агент на 5–6 день болезни не обнаруживался, тогда как в группе плацебо — у трети больных ($p < 0,05$), что демонстрирует противовирусный эффект местной интерферонотерапии. Быстрая элиминация этиологически значимого вируса со слизистой носа коррелировала с динамикой ИЛ-8 в назальных смывах: у детей, получавших ВИФЕРОН® мазь его концентрация не изменялась, тогда как на фоне плацебо она достоверно увеличивалась (386,4 ± 49,0 против 640,9 ± 122,6, $p < 0,05$). Кроме этого у детей, получавших ВИФЕРОН® мазь в динамике болезни достоверно увеличивалась концентрация секреторного IgA, которая оказалась достоверно более высокой в периоде реконвалесценции по сравнению с детьми, полу-

чавшими плацебо. Низкая концентрация интерферонов и секреторного IgA в назальных смывах регистрировалась у всех детей раннего возраста до начала терапии, что свидетельствует о недостаточности местной защиты слизистой оболочки носоглотки («входные ворота» инфекции) и сопровождается длительным пребыванием этиологически значимого возбудителя в очаге воспаления, а также высокой частотой суперинфицирования. Проведенный анализ парного вирусологического исследования назальных смывов и сыворотки крови позволил расшифровать этиологию регистрируемых суперинфекций. Несмотря на их одинаковую частоту (8–11%) отмечено достоверное преобладание в группе плацебо суперинфицирования респираторными вирусами (100% против 57% случаев в группе, получавших ВИФЕРОН® мазь).

Терапевтическое действие препаратов ВИФЕРОН® обеспечивается не только входящим в его состав рекомбинантным альфа2- β интерфероном, но и присутствием антиоксидантов — витаминов С и Е (оригинальная формула запатентована). Синергидное действие в отношении усиления противовирусного эффекта ИФН такого лекарственного комплекса доказано фундаментальными работами плеяды ученых — учеников основателя школы отечественных интерферологов — академика В. Д. Соловьева [10].

Официальный препарат, содержащий названные компоненты, удобный и нетравматичный в применении, не дающий побочных эффектов, каким является ВИФЕРОН®, имеет несомненное преимущество. Включение его как в форме ректальных суппозиториях, так и в форме мази в комплекс терапевтических мероприятий при острых респираторных инфекциях позволяет предотвратить тяжелые и осложненные формы заболевания у пациентов и значительно ускорить выздоровление.

Таким образом, в основе патогенеза ОРВИ независимо от этиологии заболевания и возраста пациентов лежит дефицит комплекса факторов противовирусной защиты, представленный низкой концентрацией интерферонов и секреторного IgA на слизистой оболочке носоглотки при повышении уровня ИЛ-8, низкой противовирусной активностью сыворотки крови и значимым угнетением интерферонеза, снижением компенсаторных механизмов адаптивного иммунитета как в дебюте, так и динамике заболевания. Указанные нарушения требуют коррекции с включением на любой стадии заболевания препаратов альфа-интерферона; у детей младшего возраста и детей с отягощенным преморбидным фоном независимо от возраста при всех клинических формах ОРВИ, у старших детей — при тяжелых формах, в том числе осложненных. Комбинированная терапия с использованием препаратов альфа-интерферона (ВИФЕРОН® суппозитории и ВИФЕРОН® мазь) позволяет усилить клинико-иммунологические эффекты терапии.

Литература:

1. Баранов А. А. Детские болезни. — М.: ГЭОТАР, 2002.
2. Popovich L., Potapchik E., Shishkin S., Richardson E., Vacroux A. and Mathivet B. Russian Federation: Health system revive. Health system in transition. — 2011. — 13 (7): 10–15.
3. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона: Метод. рекомендации / В.Ф. Учайкин и др. — М., 2012. — 48 с.
4. Щеплягина Л.А. Возрастные особенности иммунитета детей: лекция для врачей. — М., 2008. — 36 с.

5. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Вопр. практической педиатрии*. — 2009. — Т. 4, № 6. — С. 38–45.
6. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Метод. рекомендации. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения / Н.В. Каражас и др. — М.: Спецкнига, 2012. — 128 с.
7. Малиновская В.В., Паршина О.В., Гусева Т.С., Чеботарева Т.А., Каряева С.К. Особенности иммунного и микроэлементного статуса детей, проживающих в условиях техногенного воздействия промышленного города // *Детские инфекции*. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 23–26.
8. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблема патогенеза, диагностики и терапии // *Педиатрия*. — 2005. — № 1. — С. 6–7.
9. Осидак Л.В. Грипп у детей. Клинико-патогенетические особенности, основные принципы диагностики и терапии. — СПб., 2006. — 48 с.
10. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Ви-ферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционно-патологии // *Росс. вестник перинатологии и педиатрии*. 1999. — Т. 44, № 3. — С. 36–43.

Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте

В. Б. РОВНЫЙ¹, О. М. ИБРАГИМОВА², Ю. В. ЛОБЗИН^{1, 2}, И. В. БАБАЧЕНКО²

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова¹, ФГБУ НИИДИ ФМБА России², Санкт-Петербург

Описаны клинические особенности острой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (ОРСВИ) у 221 ребенка в возрасте от 1 месяца до 5 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом. Фебрильную лихорадку регистрировали у 76% больных ОРСВИ, причем достоверно чаще у детей второго года жизни (92%), однако по ее высоте и длительности различий не выявлено. У 98% детей имелись симптомы поражения нижних дыхательных путей. У больных первого года жизни наиболее частыми проявлениями ОРСВИ были обструктивные заболевания нижних дыхательных путей (обструктивный бронхит у 53% и бронхиолит у 11% детей); второго года — пневмония (28%, $p < 0,05$) и катаральный отит (26%, $p < 0,05$). Бронхообструктивный синдром у детей первого года жизни характеризовался достоверно большей частотой (73%) и максимальной длительностью ($9,7 \pm 1,08$ дней). Наибольшее число пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью регистрировали среди пациентов второго года жизни (ДН 3 степени у 22% больных, $p < 0,05$).

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, бронхиолит, обструктивный бронхит, дыхательная недостаточность

Acute Respiratory Syncytial Virus Infection in Children in the Age Aspect

V. B. Rovny¹, O. M. Ibragimova², Yu. V. Lobzin^{1, 2}, I. V. Babachenko²

North — Western State Medical University named after I.I. Mechnikov¹
Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg²

The clinical features of laboratory-confirmed acute respiratory syncytial virus infection (ARSVI) are described in 221 children of the age from 1 month to 5 years. Febrile fever has been recorded in 76% of patients with ARSVI, and significantly more often in children in the second year of life (92%), but the difference in the temperature or duration has not been found. 98% of children have had symptoms of the lower respiratory tract lesions. The most common ARSVI manifestations in the patients of the first year of life were obstructive diseases of the lower respiratory tract (obstructive bronchitis in 53% and bronchiolitis in 11% of children), in the patients of the second year of life — pneumonia (28%, $p < 0,05$) and catarrhal otitis (26%; $p < 0,05$). Bronchial obstruction syndrome in children of the first year of life was characterized by the significantly higher frequency (73%) and the maximal duration ($9,7 \pm 1,08$ days). The largest number of cases of the severe respiratory failure has been recorded among patients of the second year of life (3 degree of respiratory failure in 22% of patients, $p < 0,05$).

Key words: respiratory syncytial virus infection, bronchiolitis, obstructive bronchitis, respiratory failure

Контактная информация: Ровный Виктор Борисович — аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова; тел. 8(812)717-60-51, e-mail: vicdoc@mail.ru

УДК 616.921.5

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — один из наиболее частых этиологических факторов заболеваний бронхо-легочной системы у детей первых двух лет жизни, у которых он вызывает тяжелый бронхиолит и специфическую вирусную пневмонию. В то же время у детей старше 5 лет он часто обуславливает легкое катаральное воспаление верхних дыхательных путей [1, 2]. К трем годам у 100% детей обнаруживают серологические маркеры перенесенной РСВИ, причем наличие специфических антител не предотвращает повторные обструктивные заболевания, обусловленные РСВ [3, 4]. По данным ВОЗ, за 2005 год 33 млн. детей в возрасте до

5 лет в мире заболели ОРСВИ, 199 тысяч из них погибли [5]. Наиболее тяжелое течение ОРСВИ с поражением нижних дыхательных путей, требующее госпитализации, отмечают среди пациентов первого года жизни (4,3 млн) [5]. Сходство клинических проявлений различных респираторных инфекций, с одной стороны, разнообразие нозологических форм каждой из них, с другой, а также актуальность ОРСВИ в педиатрической практике, особенно у детей дошкольного возраста, обуславливает практическую значимость детального сравнительного изучения клинической картины заболевания у детей наиболее уязвимых возрастных групп [6, 7].

Цель исследования: выявление клинических особенностей острой респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей дошкольного возраста, в том числе первого и второго годов жизни.

Материалы и методы исследования

В эпидсезоны 2011—2012 гг. в клинике респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России обследован 221 ребенок в возрасте от 1 месяца до 5 лет с симптомами поражения нижних дыхательных путей. У всех детей оценивали анамнестические данные, объективный статус, результаты гематологического исследования. Рентгенографию органов грудной клетки проводили при клиническом подозрении на пневмонию. Клинический анализ крови оценивали с помощью гематологического анализатора Cell-Dyn 1800 (Abbott, США). Диагноз ОРСВИ подтверждали при выявлении специфических IgM в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) и/или при обнаружении в мазках из ротоглотки нуклеиновых кислот (РНК) РСВ — полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и/или антигенов РСВ — иммуноцитохимическим методом (ИЦХ). Мазки из ротоглотки и кровь отбирали в первые сутки госпитализации и не позднее 3 суток от начала заболевания. Для проведения ПЦР диагностики использовали амплификатор Rotor-Gene Q (QIAGEN), работающий по принципу Real-time, и реактивы фирмы АмплиСенс (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Определение специфических антител класса IgM производили с помощью коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и иммуноферментного анализатора «АИФ-ЦО1Ф» (Россия). Для иммуноцитохимического исследования использовали мышиные моноклональные антитела к РСВ человека (Vector Laboratories, США), набор реагентов (системы Quanto) для проведения иммуногистохимических исследований (LabVision, Thermo, США), микроскоп Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия). Все исследования производились согласно рекомендациям от фирм-производителей.

Клинические различия ОРСВИ в зависимости от возраста изучали в трех группах пациентов: 1 группа — 94 ребенка в возрасте от 1 месяца до 1 года (средний возраст $0,52 \pm 0,02$ года), 2 группа — 50 детей от 1 года 1 мес. до 2 лет ($1,61 \pm 0,07$ года), 3 группа — 77 пациентов в возрасте от 2 лет 1 мес. до 5 лет ($2,84 \pm 0,04$ года). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 8.0. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ возрастного состава пациентов показал, что дети первого года жизни (1 группа) преобладали по численности, однако достоверных различий между группами не отмечалось. Распределение по полу было равномерное: 126 мальчиков (57%) и 95 девочек (43%). Большинство детей переносили заболевание в среднетяжелой форме (66%), наиболее часто — дети 1 группы (71%). Тяжелые формы чаще регистрировали у пациентов первых двух лет жизни (22% и 17% во 2 и 1 группах соответственно). Легкие формы ОРСВИ достоверно чаще наблюдали у детей 3 группы ($p < 0,05$), что подтверждает данные литературы [2]. Больные госпитализировались преимущественно в первые 3—4 суток, при этом пациенты 1 группы

поступали в стационар на $4 \pm 0,36$ сутки от появления первых симптомов заболевания, 2 и 3 групп — на $3,3 \pm 0,45$ сутки ($p < 0,05$).

Отягощенный аллергологический анамнез выявлен у 53% детей с ОРСВИ, из них у 81% отмечали пищевую аллергию, у 86% — атопический дерматит. Отягощенный семейный анамнез атопии имели 25% детей. У 35% пациентов, преимущественно 3 группы, ранее регистрировали бронхит или пневмонию, у 19% — с развитием бронхообструкции. 66% пациентов, страдающих ОРСВИ, относились к группе часто болеющих детей, у 57% внутриутробное развитие протекало на фоне патологии беременности матери, 16% родились недоношенными. Особенностью эпиданамнеза была высокая частота семейных контактов у детей 1 группы (50%). С увеличением возраста процент заболевших детей из семейных очагов снижился (до 27% в 3 группе; $p < 0,05$), что объясняется формированием специфического иммунного ответа у детей старше 2 лет, в том числе обусловленное встречей с РСВ на первом году жизни [8].

Остроту начального периода РСВИ оценивали по срокам появления лихорадки и синдрома поражения респираторного тракта. При остром начале заболевания клинические проявления отмечали на 1—2 сутки, при подостром — на 3—5 сутки, при постепенном — на 6 сутки и позднее [9]. В 1 группе заболевание достоверно чаще начиналось остро (49%). У пациентов 2 группы регистрировали только острое и подострое начало. У больных 3 группы отмечали все 3 варианта начала заболевания без достоверных различий в их частоте. 76% пациентов переносили ОРСВИ с температурой тела более $38,5^\circ\text{C}$, причем фебрильную лихорадку чаще регистрировали у детей 2 группы (92%), реже — у детей 1 группы (63%; $p < 0,05$). При этом высота и длительность лихорадки во всех группах не различались ($38,7 \pm 0,06$; $38,9 \pm 0,09$; $38,8 \pm 0,1$ и $5,13 \pm 0,3$; $5,78 \pm 0,5$; $5,82 \pm 0,15$ в 1, 2 и 3 группах соответственно). Интоксикационный синдром был выражен умеренно у всех наблюдаемых детей. Ведущим клиническим проявлением ОРСВИ во всех наблюдаемых группах был синдром поражения дыхательных путей, часто в виде сочетанного воспаления верхних и нижних отделов. Нозологическая структура поражения дыхательных путей при ОРСВИ в изучаемых возрастных группах представлена на рисунке 1. У 80% пациентов всех групп выявляли симптомы ринофарингита. Ринофаринготонзиллит регистрировали преимущественно во 2 и 3 группах (9,8 и 7,8% соответственно), что объясняется возрастными особенностями формирования ротоглоточных миндалин. Ринофаринголарингит и трахеит диагностировали в единичных случаях, преимущественно у детей 3 группы. У 18% пациентов (39 чел.) первых 2 лет жизни признаков воспаления верхних дыхательных путей не отмечали. Поражение нижних дыхательных путей было характерно для 98% пациентов. Бронхообструктивный синдром (БОС) выявляли у 73,4% детей 1 группы, во 2 и 3 группах его диагностировали в 40 и 39% соответственно ($p < 0,05$). Длительность его была максимальной у пациентов младше двух лет ($8,44 \pm 0,6$ и $8,47 \pm 0,7$ дней в 1 и 2 группах соответственно против $6,73 \pm 0,8$ дней — в 3 группе; $p < 0,05$). Обструктивный бронхит и бронхиолит достоверно чаще диагностировали у детей 1 группы (55,3 против 25,5% и 30%, а также 10,6 против 2% и 1% во 2 и 3 группах,



СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ

**Позвольте ребенку
расти здоровым,
чтобы осуществить мечты**

**Синагис® – защита
от РСВ-инфекции детей
из групп высокого риска**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. **Регистрационный номер:** ЛСР-001053/10. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁к, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2-х лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2-х лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду

для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** При проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$) отмечались: повышение температуры тела, реакции в месте введения, нервозность. Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) отмечались: со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, ринит, кашель, свистящее дыхание; со стороны системы кровотока: лейкопения; со стороны кожи: сыпь; со стороны органов пищеварения: диарея, рвота; другие: повышение сывороточной аспартатаминотрансферазы, повышение сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм печеночных тестов, вирусная инфекция, боль. Постмаркетинговые наблюдения. Редко ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$) отмечалось апноэ. Крайне редко ($< 0,01\%$) отмечались анафилактика и крапивница. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изучению взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. Так как моноклональные антитела являются специфичными

только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение препарата, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии. Среднетяжелое или тяжелое острое инфекционное заболевание или лихорадочное состояние может быть причиной задержки начала применения препарата Синагиса, за исключением случаев, когда, по мнению врача, отказ от препарата представляет больший риск. Легкое лихорадочное состояние, например, легкая инфекция верхних дыхательных путей, не является причиной задержки назначения препарата Синагиса. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

abbvie

ООО «Зббви»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1

Тел.: +7 495 258 42 77

Факс: +7 495 258 42 87

Таблица 1. Показатели гемограммы у детей с ОРСВИ, по данным микроскопии мазка и гематологического анализатора (%)

Группы детей	Гранулоциты		Лимфоциты		Моноциты		Средние клетки
	анализат	П/я + С/я	мазок	анализат	мазок	Эозинофилы мазок	
1 группа	35,5 ± 1,8	3,4 ± 0,3, 34,9 ± 1,8	53,8 ± 1,6	51,9 ± 2,0	8,3 ± 0,5	2,4 ± 0,2	12,9 ± 0,5
2 группа	52,8 ± 2,5	4,1 ± 0,5, 51,0 ± 3,3	36,1 ± 2,0	36,7 ± 3,0	7,0 ± 0,8	2,4 ± 0,2	10,6 ± 0,7
3 группа	62,9 ± 1,8*	4,5 ± 0,4, 54,0 ± 2,6*	29,9 ± 1,7*	32,9 ± 2,4*	7,3 ± 0,5	1,9 ± 0,3	8,8 ± 0,4

* — $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой

соответственно) (рис. 1). Пневмонию чаще регистрировали у детей старше года (27,5 и 21% у больных 2 и 3 групп против 6,4% у пациентов 1 группы ($p_{1-3} < 0,05$) [10]. Длительность БОС при бронхиолите была максимальной ($9,7 \pm 1,08$ дней), при обструктивном бронхите — минимальной ($4,6 \pm 0,5$ дней; $p < 0,05$). 60% детей переносили БОС без развития дыхательной недостаточности (ДН) (рис. 2). 3 степень ДН достоверно чаще отмечали у пациентов 2 группы (22 против 13% в 1 группе), а ДН 1 степени — у детей первого года (21%, $p < 0,05$ по отношению ко второй группе). Незначительное увеличение лимфоузлов шейной группы регистрировали у 90% всех пациентов, печени (до 1—1,5 см ниже края реберной дуги) — у 60% больных 1 группы ($p < 0,05$). Осложнения со стороны ЛОР-органов преимущественно носили негнойный характер: у 12% детей выявлен катаральный отит (преимущественно у детей 2 группы (в 26% случаев), у 4% детей 3 группы — катаральный синусит.

Гематологические показатели больных сравниваемых групп преимущественно отражали возрастные особенности гемограммы, причем данные гематологического анализатора соответствовали результатам микроскопического исследования мазков (табл. 1). Наибольшие различия отмечены между показателями пациентов 1 и 3 групп по абсолютному и относительному числу гранулоцитов и лимфоцитов, что наряду с максимальным содержанием лейкоцитов в 3 группе ($11,1 \pm 0,5$ против $10,2 \pm 0,4$ и $9,9 \pm 0,6$ в 1

и 2 группах соответственно) отражает более выраженные воспалительные изменения в связи большей частотой пневмоний у детей старше 1 года. Гематологические показатели больных с пневмонией отличаются от детей с обструктивным бронхитом, наиболее характерным проявлением ОРСВИ, более высоким уровнем лейкоцитоза ($12,4 \pm 0,8$ против $9,8 \pm 0,3$ при обструктивном бронхите), нейтрофилии ($58,7 \pm 2,6$ против $46,7 \pm 2,6$), СОЭ ($21,5 \pm 0,5$ против $12,6 \pm 0,7$ мм/час соответственно), что, вероятно, свидетельствует о смешанной вирусно-бактериальной этиологии пневмонии.

Заключение

Острая респираторно-синцициальная вирусная инфекция у детей первого года в большинстве случаев проявлялась длительным бронхообструктивным синдромом на фоне бронхиолита. У пациентов старше 1 года поражение нижних дыхательных путей при ОРСВИ одинаково часто проявлялось обструктивным и необструктивным бронхитом и пневмонией. Несмотря на максимальную частоту развития бронхиолита у пациентов первого года жизни, тяжелые формы заболевания чаще регистрировали у детей в возрасте 1—2 лет, за счет длительной фебрильной лихорадки и наличия дыхательной недостаточности 3 степени, которая осложняла течение пневмонии и бронхиолита. Пациенты старше 2 лет достоверно чаще переносили инфекцию в

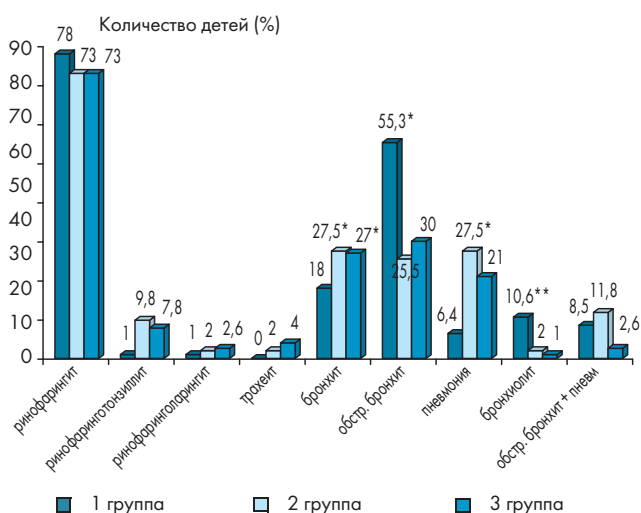


Рисунок 1. Поражение дыхательных путей у детей с ОРСВИ разного возраста (* — различия статистически значимы с первой возрастной группой; ** — различия статистически значимы со второй и третьей возрастной группой)

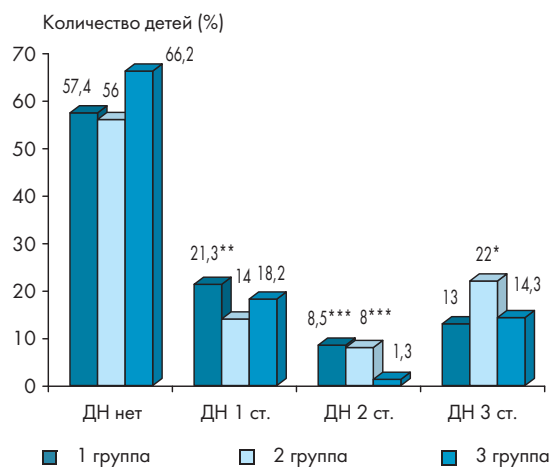


Рисунок 2. Выраженность дыхательной недостаточности у пациентов в зависимости от возраста (* — различия статистически значимы с первой возрастной группой; ** — различия статистически значимы со второй возрастной группой; *** — различия статистически значимы с третьей возрастной группой)

легкой форме, с более редким развитием бронхообструктивного синдрома (39%) и отсутствием дыхательной недостаточности в 66,2% случаев.

Литература:

1. Garofalo R.P. Respiratory syncytial virus infection: mechanisms of redox control and novel therapeutic opportunities / R.P. Garofalo, D. Kolli, A. Casola // *Antioxidants and Redox Signaling*. — 2013. — V. 18. — № 2. — P. 186–217.
2. DeVincenzo J.P. Factors predicting childhood respiratory syncytial virus severity // *The Pediatric Infection Disease Journal*. — 2005. — V. 24. — № 11. — P. 177–184.
3. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy / Gabriel J. Escobar et al. // *BMC Pediatrics*. — 2013. — V. 13. — № 97. — P. 1–9.
4. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: the influence of age and previous infection on reinfection and disease / E. O. Ohuma et al. // *American Journal of Epidemiology*. — 2012. — V. 176. — № 9. — P. 794–802.
5. The use of humanized monoclonal antibodies for the prevention of respiratory syncytial virus infection / M. Lanari et al. // *Clinical and Developmental Immunology*. — 2013. — V. 2013. — P. 1–9.
6. Popow-Kraupp T. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection / T. Popow-Kraupp, J.H. Aberle // *The Open Microbiology Journal*. — 2011. — V. 5. — P. 128–134.
7. Openshaw P. Emerging drugs for respiratory syncytial virus infection / P. Openshaw, W. Olszewska // *Expert Opin Emerg Drugs*. — 2009. — V. 14. — № 2. — P. 207–217.
8. Лещинская Н.П. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция / Н.П. Лещинская, Л.Е. Камфорин. — М.: Медицина и здравоохранение, 1986. — 77 с.
9. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / Т.М. Зубик и др. — Л.: Медицина, 1991. — 336 с.
10. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста / В.Б. Ровный и др. // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 76–81.

Роль герпесвирусных инфекций при длительных субфебрилитетах у детей

Т. М. ЛЕБЕДЕВА¹, Н. Ю. ЕГОРОВА¹, Н. В. КАРАЖАС², Т. Н. РЫБАЛКИНА², М. Ю. КАЛУГИНА², А. Е. АНДЖЕЛЬ³, В. Ф. УЧАЙКИН¹
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России¹,
ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России²,
Морозовская детская городская клиническая больница³, Москва

Обследовано 127 детей с длительным субфебрилитетом. В 36,7% случаев была доказана роль активной герпесвирусной (ГИ) в этиологии длительных субфебрилитетов у детей. Показана частота выявления острых ГИ (6,3%), реактивированных (30,4%) и латентных (63,3%) форм ГИ у детей с длительным субфебрилитетом. В этиологической структуре активной ГИ выявлено преобладание смешанных форм (78%) над моно-инфекцией (22%).

Ключевые слова: длительный субфебрилитет у детей, герпесвирусные инфекции

The Role of Herpes Infections in Prolonged Subfebrile Fever in Children

T. M. Lebedeva¹, N. Yu. Egorova¹, N. V. Karazhas², T. N. Rybalkina², M. Yu. Kalugina², A. E. Andzhel³, V. F. Uchaykin¹

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow¹
Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow²
Morozov Childrens Clinical Hospital, Moscow³

127 children with long subfebrile have been examined. The causative role of active herpes virus infection in the etiology of long subfebrile states in children has been proved in 36,7% of cases. The frequency of detection of acute (6,3%), reactivated (30,4%) and latend (63,3%) forms of herpes virus infections in children with long subfebrile conditions has been demonstrated. Prevalence of mixed forms (78%) over mono-infection (22%) in the etiological structure of the active herpes virus has been revealed.

Key words: herpes virus infections, long subfebrile states in children

Контактная информация: Лебедева Татьяна Михайловна — асс. каф. инфекционных болезней у детей РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 616.9:578.825.11

В связи с высокой частотой встречаемости и важностью задач, решаемых на практике, проблему длительного субфебрилитета (ДС) можно считать самостоятельной и актуальной в педиатрии.

По данным многих отечественных клиницистов, в структуре всех обращений в детскую поликлинику, число детей с синдромом длительного субфебрилитета имеет тенденцию к росту и составляет 6% среди госпитализированных в стационары и 15% среди всех обращений в поликлинику [1–3]. Практика лечения таких больных часто приводит к необоснованной полипрагмазии, применению антибактериальных средств, в том числе длительными и повторными курсами, к возникновению дисбиоза, что мо-

жет лежать в основе роста токсико-аллергических состояний и быть причиной снижения состояния здоровья и комплаэнтности жизни.

Природа длительного субфебрилитета остается не изученной. Большинство авторов придерживается точки зрения о полиэтиологичности длительного повышения температуры тела, рассматривая в качестве причины как инфекционные факторы, так и патологию эндокринной, нервной, иммунной системы [4–6].

По ходу изучения этой проблемы неоднократно возникали основания думать о роли инфекционных патогенов, но многочисленные исследования в разные годы не увенчались полным успехом [7–9].

Таблица 1. Критерии диагностики герпесвирусной инфекции у детей с длительным субфебрилитетом

Клинические варианты заболевания	Маркеры инфекции			
	Ig M (ИФА)	Ig G (ИФА)	НРИФ	ПЦР
Острая инфекция	+++	+	+++	+++
Реактивированная инфекция	-/+	+++	+/-	+++
Латентная инфекция	-	+/-	-	+/-
Нет встречи с возбудителем	-	-	-	-

Сегодня, в связи с бурным развитием учения о герпесвирусных инфекциях, появились основания подозревать вирусы семейства *Herpesviridae* в формировании синдрома длительного субфебрилитета у детей.

Дело в том, что персистирующая герпесвирусная инфекция (ГВИ) в современных условиях рассматривается как одна из форм взаимодействия макро- и микроорганизма на клеточном уровне, позволяющая возбудителю не только длительное время находиться в организме в латентном состоянии, но и активно репродуцироваться, быть причиной формирования вторичных иммунодефицитов, аутоиммунной патологии, обладать онкогенным действием, приводить к срывам механизмов адаптации, нарушая тем самым гомеостаз организма, одним из основных составляющих которого является терморегуляция [5, 10, 11].

Целью нашей работы явилось исследование роли герпесвирусной инфекции в формировании синдрома длительного субфебрилитета.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 127 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, поступивших в инфекционные отделения ЦКБ, Республиканской детской клинической больницы, Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозами: длительный субфебрилитет неясного генеза (26%), лихорадка неясного генеза (34%), ОРВИ (13%), постинфекционный субфебрилитет (7%), термоневроз (14,4%), реконвалесцент инфекционного мононуклеоза (2%), иммунодефицитное состояние (2%), пиелонефрит (0,8%), остеомиелит (0,8%).

43 ребенка (34%) были в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, 34 (27%) — от 3 лет до 7, 19 (15%) — от 7 лет до 10, 31 (24%) — от 10 до 15 лет. Мальчиков было 84 (66%), девочек 43 (34%).

У 36 детей (29%) длительность субфебрилитета была от 2 недель до 3 месяцев (I группа), у 38 (30%) — от 3 до 6 месяцев (II группа), у 22 (17%) — от 6 месяцев до 1 года (III группа), у 31 (24%) — более года (IV группа).

Заболееваемость зимой и весной была приблизительно одинаковой. Летом отмечался спад, а осенью подъем заболеваемости.

Обследование больных носило комплексный характер и включало: клинический осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови); по показаниям выполнялся комплекс серологиче-

ских исследований (ИФА) на микоплазменную, хламидийную, пневмоцистную, токсоплазменную инфекции, боррелиоз, бартонеллез, бруцеллез, описторхоз и токсокароз, респираторные вирусы (аденовирус, РС-вирус); РПГА с иерсиниозным и псевдотуберкулезным, сальмонеллезным и дизентерийным диагностикумами. Проводилось бактериологическое исследование мазков из рото- и носоглотки, мочи, кала, а также инструментальные исследования (электроэнцефалограмма, эхоэнцефалограмма, реоэнцефалограмма, эхокардиограмма, электрокардиограмма, фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование внутренних органов). У всех больных оценивалась проба Манту, по результатам которой больные были консультированы фтизиатром.

Для решения поставленной задачи сыворотки крови подвергались тестированию на маркеры вируса простого герпеса I и II типов, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа. Иммуноферментным анализом определялись специфические антитела классов IgM и IgG, полимеразной цепной реакцией — ДНК герпесвирусов в крови, слюне, моче. Для обнаружения антигенов герпесвирусов в лейкоцитарных клетках ставилась непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ). По мнению зарубежных и некоторых отечественных авторов [12–14], нахождение антигенов вирусов в форменных элементах крови можно считать наиболее достоверным показателем активной герпесвирусной инфекции. Кроме того показано, что нахождение инфекционного агента может приводить к синтезу эндогенных пирогенов, являющихся ключевыми в формировании синдрома длительного субфебрилитета у детей [8].

Исследования проводились в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России. Использовали критерии диагностики ГВИ, принятые для практики на X Конгрессе детских инфекционистов (2011 г.). Различали **острую ГВИ**, когда обнаруживались антигены герпесвирусов в форменных элементах крови, ДНК герпесвирусов в крови или специфические антитела класса IgM в сыворотке крови; **реактивированную ГВИ**, когда в крови, наряду с антигенами в форменных элементах крови, обнаруживали специфические IgG антитела в высоком диагностическом титре или отмечали рост титра этих антител в 4 и более раз в динамике заболевания; **латентную ГВИ**, когда в крови обнаруживались низкие титры специфических антител класса IgG и ДНК в ПЦР в крови, моче, слюне. Отдельно рассматривались моно- и смешанные формы герпесвирусной инфекции. Критерии диагностики представлены в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

У 15 из 127 детей (11,8%) маркеры ГВИ не были обнаружены. Эти 15 детей наблюдались со следующими диагнозами: гипоталамический синдром (6), аутоиммунный тиреоидит (2), гипотиреоз (1); паразитарные инвазии (лямблиоз) (2); тубинфицированность (2); ОРВИ, ассоциированные с хламидийной, микоплазменной и пневмоцистной инфекцией (5). Поскольку у этих детей маркеры герпесвирусов не обнаруживались, диагноз ГВИ исключался, и они были исключены при дальнейшем анализе клинических проявлений.

У 112 из 127 детей с ДС (88,2%) была документирована герпесвирусная инфекция, в том числе у 7 (6,3%) была острая ГВИ, у 34 (30,4%) — реактивированная, у остальных 71 (63,3%) — латентная инфекция.

Среди 7 детей с острой герпесвирусной инфекцией у 1 ребенка диагностирована ЦМВИ, подтвержденная обнаружением генома вируса в лейкоцитах крови и наличием специфических антител класса IgM и IgG; еще у одного ребенка была ЭБВИ, подтвержденная наличием ДНК ЭБВ в крови и обнаружением антигенов в лейкоцитах крови и специфических антител EA EBV IgG, VCA IgM; у 5 детей была смешанная ЭБВИ + ЦМВИ на основании обнаружения ДНК ЦМВ (3) и антигенов ЦМВ в лейкоцитах крови (2), ЦМВ IgM (5), ЦМВ IgG (4) превышающие диагностический уровень в 2–3 раза, ДНК ЭБВ (4) и антигенов ЭБВ (1), VCA EBV IgM (5), VCA EBV IgG (4), EA EBV IgG (1).

Из анамнеза заболеваний известно, что у всех этих детей развитию синдрома длительного субфебрилитета предшествовало ОРВИ, в том числе с осложнениями: обструктивный бронхит (2), пневмония (1), афтозный стоматит (1), гингивит (1), появление пятнисто-папулезной сыпи (2), отек Квинке (1), интерстициальный поствирусный нефрит (1). В этом случае не наступало полного выздоровления от респираторной инфекции, сохранялся субфебрилитет (37,4–37,8°C) в течении 22–38 дней, а затем состояние ребенка вновь ухудшалось, появлялась фебрильная лихорадка, симптомы интоксикации и клиника вышеописанных осложнений, что и служило поводом к госпитализации. Ранние симптомы заболевания у всех детей характеризовались адинамией, снижением аппетита, повышением температуры тела до субфебрильных цифр, субфебрилитет у этой группы больных регистрировался высокий (37,6–38°C) преимущественно вечерними подъемами температуры (6), у одного ребенка температура повышалась в ночное время до 38–39°C, сопровождалась заложенностью носа без отделяемого из носовых ходов. У всех больных регистрировались умеренно выраженные катаральные явления верхних дыхательных путей: скудное отделяемое из носа, умеренная разлитая гиперемия слизистой ротоглотки, продуктивный кашель, продолжительностью 4–25 дней, увеличение лимфоузлов, преимущественно шейной группы, у одного ребенка отмечалось изолированное увеличение шейного лимфоузла слева до 2,5 x 1,5 см, затруднение носового дыхания, появление пятнисто-папулезной сыпи (2), афтозного стоматита (2), боли в коленном суставе (1). Наблюдалось пальпаторное увеличение печени до 3 см ниже края реберной дуги (3), у одного ребенка — гепатомегалия до 7 см, увеличение селезенки до 1,5–4 см ниже реберного края (4). При исследовании биохимического анализа крови у 3 детей отмечалось повышение АЛТ до 279 ед./л и АСТ до 105 ед./л.

При исследовании периферической крови у 4 детей отмечались: лейкоцитоз $13–18,5 \times 10^9$, увеличение СОЭ до 30–35 мм/ч, у 2 — атипичные мононуклеары до 8–10%, лимфоцитоз и моноцитоз отмечен у 3 детей. На момент госпитализации у 5 детей субфебрилитет длился 4–5 недель, у 2 детей — 2 месяца. Таким образом, по совокупности клинических и лабораторных данных, у всех этих детей были все основания думать, что длительный субфебрилитет связан с герпесвирусной инфекцией, протекающей в форме активной лимфопролиферативной инфекции.

Реактивированная герпесвирусная инфекция была у 34 (26,7%) детей: у 5 из них была ЭБВИ. В крови у этих больных выявлялись IgG VCA и IgG EBNA в титрах, превышающих диагностические в 4–12 раз, из них ДНК ЭБВ в крови, слюне и моче — у 2, детекции антигенов в лейкоцитах — у 3. У 2 из 34 была реактивированная ЦМВИ, подтвержденная выявлением генома вируса в крови — у 1 и выявлением антигена в лейкоцитах крови — у второго, наряду с обнаружением IgG, превышающего диагностический титр в 8 раз. Реактивированная ВГЧ 6 была у 1 ребенка, что подтверждалось выявлением генома вируса в крови и слюне, наряду с IgG, превышающим диагностический титр в 5 раз. У 26 из 34 были смешанные формы герпесвирусных инфекций, в том числе у 12 — ЭБВ + ЦМВ, у 6 — ЦМВИ + ВГЧ 6, у 3 — ЭБВИ + ВГЧ 6, еще у 3 детей — ЦМВИ + ЭБВИ + ВГЧ 6, у 2 — ЭБВИ + ВПГ.

У детей с реактивированной герпесвирусной инфекцией отмечалась вариабельность клинических проявлений: наряду с длительным субфебрилитетом, слабостью, потливостью, головнокружением, эмоциональной лабильностью, отмечалась гипотрофия I–II степени (12%), отставание в нервном и психическом развитии на 1–2 эпикризных срока (15%), тимомегалия по данным УЗИ (20%), лимфаденопатия (76%), хронический тонзиллит (67%), ангина (23,5%), длительная гепатоспленомегалия (41%), проявления атопического дерматита (32%), поллиноза (29%), бронхиальная астма (6%), гастроэнтеропатия с дисбактериозом (24%), тубинфицирование (14%), боли в суставах (11,7%), гломерулонефрит. На фоне острых ОРВИ отмечалось развитие бронхообструктивного синдрома (67%), отита (14%), гингивостоматита (14%), конъюнктивита (14,7%).

При анализе гемограммы регистрировалась анемия I степени (17,6%), нейтропения до 600–700 тыс. в 1 мкл (14,7%), лимфоцитоз до 72–82% (32,3%), умеренное ускорение СОЭ (20–27 мм/ч), атипичные мононуклеары отсутствовали, у 4 (12%) обнаруживались плазматические клетки. У 3 (9%) детей отмечалось повышение АЛТ до 270–292 ед./л. и АСТ до 105–117 ед./л.

Длительность субфебрилитета составила у 7 (20%) детей от 3 месяцев до 6 месяцев, у 16 (47%) — от 6 месяцев до 1 года, у 11 (32%) — от 1 года до 3 лет.

Таким образом, по совокупности объективных данных, можно считать причиной длительного субфебрилитета у 34 больных герпесвирусную инфекцию, протекающую по варианту реактивированной инфекции. Наиболее типичными клиническими симптомами в этих случаях явились сочетание астено-вегетативного синдрома с лимфаденопатией (76%), тонзиллитом (67%), заложенностью носа (44%), дерматитом (32%), бронхообструктивным синдромом (67%), гепатоспленомегалией (41%), болями в животе (32,3%).

Латентное течение ГВИ было у 71 (63%) ребенка. Диагноз ставили на основании обнаружения специфических антител класса IgG в низких диагностических титрах, из них у 25 человек — в сочетании с детекцией антигена в лейкоцитах крови (обследовано 46 детей). И у 3 — в сочетании с обнаружением ДНК вируса в моче и слюне, у одного ребенка выявлено только ДНК вируса ЦМВ в крови без серологического ответа. У детей этой группы, также как и у детей с реактивированной инфекцией, отмечались частые ОРВИ с бактериальными осложнениями — ангиной (37%),

Таблица 2. Особенности температурных реакций у детей с длительным субфебрилитетом, $n = 112$

Особенности температурных реакций	Абс.	%
Преимущественно утренние подъемы температуры	9	8,3
Преимущественно дневные подъемы температуры	8	7
Преимущественно вечерние подъемы температуры	54	48,2
Неоднократные подъемы в течении дня	46	41
Монотонная температура	31	27,6
Повышение температуры после еды	16	14,2
Нормализация температуры во сне	7	6,25
Ежедневные подъемы температуры	88	78,5
Эпизодическое повышение температуры	24	21,4
Постоянный низкий субфебрилитет (макси-мальное повышение температуры до 37,5°C)	39	24,8
Постоянный высокий субфебрилитет (от 37,6°C — до 38°C)	41	36,6
Размахи температуры до 38°C	12	10,7
Подъемы температуры до фебрильных цифр на фоне субфебрилитета.	80	71,4

отитом (19%), пневмонией (75%) и гайморитом (5%). Наряду с этим отмечались изменения со стороны ЦНС, у детей старшего возраста астеноневротический синдром (31%), гипоталамический синдром (13%), субдепрессивный синдром (11%), диссомнические расстройства (6%), термоневроз (3%); а у 3 детей до 3-х лет — фебрильные судороги. Диагностировалась гастроэнтерологическая патология: язва желудка (3%), ДЖВП (29%), реактивный панкреатит (31%). В 15% случаев выявлялась миокардиодистрофия, у 1 ребенка гистиоцитоз. Аутоиммунные заболевания: панникулит (1), аортоартериит Такаюсу (1), ЮРА (1). Были диагностированы инфекции: грипп А (4), парагрипп в сочетании с микоплазмозом (2), хламидиоз (3), пневмоцистная инфекция (6), хронический токсоплазмоз (2), лямблиоз (4).

Изучение этиологической структуры активной ГВИ у 41 пациента (7 — острые и 34 — реактивированные формы) с длительным субфебрилитетом позволило установить, что она в 3,5 раза чаще встречается в микст вариантах, чем в моно инфекции, у 32 больных из 41 (78%) и у 9 из 41 (22%) соответственно.

Наиболее частыми этиологическими факторами при смешанной инфекции были ЦМВ и ЭВВ, маркеры которых встречались более, чем у половины детей — у 24 и 22 из 41 ребенка, (58,4 и 53,6%) соответственно. Более, чем у

1/3 детей были выявлены маркеры ВГЧ 6 типа в различных сочетаниях — у 17 детей из 41 (41,5%). Реже всего встречались маркеры ВПГ I, II типа — в 8 случаях из 41 (19,5%). В группе с моно-инфекцией преобладали дети с маркерами активной ЦМВИ — 5 человек из 9 (55%). Активная ЭВВИ определялась у 3 из 9 детей, а ВГЧ 6 инфекция зарегистрирована только у 1 ребенка.

В литературе в качестве этиологического фактора синдрома длительного субфебрилитета чаще всего упоминается один возбудитель. Полученные нами данные детекции смешанной герпесвирусной инфекции показывают большой удельный вес (78%), сочетания различных герпесвирусов у детей с синдромом длительного субфебрилитета.

При наблюдении за детьми с синдромом субфебрилитета отмечено, что с длительностью течения такового увеличивается количество часто болеющих детей: с 17% — в I группе до 56% — в IV группе; с гастроэнтерологической патологией (с 12 до 56%), также отмечалось увеличение количества детей с патологией сердечно-сосудистой системы (с 6 до 47%), количество детей с патологией нервной системы (цереброастенический, гипоталамический, астеновегетативный синдром) также значимо возросло (с 6 до 96%), эти изменения регистрировались наряду с увеличением частоты обнаружения антигенов герпесвирусов в лимфоцитах крови, с 24% — в I группе до 66% — в IV группе, с максимальным подъемом у детей III группы, с длительностью субфебрилитета от 6 месяцев до 1 года — в 75%.

При оценке температурных кривых у детей с длительным субфебрилитетом с различными клиническими вариантами герпесвирусных инфекций, закономерных колебаний температуры тела, позволяющих судить о генезе длительного повышения температуры тела, не отмечено (табл. 2).

Таким образом, у детей с острой герпесвирусной инфекцией на фоне антигенной нагрузки срабатывает система иммунной адаптации, что выражается в более кратковременном течении субфебрилитета (у всех детей длительность субфебрилитета не превышала 2 месяцев). У больных наблюдалась клиническая картина мононуклеозоподобного синдрома, реактивные изменения в гемограмме.

Реактивированная герпесвирусная инфекция протекала на фоне сниженной иммунологической активности, о чем свидетельствует наличие в этой группе большого количества ЧБД (26), детей с отягощенным преморбидным состоянием (задержкой психомоторного развития, гипотрофией I—II степени), с различной соматической патологией, с более длительным течением субфебрилитета, преимущественное течение в виде микст инфекции (27).

Полученные результаты в сочетании с клинико-анамнестическими данными могут быть использованы не только для обоснования противовирусной, этиотропной терапии, но и в качестве диагностических критериев.

Выводы

1. Клинический синдром «длительный субфебрилитет» следует считать одним из вариантов инфекционного заболевания, протекающего в форме латентно — персистирующего, реже — активного процесса.

2. Среди 127 больных с длительным субфебрилитетом, обследованных на вирусы семейства герпесов, у 6,3% была документирована острая герпесвирусная инфекция, у

30,4% — хроническая герпесвирусная инфекция в стадии реактивации и у 63,3% — латентные формы в виде моно или смешанной инфекции.

3. Клиническими симптомами активной герпесвирусной инфекции у детей с длительным субфебрилитетом являются: увеличение лимфоузлов — 76%, тонзиллит — 67%, осложненное течение ОРВИ — 67%, умеренная гепатомегалия — 48%, спленомегалия — 10%, возможны высыпания на коже — 34%, реже встречаются: афтозный стоматит, гломерулонефрит, пневмония, гастроинтестинальные расстройства.

4. В этиологической структуре активной герпесвирусной инфекции при ДС у детей преобладают смешанные формы (78%), среди которых лидируют сочетания: ЦМВ + ЭБВ (20,6%) и ЦМВ + ВГЧ 6 типа (15,5%); ГВИ в моновариантах встречаются в 22% случаев.

5. У больных с длительным субфебрилитетом при активной герпесвирусной инфекции патогенетически обосновано лечение этиотропными и иммунокорректирующими препаратами.

Литература:

1. Чебуркин А.В. Клиническое значение температурной реакции у детей: Учебное пособие. — М.: Центральный институт усовершенствования врачей. — 1982. — 28 с.
2. Брызгунов И.П. Длительный субфебрилитет у детей: клиника, этиология, патогенез и лечение. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2002. — 240 с.
3. Юлиш Е.И. Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины и подходы к терапии / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, Ю.А. Сорока // Актуальные вопросы педиатрии. — 2011. — № 1 (35). — С. 67–72.

4. Безкаравайний Б.О. Алгоритм діагностики при субфебрилітеті в дітей / Б.О. Безкаравайний, О.М. Волошин // Здоровье ребенка. — 2007. — № 4 (7). — С. 100–105.
5. Осокина Г.Г. Психовегетативный синдром при инфекционном субфебрилитете у детей / Г.Г. Осокина, Н.В. Токарева, И.А. Белоконь // Педиатрия. — 1989. — № 9. — С. 54–59.
6. Affronti M. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms / M. Affronti, P. Mansueto, M. Soresi // J. Clin. Pract. — 2010. — № 3. — P. 316–321.
7. Санталова Г.В. Формирование соматической патологии у детей с персистирующими инфекциями. — Самара, 2005. — 88 с.
8. Семенова И.Н. Теоретические и клинические аспекты проблемы субфебрилитета / И.Н. Семенова, В.Н. Гурин // Физиология человека. — Т. 21. — № 6. — 1995. — С. 127–136.
9. Семенова Л.Ю. Роль инфекционного фактора в возникновении длительного субфебрилитета у детей: Сб. аннотированных докладов Всероссийской НПК «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» / Л.Ю. Семенова, М.Б. Колесникова. — 2010. — С. 118.
10. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. — М: Медицинская книга, 2001. — 82 с.
11. Balachandran N. Identification of protein specific for human herpesvirus 6 infected human T cell / N. Balachandran, R.E. Amelse // J. Virol. — 1989. — V. 63. — P. 2835–2840.
12. Yasukava M. Specificity analysis of human CD4+ T-cell clones direct against human herpesvirus 6 (HHV-6), HHV-7 and human cytomegalovirus / M. Yasukava, Y.J. Yakushijin // Virol. — 1993. — V. 67. — P. 6259–6264.
13. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в возникновении инфекционных осложнений у детей с иммунодефицитом и без выраженных нарушений иммунитета / Т.Н. Рыбалкина и др. // Детские инфекции. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 40–43.
14. Новицкий В.В. Структура, метаболизм и функциональные особенности лимфоцитов периферической крови при длительной персистенции вируса Эпштейна-Барр / В.В. Новицкий, О.И. Наследникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — Т. 136, № 10. — С. 390–393.

Цирроз печени при хроническом гепатите С у детей

С. Б. ЧУЕЛОВ¹, Е. А. ЛЕЙБМАН^{1,2}, Т. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО¹, А. Л. РОССИНА¹, Л. И. НИКОЛАЕВА², Е. И. САМОХВАЛОВ²

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России¹,
ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского МЗ России², Москва

В работе представлена оценка факторов микро- и макроорганизма, способствующих формированию цирроза печени (ЦП) при ХГС у детей. Наблюдалось 20 больных с ЦП HCV-этиологии. Отмечено отсутствие достоверной связи таких факторов, как пол, возраст и способ инфицирования, наличие и характер предшествующих и сопутствующих заболеваний, генотип возбудителя и длительность инфицирования. Дана клинико-биохимическая и ультразвуковая характеристика ЦП HCV-этиологии у детей. Показано изменение частоты встречаемости отдельных субтипов вируса и преобладающего пути инфицирования HCV за последнее время.

Ключевые слова: цирроз печени, хронический гепатит С, дети, генотип вируса

Clinical and Morphological Features of Chronic Hepatitis C in Young Children

S. B. Chuelov¹, E. A. Leybman^{1,2}, T. V. Cherednychenko¹, A. L. Rossina¹, L. I. Nikolaeva², E. I. Samokhvalov²

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia¹
Research Institute of Virology named after D.I. Ivanovsky, Moscow, Russia²

The research presents the analysis of the factors of macro- and microorganism facilitating the formation of liver cirrhosis (LC) in CHC in children. 20 patients with liver cirrhosis of hepatitis C virus etiology have been observed. No reliable correlation between such factors as sex, age, route of infection, previous and concomitant diseases, genotype of the pathogen, duration of the infection has been discovered. The clinical, biochemical and ultrasound characteristics of liver cirrhosis of HCV-etiology in children have been presented. The changes of the frequency of occurrence of certain subtypes of the virus and the prevailing route of HCV-infection in recent years have been shown.

Key words: liver cirrhosis, chronic hepatitis C, the children, the genotype of the virus

Контактная информация: Чуелов Сергей Борисович — д.м.н., доц. каф. инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 616.36-022:578.891

Цирроз печени (ЦП) у детей является одной из наиболее актуальных проблем гепатологии. Причинами развития ЦП в детском возрасте являются различные инфекционные агенты и неинфекционные заболевания (метаболические болезни, пороки развития гепатобилиарной системы, аутоиммунные поражения печени и др.). Инфекционные причины представлены преимущественно хроническими вирусными гепатитами и цитомегаловирусной инфекцией (CMV). Анализ возрастной структуры детей с ЦП показывает, что для раннего возраста характерно преобладание CMV-ЦП, связанное с внутриутробным заражением, тогда как в старшей возрастной группе начинают преобладать вирусные гепатиты, преимущественно гепатит С (HCV-инфекция) и гепатит В + D (39 и 30% соответственно); на долю гепатита В и гепатита G приходится соответственно 22 и 9% больных [1].

HCV-инфекция у детей сопровождается, как правило, слабой или умеренной активностью воспаления и редко приводит к развитию выраженного фиброза и цирроза печени [2–6]. Однако по данным Henderson W. A. et al., до 57% детей с ХГС имеют фиброз разной степени выраженности [7]. В работе Badizadegan K. et al. 22% детей имели фиброз с нарушением архитектоники ткани печени и 8% больных — ЦП, однако критерием включения были дети, страдающие ХГС с повышенными трансаминазами [8]. Развитие цирроза печени в исходе ХГС в детском возрасте, по данным разных авторов, составляет от 0–4% [2–6, 9] до 8–10% [8, 10].

Отечественными и зарубежными авторами по-разному оценивается процесс фиброобразования печени у детей. Некоторые считают, что стадия фиброза увеличивается с возрастом [2, 11]. Другие отмечают отсутствие корреляции между длительностью заболевания и морфологическими изменениями в печени [5]. Также выносятся гипотеза, что выраженность фиброза и циррозирование печени связаны с длительностью инфекции, либо с высокой вирусной нагрузкой (ВН) в момент инфицирования [8].

Есть мнение, что более доброкачественное течение гепатита С у детей по сравнению со взрослыми связано с иммунными особенностями детского организма, которые с одной стороны препятствуют развитию тяжелых поражений печени (иммунотолерантная стадия), с другой — повышают частоту хронизации гепатита [12]. Однако у части детей, по неясным причинам, возможно развитие более агрессивной иммунной атаки на инфицированные вирусом гепатоситы, что приводит к фиброзированию ткани печени [13].

Некоторыми авторами в качестве фактора, ускоряющего фиброзирование печени у детей с вирусными гепатитами, рассматривается наличие сочетанной инфекции (HBV + HCV, и, особенно, HBV + HCV + HDV-инфекции), внутривенной наркомании, присоединение аутоиммунного компонента [14], а также наличие гемохроматоза [8], ожирения [15], онкологической патологии и др.

Связь между уровнем АЛТ, вирусной нагрузкой и степенью поражения печеночной ткани признается не всеми исследователями [14]. Ускоренное фиброзирование печени связывают обычно с 1-м генотипом вируса, но последние публикации свидетельствуют, что быстрое развитие

фиброза характерно и для 3-го генотипа вируса [16]. Работ, достоверно свидетельствующих об ассоциации определенного генотипа вируса с процессом более быстрого фиброирования у инфицированных детей, нет. Тем не менее, в большинстве работ, посвященных ЦП HCV-этиологии, обнаруживался 1-й генотип. Возможно, это связано с его преобладанием в Европе и Северной Америке. В последние годы доля 1-го генотипа снизилась, а генотипа 3-го повысилась как в Европе, так и в России, особенно заметно у детей и молодых людей [17]. Связь развития ЦП с путями инфицирования достоверно не подтверждается, тем не менее, в большинстве исследований ЦП развивался при частых переливаниях крови. Однако, по данным Bortolotti F. et al., у 5 из 6 детей с декомпенсированным ЦП был выявлен 1а субтип вируса и установлен перинатальный путь передачи инфекции [18].

Предполагается влияние на процесс фиброирования и цирроирования печени иммуногенетических особенностей организма больного, но исследования в этой области у детей крайне малочисленны.

Суммируя данные литературы, можно заключить, что сведения, касающиеся особенностей фиброирования и цирроирования печени в детском возрасте, крайне малочисленны или же имеют ряд недостатков: малочисленные группы, разные критерии включения пациентов с ХГС (сопутствующая патология, повышение трансаминаз, коинфекция), оценка только декомпенсированных стадий ЦП, что затрудняет интерпретацию и сравнение данных между собой.

Целью исследования было изучение факторов, способствующих развитию ЦП при ХГС и особенностей течения данной патологии у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 20 детей с ХГС и ЦП и 93 ребенка с ХГС без ЦП с длительностью течения инфекции более 5 лет, обследованных с 1998 г. по 2007 г., а также 28 детей с ХГС, обследованных в 2013 г.

Больные наблюдались на базе Российской детской клинической больницы (РДКБ) и ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского г. Москвы.

Обследование больных включало клиническое наблюдение, общий и биохимический анализы крови, серологические обследования, обнаружение РНК HCV и генотипирование методом ПЦР, ультразвуковое (УЗ) исследование органов брюшной полости, дуплексное сканирование (ДС) сосудов печени и портальной системы, морфологическое исследование образцов ткани печени, полученных путем пункционной (ПБП) или интраоперационной биопсии, а также других методов в зависимости от характера имеющейся патологии.

Статистическая обработка результатов проведенных исследований осуществлялась с расчетом среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего арифметического (m). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критерию Стьюдента и критерию χ^2 . Для статистической обработки полученных результатов ис-

пользовались программа Microsoft Office Excel 2007 и пакет статистического анализа STATISTICA 6.0.

Результаты и их обсуждение

Среди 20 детей с ХГС, ЦП у 15 имела место HCV-моноинфекция, у 4 HCV+HBV и у 1 — HCV + HBV + HDV-микст-инфекция. Мальчиков и девочек было поровну. Эти результаты имеют отличие от взрослой популяции, где среди больных ХГС с ЦП преобладают мужчины, что связывают с влиянием негативных внешних факторов, таких как курение, алкоголь и др., а также ингибирующим влиянием на процесс фиброгенеза женских половых гормонов. Среди детей с ХГС без ЦП было 65 мальчиков и 28 девочек.

У 41 пациента без ЦП был определен субтип вируса гепатита С: 70,7% — 1b; 17,1% — 3a; 9,8% — 1a; 2,4% — 2a. У больных с ЦП генотип был определен у 10 обследованных: 1b — 80%; 1a — 20%. Выявленные различия не достоверны ($p > 0,05$), т. е., зависимости формирования ЦП от субтипа HCV в исследовании не установлено.

Длительность течения HCV-инфекции у детей с ХГС без ЦП и с ЦП составила в среднем $9,8 \pm 0,6$ и $5,9 \pm 2,5$ лет соответственно; в том числе у 6 их 13 детей ЦП был диагностирован в течение 5 лет от момента инфицирования (у 2 — в течение 1 года). Инфицирование у детей из обеих групп чаще всего происходило в возрасте до 3 лет.

Диагноз HCV-ЦП у 5 больных был установлен в возрасте от 3 до 5 лет, у 2 — в возрасте от 5 до 7 лет, у 13 — в возрасте старше 7 лет. Источниками инфицирования детей, как в той, так и в другой группе были парентеральные манипуляции или же установлены не были.

Предшествующие и сопутствующие заболевания (гемобласты, солидные опухоли, пороки развития сердечно-сосудистой системы, хроническая почечная и бронхолегочная патология и т. п.) регистрировались у 50% больных с HCV-ЦП и 68 (73,1%) из 93 детей с ХГС из группы сравнения, т. е. достоверно чаще у пациентов без признаков ЦП ($p < 0,05$).

Для выявления особенностей течения ЦП HCV-этиологии оценивались клинико-биохимические проявления заболевания. В группе больных ХГС без ЦП у 38 (40,9%) из 93 человек заболевание диагностировалось при случайном обследовании (обнаруживались anti-HCV и/или гипертрансаминаземия), тогда как среди больных HCV-ЦП клинические симптомы заболевания отмечались у всех детей. У 40% детей с HCV-ЦП (8 из 20) первыми клиническими симптомами заболевания были иктеричность кожи и видимых слизистых, тогда как в группе пациентов с ХГС без ЦП данный симптом регистрировался только у 4,3% больных (4 пациента из 93). В группе детей с ХГС без ЦП наиболее распространенным (у 65,6% больных) и часто единственным симптомом заболевания была гепатомегалия, которая также фиксировалась и у большинства 90% (18 из 20) пациентов с HCV-ЦП. На момент постановки диагноза HCV-ЦП спленомегалия отмечалась у 80% (16 из 20 детей) с ЦП и только у 8,6% больных ХГС. Геморрагический синдром наблюдался у 35% (7 из 20 детей) с HCV-ЦП и только у 3,2% больных ХГС. Расширение венозной сети на животе (у 5) и асцит (у 2) наблюдались только у пациентов с ЦП (все выявленные различия статистически достоверны, $p < 0,05$). Редкими у детей с ХГС были симптомы интоксикации и внепеченочные знаки, тогда как эти симптомы выявлялись более чем у половины

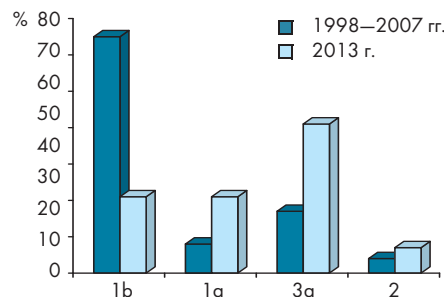


Рисунок 1. Частота выявления генотипов HCV в 1997–2007 гг. и 2013 г.

больных HCV-ЦП. Следует подчеркнуть, что у 28 (30,1%) из 93 детей с ХГС в отличие от HCV-ЦП никаких клинических симптомов не отмечалось.

У детей с HCV-ЦП на момент постановки диагноза биохимическая активность у 18 из 20 в той или иной степени была повышенной (у 3 — минимальная, у 10 — низкая, у 3 — умеренная, у 2 — выраженная) и только у 2 отсутствовала. В то время как в группе детей с ХГС без ЦП, наоборот, у 36 (38,7%) пациентов биохимическая активность отсутствовала, у 45 (48,4%) больных была минимальной, у 10 (10,8%) — низкой и только у 2 (2,2%) — умеренной. Выраженной активности не было ни у одного пациента (различия статистически достоверны, $p < 0,05$). Биохимическая ремиссия была зафиксирована только у 2 детей с HCV-ЦП (у одного с сохраняющейся гистологической активностью). В то же время биохимическая ремиссия имела место у 38,7% пациентов с ХГС без ЦП. Вирусологическая ремиссия при HCV-ЦП не отмечалась, в то время как при ХГС была констатирована у 17 (18,9%) из 90 больных, у которых проводилось определение РНК HCV (различия статистически достоверны, $p < 0,05$). Кроме того, при HCV-ЦП отмечались гипопротромбинемия, гипергаммаглобулинемия, гипотромбоцитемия; соотношение АсАТ/АлАТ превышало единицу. При ХГС указанные показатели соответствовали норме.

Наиболее часто выявлявшимся УЗ-симптомом при HCV-ЦП на момент постановки диагноза было увеличение размеров селезенки — у 84,2%, тогда как в группе больных ХГС селезенка была увеличена только у 10,8% детей. Следующим по частоте симптомом, встречающимся при HCV-ЦП, была неоднородность паренхимы печени (у 78,9%), а при ХГС указанный признак был отмечен только у 10,8% детей. Эхогенность ткани печени была выраженной у 52,6% больных HCV-ЦП и у 47,4% — умеренной, в то время как при ХГС эхогенность ткани печени у большинства детей была повышена слабо или была нормальная; выраженного повышения эхогенности в этой группе пациентов не было ни у одного ребенка. Внутривенная портальная гипертензия по данным ДС регистрировалась только у пациентов с ЦП.

Биопсия печени проводилась у 18 из 20 больных HCV-ЦП и у 13 — с ХГС без ЦП. Характерными признаками ЦП явились разрастание соединительной ткани с образованием соединительнотканых септ в 100% и образование ложных долек в 83% случаев. При ХГС без ЦП разрастание соединительной ткани в пределах портальных трактов или проникновение отдельных коллагеновых волокон в паренхиму имело место лишь у 30,7% обследованных больных (различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

Среди 20 детей с HCV-ЦП у 16 заболевание протекало в компенсированной форме, без возникновения осложнений. У 4 больных из 20 отмечался декомпенсированный ЦП с возникновением осложнений: асцита (у 4), геморрагического синдрома с желудочно-пищеводными кровотечениями (у 2) или кровотечениями из мест инъекций (у 1), энцефалопатии (у 1). Летальный исход вследствие развившейся печеночно-клеточной недостаточности констатирован в ходе динамического наблюдения у 2 больных.

В 2013 году с учетом возможных изменений частоты циркуляции различных генотипов HCV в детском возрасте, а также модификации в последнее время эпидемиологической картины HCV-инфекции (возрастание роли перинатального пути инфицирования на фоне общего снижения заболеваемости) нами было дополнительно обследовано 28 детей с ХГС. Гендерное соотношение было близким: мальчиков — 15, девочек — 13. ЦП не был выявлен ни у одного ребенка.

Субтип вируса был определен у 21 пациента: в 42,8% случаев — 3a; в 23,8% — 1b; в 23,8% — 1a; в 9,5% — 2. Сравнение частоты выявления субтипов HCV, определявшихся у детей в 1997–2007 гг. и 2013 г., показано на рисунке 1, на котором видно, что на сегодняшний день отмечается рост частоты выявления генотипов HCV 3a и 1a, при одновременном снижении частоты регистрации генотипа 1b.

HCV-инфекция у наблюдавшихся 28 пациентов была преимущественно связана с перинатальной передачей вируса (у 21 из 28 (75%) детей). Парентеральные манипуляции и переливание компонентов крови выявлены у 2 детей (7,14%); у 5 больных (17%) путь инфицирования остался неустановленным. Клинико-биохимические показатели были сопоставимы с таковыми у ранее обследованных детей с ХГС без ЦП; преимущественно (в 60,7% случаев) выявлялась минимальная активность сывороточных трансаминаз.

Заключение

Таким образом, при ХГС у детей патогенетически выявляется прямая зависимость между выраженностью цирротических изменений печени с одной стороны, и степенью активности цитолитических ферментов. Влияния таких факторов макро- и микроорганизма, как возраст и способ инфицирования, наличие сопутствующих заболеваний, генотип возбудителя, длительность течения инфекции на формирование ЦП не установлено.

ЦП формировался в ранние сроки от момента инфицирования детей HCV-вирусом. Помимо этого, показано, что течение ЦП с момента дебюта заболевания имеет свои особенности и в отличие от ХГС характеризуется сохраняющейся в динамике репликацией возбудителя и активностью патологического процесса. Дебют ЦП всегда имел клиническую манифестацию, в отличие от ХГС без ЦП, когда в 30,1% случаев никаких клинических симптомов выявлено не было.

Проведенные исследования показали, что компенсированный ЦП не имеет специфических симптомов, отличающих его от ХГС без признаков ЦП, однако частота регистрации некоторых показателей имеет статистически достоверные различия. Таковыми являются клинические симптомы: иктеричность кожи и склер, спленомегалия, геморрагический синдром, внепеченочные знаки. Из лабораторных показателей при ЦП достоверно чаще регистрировались гипергаммаглобулинемия, гипопротромбинемия, гипотромбоцитемия;

соотношение АсАТ/АлАТ превышало единицу. Наконец, при УЗИ у больных достоверно чаще отмечались неоднородность и значительное повышение эхогенности печени, спленомегалия и расширение вен портальной системы, и признаки внутривенной портальной гипертензии при дуплексном сканировании сосудов печени и портальной системы.

В последние годы произошло изменение структуры генотипов вируса: повысилась доля 3a и 1a субтипов. Кроме того, отмечается преимущественно вертикальная передача вируса от матери ребенку. Оценка влияния этих процессов, а также иммуногенетических особенностей макроорганизма и других факторов на фиброзирование и циррозирование печени у детей является предметом дальнейших научных исследований.

Литература:

1. Этиологическая структура циррозов печени у детей / С.Б. Чуелов и др. // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7. — № 1. — С. 14–18.
2. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? / M. Guido et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — V. 98. — P. 660–663.
3. Hepatitis C virus infection acquired in childhood / C. Camarero et al. // Eur J Pediatr. — 2008. — 167 (2). — P. 219–224.
4. Chronic hepatitis C in Israeli children / E. Broide et al. // Fetal Pediatr Pathol. — 2004. — 23 (4). — P. 231–239.
5. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience / R. Iorio et al. // Clin Infect Dis. — 2005. — 41. — P. 1431–1437.
6. Chronic hepatitis C in children: review of natural history at a National Centre / M. Abdel-Hady et al. // M J. Viral Hepat. — 2011. — 18 (10). — P. 535–540.
7. Symptomatic and Pathophysiologic Predictors of Hepatitis C Virus Progression in Pediatric Patients / W. A. Henderson, R. Shankar, J. J. Feld, C. M. Hadigan // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2009. — V 28 (№ 8). — P. 723–725.
8. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection / K. Badizadegan et al. // Hepatology. — 1998. — 28 (5). — P. 1416–1423.
9. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan / M. Kage et al. // Hepatology. — 1997. — 26 (3). — P. 771–775.
10. Течение гепатита С у детей / О.В. Молочкова, Т.В. Чередниченко, М.О. Гаспарян, Г.В. Чаплыгина // Детские инфекции. — 2002. — Т. 4. — № 1. — С. 21–23.
11. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children / P. Jara et al. // Clinical Infectious Diseases. — V. 36. — Issue 3. — 2003. — P. 275–280.
12. R. Moreno-Otero. Liver histology damage in children with chronic hepatitis C / R. Moreno-Otero, M. Trapero, P. Jara // Pediatr Infect Dis J. — 2010. — 29 (2). — P. 189–90.
13. M.M. Jonas. Children with hepatitis C // Hepatology. — 2002. — 36 (5 Suppl 1) : S. 173–178.
14. П.Н. Филимонов. Патоморфология хронических сочетанных вирусных гепатитов у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Новосибирск, 2005.
15. Influence of body mass index on outcome of pediatric chronic hepatitis C virus infection / A. Delgado-Borrego et al. // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2010. — 51. — P. 191–197.
16. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression: a systematic review and meta-analysis / A. Probst et al. // J. Viral Hepat. — 2011. — 18 (11). — P. 745–759.
17. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе / Е.И. Самохвалов и др. // Вопр. вирусологии. — 2013. — Т. 58. — № 1. — С. 36–39.
18. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease / F. Bortolotti et al. // Gastroenterology. — 2008. — 134 (7). — P. 1900–1907.

Клинико-морфологические особенности при хроническом гепатите С у детей раннего возраста

М. М. Котович¹, Ф. К. МАНЕРОВ¹, Н. А. КАРНАУХОВА²

ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ¹,
ГБУЗ РХ Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской²

На основании наблюдения за 37 детьми раннего возраста представлена клиническая и морфологическая картина хронического вирусного гепатита С в зависимости от пути инфицирования: перинатальный — 24 ребенка (1 группа) и не перинатальный — 13 пациентов (2 группа). В 1 группе у части детей отмечалось нарушение физического развития и синдром мальабсорбции. Биохимическая активность была преимущественно минимальная у детей 1 группы и низкая у пациентов 2 группы. Гистологические изменения в ткани печени были выявлены у всех детей раннего возраста с ХГС. Воспалительная активность в ткани печени оказалась более выраженной у детей 2 группы, а степень фиброза — в 1 группе больных. При перинатальной инфекции выявлена прямая корреляционная связь между повышением АЛТ и АСТ и наличием фиброза в ткани печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, дети раннего возраста, клинические и морфологические изменения

Features of Clinical Course and Morphological Changes of Chronic Hepatitis C in Infants

М. М. Kotovich¹, F. K. Manerov¹, N. A. Karnauhova²

Novokuznetsk State Medical Institute¹, Republican Clinical Hospital named after G.Ya. Remishevskya²

The authors have observed 37 young children with chronic viral hepatitis C of different route: perinatal — 24 children (group 1) and not perinatal — 13 patients (group 2). The clinical picture and morphological pattern of the infection depending on the route of the infection have been presented. In case of perinatal infection, some children showed physical developmental disabilities and malabsorption syndrome. The biochemical activity was predominantly minimal in group 1 and low in group 2. Histological changes in liver tissue were revealed in all the young children with chronic hepatitis C. However, the inflammatory activity in the liver tissue is more prominent in children of the group 2, and the degree of fibrosis is more prominent in children from group 1. Only in case of perinatal infection the direct correlation between elevated levels of ALT and AST and the presence of fibrosis in the liver tissue has been revealed.

Key words: chronic hepatitis C, infants, clinical and morphological changes

Контактная информация: Котович Марина Михайловна — д.м.н., проф. каф. педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей»; 654005, Новокузнецк, ул. Строителей, 5; (3843) 73-46-91, kotovichmm@yandex.ru

УДК 616.36-022:578.891

Хроническая инфекция вируса гепатита С (ВГС) у детей интенсивно изучается ввиду возможности неблагоприятных последствий, возникающих уже в молодом возрасте [1–4]. В то же время исследованию клинической симптоматики и особенно гистологических изменений в ткани печени у детей раннего возраста посвящены лишь единичные работы [3, 5]. В первые годы жизни значение в исходе болезней печени, помимо вирусных гепатитов В и С, имеют инфекции, формирующие TORCH-синдром, врожденные anomalies обмена веществ и пороки развития желчевыводящих путей. Вышеуказанное отражает особенности хронических болезней печени у детей раннего возраста, которые необходимо учитывать, формируя диагноз и назначая лечение. Современный эпидемиологический процесс инфекции гепатита С у детей в России, как и во всем мире, характеризуется значительным числом «новых» случаев в результате перинатального инфицирования, за счет роста инфицированности женщин детородного возраста и возможности (4–10%) перинатальной передачи вируса от матери к ребенку [6–8]. У детей раннего возраста имеют место и другие пути инфицирования (гемотрансфузии, оперативные и парентеральные вмешательства), причем, как и в случае перинатальной инфекции, происходит формирование первично хронических процессов [2, 8–10]. На сегодняшний день не существует единого мнения по поводу проведения активной противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) у маленьких детей [7, 9, 11]. Одной из основных причин выжидательной тактики, наряду с возможностью спонтанной санации, является недостаточная изученность проблемы. В то же время в единичных проспективных исследованиях указана высокая возможность ранних печеночных осложнений при инфицировании ВГС в первые годы

жизни, что, вероятно обусловлено более высокой скоростью формирования фиброза у маленьких детей [3, 4, 12].

Цель настоящей работы — изучить и представить сравнительную клиническую и лабораторную симптоматику, гистологические данные ХГС у детей раннего возраста в зависимости от пути инфицирования (перинатальный — не перинатальный).

Материалы и методы исследования

Сбор информации осуществлялся в соматических стационарах г. Новокузнецка и Абакана, куда направлялись больные с ХГС от участковых педиатров, инфекционистов и гастроэнтерологов. Дети направлялись по выявленному факту материнской инфекции без учета жалоб и клинико-лабораторных проявлений, при выявлении гепатомегалии и/или спленомегалии, повышении аминотрансфераз при неизвестном анамнезе матери; случайно выявляемые пациенты, имеющие другие причины для обследования в педиатрическом стационаре или поликлинике. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденная инфекция ВГС у ребенка и мамы (наличие анти-ВГС, РНК ВГС и одинакового генотипа у ребенка и матери) в случае перинатального инфицирования; подтвержденная инфекция ВГС у ребенка (парентеральный анамнез, выявление анти-ВГС, РНК ВГС на протяжении 6 месяцев); АЛТ/АСТ \geq нормальным значениям; возможность наблюдения за детьми не менее 6 месяцев; наличие информированного согласия родителей на проведение инвазивных процедур.

Критериями исключения являлись: микст-инфекция другими гепатотропными вирусами; наличие TORCH-синдрома, ВИЧ-инфекции у ребенка, выявленные пороки развития желчевыводящих путей и врожденные нарушения метаболизма.

Таблица 1. Клинические проявления ХГС у детей раннего возраста

Клинические признаки	Количество больных				p*
	1 группа (n = 24)		2 группа (n = 13)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Низкое физическое развитие	8	33	—	—	0,01
Астенический синдром	—	—	3	23,1	0,01
Гепатомегалия	14	58,3	5	38,5	0,248
Спленомегалия	7	29,2	4	30,8	0,918
Синдром нарушенного всасывания	4	16,7	1	7,7	0,445
Внепеченочные знаки	—	—	—	—	

* p — различие между группой 1 и 2, U-критерий Манна-Уитни

Таблица 2. Воспалительная активность в ткани печени у детей раннего возраста с ХГС

ИГА (по Knodell), баллы	1 группа (n = 24) ПБП = 24		2 группа (n = 13) ПБП = 12		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Минимальная 1—3	3	12,5	—	—	0,2
Слабовыраженная 4—8	16	66,6	2	16,6	0,07
Умеренная 9—12	4	16,6	10	83,3	0,0001
Тяжелая 13—18	1	4,1	—	—	0,473

* p — различие между группой 1 и 2, U-критерий Манна-Уитни

Таблица 3. Степень фиброза у детей раннего возраста с ХГС

Стадия фиброза (METAVIR)	1 группа (n = 24) ПБП = 24		2 группа (n = 13) ПБП = 12		p*
F0 — отсутствие фиброза	1	4,1%	—	—	0,473
F1 — легкая степень	8	33,3%	7	58,3%	0,151
F2 — умеренно выраженный	11	45,8%	3	25%	0,226
F3 — тяжелый	4	16,6%	2	16,6%	1,0
F4 — цирроз	—	—	—	—	—

* p — различие между группой 1 и 2, U-критерий Манна-Уитни

Диагноз перинатальной инфекции ВГС устанавливался при сохраняющихся более 18 месяцев от момента рождения антител к ВГС; положительных тестах РНК ВГС при повторных измерениях не менее двух раз; совпадении генотипов ВГС у мамы и ребенка.

За период с 2005 по 2011 гг. под нашим наблюдением находилось 37 детей раннего возраста, которые были разделены на 2 группы в зависимости от пути инфицирования (перинатальный и не перинатальный). В 1 группу включено 24 ребенка раннего возраста с ХГС, инфицированных перинатальным путем, во 2 группу — 13 детей раннего возраста с ХГС, инфицированных не перинатальным путем. Возраст детей в 1 группе составил 18,5 (13,5; 30,0) месяцев, во 2 группе 21,0 (11,0; 29,0) месяц. В 1 группе мальчиков 13 (54,2%), девочек 11 (45,8%), во 2 группе мальчиков 7 (53,8%), девочек 6 (46,2%).

Для диагностики ХГС проводился сбор эпидемиологического анамнеза; стандартное клиническое, лабораторное и ультразвуковое обследование [2]. Физическое развитие оценивали при помощи перцентильных ростовых кривых (Eli Lilly Company, 1991), величины ниже 25 центиля расценивали как низкие. По показаниям проводились специальные биохимические исследования для исключения болезни обмена (уровень церулоплазмина и меди, галактозы,

альфа-1-антитрипсина), определялся уровень альфа-фетопротейна. Определение маркеров гепатитов А, В, С, Дельта, скрининг на внутриутробные инфекции проводилось всем больным при постановке диагноза и в динамике методом иммуноферментного анализа. Применялись, в основном, отечественные тест-системы: «Диагностические препараты» (Нижний Новгород), «Вектор» (Новосибирск). Всем детям была проведена реакция качественного определения РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, количественное определение вирусной РНК проведено у части пациентов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекции в режиме «реального времени». Для уточнения стадии поражения и активности печеночного процесса, прогноза заболевания проводились пункционные биопсии печени (ПБП) с последующим гистологическим исследованием. Информированное согласие родителей или опекуна ребенка получено во всех случаях, в письменном виде перед проведением манипуляции. Процедура ПБП проводилась в специальном кабинете многопрофильного детского стационара, в структуре которого есть детское хирургическое отделение и отделение гравитационной хирургии крови. Пункция печени проводилась одноразовыми иглами фирмы «Braun» с диаметром просвета 1,2—1,4 мм. Индекс гистологической активности определяли с помощью баль-

Таблица 4. Гистологические изменения в ткани печени у детей раннего возраста при ХГС

Морфологический показатель	1 группа (n = 24)		2 группа (n = 13)		P
	Me	C ₂₅ —C ₇₅	Me	C ₂₅ —C ₇₅	
ИГА	6,5	4,0—8,0	9,0	9,0—10,5	0,006
Индекс фиброза	2,0	1,0—2,0	1,0	1,0—2,0	0,481

Таблица 5. Корреляции между клиническими и морфологическими показателями ХГС у детей раннего возраста

	Показатели	N	Spearman — R	*p-level
I группа	АЛТ & ИГА	24	0,69	< 0,001
	ИнФ & ИГА	24	0,41	0,045
II группа	АЛТ & ИГА	12	-0,27	0,391
	ИнФ & ИГА	12	0,14	0,671

* p — непараметрический корреляционный анализ Спирмена

ной системы (полуколичественный, или ранговый метод) предложенный R. G. Knodell (1981 год). Для оценки степени фиброза использовали шкалу METAVIR. Всего проведено 36 ПБП с последующим гистологическим исследованием, всем детям 1 группы и у 12 детей 2 группы. Осложнений при проведении ПБП не было.

Результаты и их обсуждение

При анализе эпидемиологических данных детей 1 группы у всех матерей были выявлены серологические маркеры ВГС. У детей 2 группы выявлено, что у 38,5% (5 детей) имелись указания на оперативные вмешательства и гемотрансфузии, в основном, в неонатальном периоде; у 46,2% (6 детей) проведение гемотрансфузий и у 15,3% (2 ребенка) парентеральные вмешательства. При обследовании матерей инфекции ВГС выявлено не было. Отсутствие выраженных жалоб и клинических изменений, незначительное повышение АЛТ, является уже известной особенностью ХГС у взрослых и детей. Так как наблюдения за детьми раннего возраста не многочисленны, мы попытались выяснить может ли какой либо клинический, лабораторный симптом стать причиной для обращения к врачу и дальнейшего наблюдения и обследования.

Жалобы среди детей с перинатальным инфицированием отсутствовали, периодическое беспокойство и боли в животе отмечались у 3 (23%) детей другой группы. Клиническая картина ХГС у детей раннего возраста (табл. 1) так же, как и в других возрастных группах, малосимптомна. Тем не менее, имеют место некоторые особенности, ранее не представленные исследователями в других возрастных группах. С учетом раннего возраста пациентов оценка физического развития имеет особое значение. У 8 (33%) детей с перинатальной инфекцией было выявлено низкое физическое развитие ($p = 0,01$). В то же время у 4-х (16,7%) этой группы был синдром нарушенного всасывания (СНВ). Мы не исключаем причастность СНВ к низкому физическому развитию у детей раннего возраста с перинатальной инфекцией ВГС. Среди детей с не перинатальной инфекцией не было отмечено низкого физического развития и СНВ был выявлен только у одного пациента. Доминирующими клиническими признаками в обеих исследуемых группах явились гепато- и спленомегалия. Гепатомегалия в 1 группе выявлена у 14 детей (58,3%), во 2 группе у 5 детей (38,5%). Спленомегалия выявлена у 7 детей (29,2%) в

1 группе и у 4 детей (30,8%) во 2 группе, что можно объяснить генерализованной реакцией ретикуло-эндотелиальной системы, характерной для детей раннего возраста. Синдром астенизации включал в себя жалобы на слабость, недомогание, вялость и отмечался у 3 (23,1%) детей 2-й группы ($p = 0,01$). Отсутствие внепеченочных проявлений у детей с ХГС вероятно связано с небольшой длительностью инфекции ВГС.

При проведении анализа клинической картины ХГС у детей раннего возраста выявлено, что у 9 детей (37,5%) в 1 группе, и у 8 (61,5%) во 2 группе клинических проявлений, характерных для заболевания печени, не было. Следовательно, поводом для обследования и исключения инфекции ВГС у детей раннего возраста может являться анамнез матери и/или инвазивные вмешательства.

Проведенные лабораторные исследования не выявили значимых изменений в обеих исследуемых группах детей: минимальное (до 1,5—2-х норм) повышение активности АЛТ и АСТ у детей с перинатальной инфекцией и несколько выше (2—2,5 нормы) — у детей, инфицированных не перинатально; нормальные показатели билирубина, белкового спектра и показателей гемостаза.

Вирусная нагрузка в группе детей с перинатальным инфицированием была преимущественно низкая (у 56,2%), генотип 3a выявлен у 68,7% детей. У пациентов раннего возраста с не перинатальной инфекцией вирусная нагрузка у 70% была умеренной и превалировал генотип 1b (у 60%).

Для уточнения степени активности и стадии патологического процесса были проведены гистологические исследования ткани печени.

Несмотря на преимущественно минимальную биохимическую активность процесса, гистологические изменения в ткани печени были выявлены у всех детей, включенных в исследование (табл. 2). У детей 1 группы воспалительная активность в ткани печени в большинстве случаев была слабовыраженная у 16 (66,6%) детей ($p = 0,07$), умеренная и минимальная — у 4 (16,6%) и у 3 (12,5%) больных соответственно, у 1 (4,1%) ребенка выявлена тяжелая степень активности. Во 2 группе воспалительная активность оказалась более выраженной, преимущественно умеренной ($p = 0,0001$) у 10 (83,3%) больных.

Оценка степени фиброза является определяющим прогностическим фактором течения заболевания (табл. 3). У детей с ХГС, инфицированных перинатальным путем, сте-

пень фиброза в большинстве случаев оценивалась как умеренно выраженная (у 11—45,8% детей). Легкая степень фиброза выявлена у 8 (33,3%), тяжелая — у 4 (16,6%) детей соответственно, и у одного ребенка фиброз не выявлен. У большинства детей раннего возраста, инфицированных не перинатальным путем, при гистологическом исследовании выявлена легкая степень фиброза — у 7 детей (58,3%). Умеренный и тяжелый фиброз был установлен в 25 и 16,6% случаев соответственно. Сравнение индекса гистологической активности и степени фиброза в исследуемых группах (табл. 4) показало, что воспалительная активность в ткани печени более выражена при не перинатальной инфекции, а степень фиброза — при перинатальном инфицировании.

С учетом раннего возраста и малого стажа болезни выявленные изменения заслуживают внимания.

Достаточное количество биопсийного материала позволило провести исследование взаимосвязи между активностью аминотрансфераз и морфологическими изменениями в ткани печени. Оказалось, что у детей 1 группы (табл. 5), найдена прямая корреляционная связь между уровнем АЛТ и индексом гистологической активности ($r = 0,69$, $p < 0,001$). Так же была установлена корреляционная связь между индексом фиброза и ИГА ($r = 0,41$, $p = 0,045$). У детей 2 группы взаимосвязей между уровнем трансаминаз и гистологическими изменениями в печени не выявлено. Результаты проведенного корреляционного анализа показали, что у детей с перинатальной инфекцией ВГС повышение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови отражает и гистологические изменения, поэтому нет необходимости в проведении ПБП. В то же время у детей, инфицированных не перинатальным путем, проведение гистологического исследования ткани печени целесообразно в индивидуальных случаях.

Представленная работа основана на небольшом количестве наблюдений за детьми раннего возраста. Тем не менее были отмечены некоторые отличия от общего представления проблемы ХГС у детей, требующие дальнейшего изучения. Это выявление нарушения физического развития и синдрома нарушенного всасывания у части детей с перинатальной инфекцией, возможно, взаимосвязанных, и в отсутствие других причин, вероятно, обусловленных ВГС. Увеличение печени и/или селезенки явилось наиболее значимым клиническим симптомом ХГС у детей раннего возраста. Причем, с учетом возрастной нормы, под гепатомегалией подразумевалось увеличение печени от 3 см и более ниже реберного края. Активность АЛТ преимущественно минимальная при перинатальной инфекции и низкая в группе детей, инфицированных не перинатально с одной стороны согласуется с общепринятыми описаниями ХГС, но в то же время у детей, включенных в исследование, практически не было нормальных уровней АЛТ. Отсутствие выраженной клинической и лабораторной симптоматики затрудняет и отдалает диагностический процесс. Проведение инвазивных диагностических процедур у детей раннего возраста связано с определенными проблемами (опыт оператора, согласия родителей, анестезиологические пособия). Целесообразность проведения пункционной биопсии печени в данной работе заключается в диагностических позициях и в отборе пациентов на раннее начало противовирусной терапии. Представленный в работе корреляционный анализ продемонстрировал, что у детей с перинатальной инфекцией при выявлении повышенного уровня АЛТ и АСТ нет необходимости в инвазивных вмешательствах. В нашем исследовании гистологические изменения в ткани печени выявлены у

всех детей с ХГС, несмотря на ранний возраст и малый стаж заболевания. Было продемонстрировано превалирование степени фиброза над воспалительными изменениями, что особенно представлено при перинатальном инфицировании и важно для динамического наблюдения. Считаем, что представленные данные позволяют в индивидуальном порядке обсуждать противовирусную терапию ХГС у маленьких детей. До настоящего времени не существует единого времени о начале проведения противовирусной терапии. В немногочисленных исследованиях показано, что действительно у части детей к 3—4 годам возможна спонтанная санация, но не исключаются рецидивы инфекции. Согласно существующим критериям, и сопоставляя данные настоящей работы, можно заключить, что дети раннего возраста имеют показания для проведения противовирусного лечения. Безусловно, это индивидуальное решение в каждом случае, для конкретных рекомендаций необходимы дальнейшие исследования.

Эпидемиологическая значимость проблемы перинатальной инфекции вируса гепатита С приобретает все большую актуальность для всех регионов мира, так как считается одним из самых важных путей распространения инфекции в последующих поколениях. Поэтому дальнейшее изучение проблемы ХГС у детей раннего возраста имеет важное медико-социальное значение.

Литература:

1. Каганов Б.С. Детская гепатология. — М., 2009. — 576 с.
2. Павлов Ч.С. Место биопсии печени и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста / Ч.С. Павлов, М.М. Котович // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85. — № 9. — С. 72—74.
3. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — 627 с.
4. Bortolotti F. Chronic hepatitis C in children: natural history and prognosis // *Recent Prog Med.* — 2009. — Feb. — V. 100. — P. 97—102.
5. Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни / Т.В. Чередниченко, И.А. Московская // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 11—13.
6. Рейзис А.Р. Современные проблемы вирусного гепатита С у детей и подростков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 5. — С. 23—26.
7. Palumbo E. Treatment for chronic hepatitis C in children: a review // *Am J. Ther.* — 2009. — Sep-Oct. — V. 16. — P. 446—450.
8. Study on mother-to-infant transmission of hepatitis C and other viruses: Summary of three years study / K. Shiraki et al. // The 2002—2004 General Report of the Research Committee for Prevention of Vertical Transmission Hepatitis C Virus. — Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokyo. — 2005. — P. 1—12.
9. Narkewicz M.R. The «C» of viral hepatitis in children / M.R. Narkewicz, R. Cabrera, R.P. González-Peralta // *Semin Liver Dis.* — 2007. — Aug. — V. 27. — P. 295—311.
10. Молочкова О.В. Течение и исходы гепатита С у детей / О.В. Молочкова, М.О. Гаспарян, Г.В. Чаплыгина // Педиатрия. — 2001. — Спецвыпуск. — С. 32—38.
11. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1365н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах средней степени тяжести».
12. Clinical, Spectrum and Histopathologic Features of Chronic Hepatitis C Infection in Children / P. Mohan et al. // *The J. of Pediatrics.* — 2007. — V. — 150 (Issue). — P. 168—174.

Оценка безопасности двух субъединичных противогриппозных вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом

М. Г. ГАЛИЦКАЯ, Е. Г. БОКУЧАВА

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

В статье анализируются предварительные результаты клинического исследования, в котором оценивали безопасность двух противогриппозных вакцин у детей с аллергопатологией. Сравнительный анализ показал, что иммунизация обеими препаратами одинаково безопасна как для здоровых детей, так и для детей с аллергическими болезнями. Не выявлено ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа. Местные и общие реакции, зарегистрированные у незначительного числа детей, относятся к нормальным поствакцинальным реакциям слабой степени выраженности.

Ключевые слова: противогриппозные вакцины, безопасность, вакцинопрофилактика гриппа

Safety assessment of two subunit influenza vaccines in children with a burdened allergoanamnez

M. G. Galitskaya, E. G. Bokuchava

Scientific Centre of Children's Health

The article describes and analyzes the preliminary results of a clinical study, which evaluated the safety of two vaccines in children with allergies. Comparative analysis showed that immunization with both drugs is equally safe for healthy children and for children with allergic diseases. No cases of exacerbation of chronic disease associated with influenza vaccination were registered. Local and general reactions recorded in a small number of children are normal vaccine reactions of low degree.

Key words: influenza vaccines, safety, influenza vacciny prevention

Контактная информация: Галицкая Марина Геннадьевна – к.м.н., зав. отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НЦЗД РАМН; Москва, Ломоносовский пр, 2., (499) 134-20-92, gal.marinag@mail.ru

УДК 616.921.5:615.03

Распространённость аллергических болезней среди детей в разных регионах России составляет 15–30% и продолжает увеличиваться: за период с 1998 по 2003 гг. абсолютное число детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 0 до 15 лет увеличилось более чем в 2,8 раза, а подростков (15–17 лет) — в 3,6 раза [1–3]. При этом, среди заболевших в большей степени растёт число детей раннего возраста. Наиболее распространёнными аллергическими болезнями у детей являются: бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит.

Широкая распространённость аллергопатологии у детей, постоянное увеличение числа больных в детской популяции привели к тому, что у педиатров постоянно возникает вопрос о необходимости вакцинации детей с аллергическими заболеваниями. Специалистами многих стран давно признано, что дети с аллергическими заболеваниями, особенно страдающие бронхиальной астмой, нуждаются в защите от острых респираторных инфекций, в т.ч. от гриппа. По рекомендации ВОЗ, все пациенты с бронхиальной астмой ежегодно должны быть вакцинированы против гриппа, независимо от формы и тяжести течения заболевания, проводимой лекарственной терапии, поскольку исследования не только подтверждают возможность, но и указывают на необходимость активной иммунизации детей с аллергопатологией [4–6]. У пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы профилактические прививки проводятся на фоне противорецидивного лечения.

В России в настоящее время отношение врачей к вакцинации детей с аллергопатологией изменилось в лучшую сторону. Однако, по-прежнему отсутствие информированности о качестве существующих современных гриппозных вакцин и отсутствие личного опыта практических врачей в подходах к проведению профилактических прививок при

различных формах и тяжести течения аллергозаболевания часто ставит врача перед трудной проблемой выбора стратегии ведения таких пациентов и в итоге — к отводу от вакцинации [7, 8]. В результате, на практике пациенты с аллергопатологией не вакцинируются, поскольку лечащие врачи традиционно относят такие состояния к противопоказаниям из-за опасений развития поствакцинальных реакций и осложнений. Хотя единственным противопоказанием для прививок против гриппа является наличие в анамнезе тяжёлых аллергических реакций на белок куриного яйца [9].

При этом аллергия как преморбидный фон у детей с острыми респираторными заболеваниями, особенно гриппом, нередко определяет особенности течения инфекционного заболевания: тяжёлое течение, обострение основного заболевания (например, бронхообструкции у детей с бронхиальной астмой во время течения гриппа), присоединение бактериальных осложнений.

Целью данного исследования являлась оценка безопасности полимер-субъединичной адъювантной и субъединичной вакцин против гриппа у детей с отягощенным аллергоанамнезом.

Материалы и методы исследования

Настоящее клиническое исследование проводится на базе двух отделений (отделение вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделение восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания) ФГБУ «НЦЗД» РАМН. В клиническое исследование после получения информированного согласия у родителей и детей (если дети старше 14 лет) было отобрано 124 ребенка в возрасте с 3 лет до 17 лет (включительно). Исследование охватывает два эпидемических сезона: 2011/2012 гг. и 2012/2013 гг.

Таблица 1. Критерии сходства и отличия вакцин

Инфлювак®	Гриппол плюс®
Сходство	
1. Тривалентные инактивированные субъединичные вакцины; содержат очищенные поверхностные антигены гемагглютинин (ГА) и нейраминидазу (НА); 2. Вирусные штаммы: А (H ₃ N ₂ , H ₁ N ₁) и В одного производителя: Abbott Biologicals B.V., Нидерланды; 3. Рекомендованы для вакцинации детей с 6 месяцев и взрослых; 4. Не содержат консерванта; 5. Вводятся в/м и п/к	
Различия	
1. По 15 мкг ГА каждого штамма 2. Не содержит адьювант	1. По 5 мкг ГА каждого штамма 2. Содержит водорастворимый иммуноадьювант Полиоксидоний (500 мкг)

Таблица 2. Степень выраженности местных реакций

Степень	Признаки	Объективные признаки (гиперемия, отек)	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции
Слабая		до 2 см в диаметре	незначительные	до 2 суток
Сильная		более 2 см в диаметре	значительные	более 2 суток

Таблица 3. Число местных реакций в группах «Гриппол плюс» и «Инфлювак»

Общее число детей	Группа Гриппол плюс (n=73), абс.		Группа Инфлювак (n=51), абс.	
	Общее число детей по группам	Общее число детей с местными реакциями: 12 (16,4% ± 4,4)	Общее число детей по группам	Общее число детей с местными реакциями: 11 (21,6% ± 5,8)
Здоровые	23	3 (13%±7,2)	16	3 (18,75%±10,1)
Бронхиальная астма	26	5 (19,2%±7,9)	26	5 (19%±7,8)
Атопический дерматит	24	4 (16%±7,6)	9	3 (33%±16,6)

Все дети были разделены на две группы: дети группы А были вакцинированы «Грипполом плюс®», дети группы В — «Инфлюваком®». Каждая группа состояла из двух подгрупп: I — дети страдающие аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический круглогодичный ринит, поллиноз, пищевая аллергия) и II — группа сравнения (практически здоровые дети).

Характеристика препаратов, используемых в исследовании:

— Отечественная гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол плюс®». Разработана и производится российской компанией ООО «НПО Петровакс Фарм». Вакцина включает высокоочищенные протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу), выделенные из актуальных штаммов вирусов гриппа типов А и В (соответственно сезону), выращенных на куриных эмбрионах, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом азоксимера бромидом (Полиоксидоний®). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа и 500 мкг Полиоксидония; вакцина не содержит консервантов.

— Инфлювак®, производства компании Abboot Biologicals B.V. (Нидерланды), представляет собой тривалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вируса гриппа (по 15 мкг гемаг-

глютинина и нейраминидазы каждого из трех вирусов гриппа А и В), выращенных на куриных эмбрионах.

Антигенный состав обеих вакцин идентичен между собой, но изменяется каждый год, в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ. Существует система международного наблюдения за антигенной изменчивостью вируса, позволяющая ежегодно определять, какие штаммы являются актуальными и должны войти в состав вакцины для иммунопрофилактики в предстоящем эпидемическом сезоне [10–11].

Основное отличие вакцины Гриппол плюс® от Инфлювака® и других инактивированных противогриппозных вакцин — наличие водорастворимого иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг ГА до 5 мкг (табл. 1). В составе вакцины иммуноадьювант Полиоксидоний с одной стороны обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной системы близкой к нативной форме вируса, с другой — стимулирует выработку эффективного специфического ответа. Дополнительно Полиоксидоний обладает и рядом других свойств.

Полиоксидоний® (азоксимера бромид) — высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Полиоксидоний представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазириума с молекулярной массой около 100 кД; по химическому строению близок к веществам природного происхождения. Обладает иммуномодулиру-

Таблица 4. Степень выраженности общих реакций

Степень \ Признаки	Температура тела	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,0 — 37,5 °С	незначительная	незначительные	в день вакцинации
Умеренная	37,6 — 38,5 °С	умеренная	умеренные	до 2 суток
Значительная	38,6 °С и выше	сильная	выраженные	более 2 суток

щим, дезинтоксикационным, антиоксидантным, противовирусным и мембранопротективным действием. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров а также стимуляция антителобразования. Усиливает взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами. Активирует лимфоидные клетки кишечника, усиливая продукцию секреторного IgA. Улучшает структуру иммунного ответа у пожилых и иммунокомпрометированных лиц, в том числе детей, людей с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитами различной этиологии.

Следует отметить, что Полиоксидоний является истинным иммуномодулятором, нормализуя измененные иммунные показатели: повышает заниженные и снижает повышенные параметры. Также Полиоксидоний обладает выраженной антиоксидантной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов, способствуя снижению побочных эффектов базовой терапии [12, 13].

Таким образом, вакцина с втрое сниженной антигенной нагрузкой и содержащая иммуномодулирующий компонент, специально показана для иммунизации часто болеющих детей с аллергическими болезнями.

При формировании групп привитых используется метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

Всем пациентам, обратившимся по поводу вакцинации, был проведен общий осмотр, подробный сбор анамнеза, при необходимости — аллергологическое обследование.

Одной из задач нашего исследования была оценка переносимости и реактогенности применяемых вакцин у детей с отягощенным аллергоанамнезом в сравнении с детьми без аллергопатологии, что осуществилось путем наблюдения за детьми и анализа опросников, которые заполняли родители после вакцинации. Оценивалось самочувствие ребенка, наличие местной или общей реакции на прививку, течение основного заболевания.

Для оценки иммуногенности вакцин у привитых проводился забор крови до вакцинации, через 1 месяц и через 6 месяцев после иммунизации. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови определяли в РТГА по общепринятой методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Антигенную активность вакцины оценивали по следующим показателям: уровень сероконверсий по сравнению с фоновой сывороткой (число лиц с 4-х кратным приростом титров антител).

Полученные данные подвергались статистической обработке. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0»

Результаты и их обсуждение

Исследование включало 124 ребенка, из них в группе Гриппол плюс — 73 ребенка, из которых 50 детей (68% от общего числа детей в группе Гриппол плюс) имели аллергическое заболевание: 26 детей (35%) — с диагнозом бронхиальная астма, 24 ребенка (33%) — с диагнозом атопический дерматит. Группа сравнения (здоровые) составила 23 ребенка (32% от числа детей в группе Гриппол плюс).

Группа Инфлювак включала 51 ребенка, из них — 35 (69%) — с аллергопатологией: 26 детей (51%) — с диагнозом бронхиальная астма, 9 детей (18%) — с диагнозом атопический дерматит. Группа сравнения составила 31% от общего числа детей в группе Инфлювак и состояла из 16 практически здоровых (рис. 1).

На основании полученных результатов наблюдения за общими и местными реакциями у привитых была дана оценка переносимости используемых вакцин.

Оценивались местные реакции: боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение и (или) отек. Считается, что на боль в месте инъекции могут жаловаться дети после 6 лет. Дети младше этого возраста могут испытывать беспокойство при движении, пальпации, что также расценивается как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в таблице 2.

В группе «Гриппол плюс» общее количество детей с местными реакциями среди здоровых детей составило 3 человека (13%), среди детей с диагнозом бронхиальной астмы 5 (19,2%), среди детей с диагнозом атопический дерматит 4 (16%). Общее количество детей с местными реакциями привитых в группе «Инфлювак» составило среди здоровых 3 человека (18,75%), среди детей с диагнозом бронхиальной астмы — 5 человек (19%), среди детей с диагнозом атопический дерматит — 3 человека (33%). Все реакции были слабыми и разрешались самостоятельно в течение 3-х дней, не требуя медикаментозного вмешательства (табл. 3).

Общие реакции на вакцинацию от гриппа обусловлены ответом организма на введение чужеродных антигенов и других компонентов вакцины. Наиболее часто регистрируемые общие реакции включали повышение температуры тела, головную боль, слабость и общее неудовлетворительное самочувствие. При наблюдении за привитыми детьми общие реакции на иммунизацию были разделены на 3 степени выраженности: легкая реакция, умеренная реакция, значительная реакция. При отсутствии жалоб со стороны пациентов и (или) их родителей и нормальной температуре тела, считалось, что реакции не было (отсутствие реакции). Оценка степени выраженности общей реакции на вакцинацию представлена в таблице 4.

Суммарное количество детей с общими реакциями среди привитых в вакциной «Гриппол плюс®» составило: 3 человека (13%) среди здоровых, 4 человека (15,4%) среди

Таблица 5. Число общих реакций в группах «Гриппол плюс» и «Инфлювак»

Общее число детей	Группа Гриппол плюс (n = 73), абс.		Группа Инфлювак (n = 51), абс.	
	Общее число детей по группам	Число детей с общими реакциями: 11 (15,1% ± 4,2)	Общее число детей по группам	Число детей с общими реакциями: 8 (15,7% ± 5,1)
Здоровые	23	3 (13% ± 7,2)	16	1 (6,25% ± 6,3)
Бронхиальная астма	26	4 (15,4% ± 7,2)	26	3 (12% ± 6,5)
Атопический дерматит	24	4 (16% ± 7,6)	9	4 (45% ± 17,6)

детей с диагнозом бронхиальной астмы, 4 человека (16%) среди детей с диагнозом атопический дерматит. Общее количество детей с общими реакциями в группе привитых вакциной «Инфлювак®» составило: 1 человек (6,25%) среди здоровых, 3 человека (12%) среди детей с диагнозом бронхиальной астмы, 4 человека (45%) среди детей с диагнозом атопический дерматит. В подавляющем большинстве случаев наблюдаемые общие реакции не вызвали нарушения самочувствия, длились в основном не более нескольких часов и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 5).

Из полученных данных видно, что в группе детей с атопическим дерматитом число как местных, так и общих реакций меньше в группе детей, получивших вакцину «Гриппол плюс®». В остальных группах переносимость вакцин схожа. Все реакции, зафиксированные после вакцинации, относились к слабым или умеренным, купировались самостоятельно родителями с применением антигистаминных и жаропонижающих средств и не требовали медицинской помощи.

Кроме того, родители, чьи дети имели то или иное аллергическое заболевание, заполняли специальную форму, оценивающую течение основного заболевания в поствакцинальный период и в течение года после вакцинации. Анализируя данные формы, можно утверждать, что ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа, зафиксировано не было.

Выводы

1. При анализе безопасности полимер-субъединичной адьювантной вакцины «Гриппол плюс®» и субъединичной вакцины «Инфлювак®» было отмечено, что оба препарата хорошо переносятся детьми. Местные и общие реакции зарегистрированы у незначительного числа детей и относятся к поствакцинальным нормальным реакциям слабой степени выраженности.

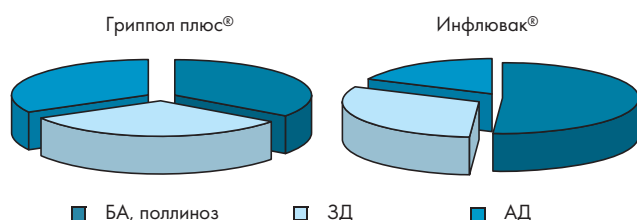


Рисунок 1. Распределение детей в группах Гриппол плюс и Инфлювак (ЗД — группа здоровых детей, БА — группа детей с бронхиальной астмой, АД — группа детей с атопическим дерматитом)

2. Вакцинация обоими препаратами одинаково безопасна как для здоровых детей, так и для детей с аллергическими болезнями. Не выявлено ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа.

3. При этом можно говорить о тенденции к лучшей переносимости вакцины Гриппол плюс®, особенно у детей с аллергопатологией. Преимущество вакцины связано со сниженной в три раза антигенной нагрузкой, наличия в составе иммуоадьюванта и отсутствии консерванта. Данный комплекс свойств вакцины Гриппол плюс® характеризует ее как слабореактогенный и высокобезопасный препарат и позволяет рекомендовать ее для вакцинации детей, в том числе с аллергопатологией.

Литература:

- Л.С. Намазова-Баранова Аллергология у детей: от теории — к практике. Современная педиатрия: от теории — к практике. — Москва: Союз педиатров России, 2010—2011. — С. 166—175.
- Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. — Москва, 2006. — С. 32—300.
- Булгакова В.А. Клинико-иммунологические взаимосвязи персистирующей вирусной инфекции и атопической бронхиальной астмы у детей // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, №4. — С. 9—13.
- Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. — М., 2002 : 9—20, 26—27, 38—44.
- Онищенко Г.Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития // Российские медицинские вести МЗ РФ. — 2008: 4.
- ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер // Weekly Epidemiological Record. — 2000; 75: 281—288.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — М., 1997.
- Научно-практическая программа «Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение, профилактика». — М., 2003.
- Gustafsson D., Sjoberg O. // Allergy. — 2000. — 50: 240—245; Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2004. — 169: 488—493.
- Маянский А.Н. Вирус гриппа А: строение, экология, патология // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 6. — С. 6—17.
- European Scientific Working group on Influenzae. URL: <http://www.eswi.org/influenzae-facts/introduction>.
- Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей: Мат. 4-го Конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии иммунофармакологии», 29-31 мая 2001 г. — Москва: ВИНТИ, 2001. — С. 307.
- Караулова А.В. Полиоксидоний в клинической практике. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 136 с.

Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии у детей с хроническими соматическими заболеваниями

С. А. Соколов, О. В. Шамшева

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

У 62 из 67 часто болеющих детей с хронической соматической патологией на фоне курсового приема препарата Рибомунил изучен субпопуляционный состав лимфоцитов, уровень концентрации 10 цитокинов в сыворотке крови. Установлена тенденция к снижению цитокинов при сохранении баланса Th1/Th2 клеток, что свидетельствует о благотворном влиянии препарата Рибомунил на иммунную систему и гомеостаз организма. Клиническая эффективность Рибомунила проявляется снижением числа острых респираторных заболеваний и, как следствие, обострений хронических соматических заболеваний.

Ключевые слова: дети с хронической соматической патологией, иммунокоррекция, Рибомунил

Pathogenetic substantiation of immunotherapy in children with chronic physical illnesses

S. A. Sokolov, O. V. Shamsheva

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

Subpopulation of lymphocytes and the concentration level of 10 cytokines in serum were studied in 62 of 67 sickly children with chronic somatic diseases on the background of medical course the drug Ribomunyl. The tendency to reduction of cytokines, while maintaining balance of Th1/Th2 cells has been determined. It indicates beneficial effects of the drug Ribomunyl on the immune system, and homeostasis. Clinical efficacy of Ribomunyl is evident in the reduced number of acute respiratory diseases and, as a consequence, fewer exacerbations of chronic somatic diseases.

Key words: children with chronic somatic diseases, immunotherapy, Ribomunyl

Контактная информация: Соколов Сергей Александрович — аспирант каф. инфекционных болезней №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; Sokolov.serg@mail.ru

УДК 615.37

Высокая частота заболеваемости детей острыми респираторными инфекционными заболеваниями остается серьезной проблемой педиатрии, сохраняющей свою актуальность по сегодняшний день. Дети с хронической соматической патологией составляют группу особого риска по развитию острых инфекционных заболеваний, в том числе респираторного тракта, поскольку у них практически всегда происходит обострение основного заболевания [1]. В настоящее время доказано, что наличие хронического соматического заболевания, которое еще недавно служило противопоказанием, является решающим аргументом в пользу обязательного проведения вакцинации. Не является исключением и прививка против гриппа, безопасность и высокая профилактическая эффективность которой была доказана многими исследователями, в том числе и у лиц с нарушенным состоянием здоровья [2–5].

В основе патогенеза частых респираторных инфекций лежит нарушение иммунной реактивности организма с угнетением местного иммунитета (дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета), являющегося основой противоинфекционного иммунитета [6].

Ранее нами было показано, что у детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ, 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 часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями [7].

Гипотеза о наличии Th1/Th2-баланса основывается на различном цитокиновом спектре, продуцируемом данными

субтипами Т-хелперных клеток. Большое количество проведенных исследований указывает на то, что Th1-клетки в основном специализируются на продукции интерферон-гамма (IFN- γ), ИЛ-2 и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), а Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [8]. Th1-клетки потенцируют развитие клеточного иммунного ответа, направленного против внутриклеточных патогенов (вирусов и т.д.), онкогеннотрансформированных клеток, посредством индукции цитотоксических реакций, а также стимулируют продукцию IgM и IgG антител В-лимфоцитами. Th2-клетки потенцируют развитие гуморального иммунного ответа против внеклеточных патогенов (в т.ч. бактерий) и многоклеточных паразитов [9].

Воспалительный процесс в верхних дыхательных путях начинается с разрушения эпителия инфекционными агентами. На стадии клинических проявлений острого респираторного заболевания процесс не ограничивается только эпителием, а приобретает системный характер, затрагивающий весь организм, в формировании и регуляции которого принимает участие цитокиновая сеть. В основе развития данной ситуации лежит либо высокая вирулентность возбудителя, либо недостаточность иммунитета. Иммунокоррекция, направленная на разрешение воспаления, должна приводить к восстановлению целостности слизистой ткани. Эти взаимоотношения между клетками иммунной системы, фибробластами и эпителиальными клетками, осуществляемые посредством цитокиновой сети, лежат в основе участия иммунитета в поддержании гомеостаза организма, в том числе и Th1/Th2-баланса [10].

Таким действием обладает комбинированный иммунокорректирующий препарат бактериального происхождения

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей с различной соматической патологией до и после рибомунилотерапии (n = 67)

Клетки	Основная группа (n = 37) до лечения p < 0,05	Основная группа (n = 37) 7 день лечения	Основная группа (n = 37) 60 день лечения	Группа сравнения (n = 30) p < 0,05	Норма
CD 3+ % Т-лимфоциты	67,81 ± 0,77	67,32 ± 1,03	70,18 ± 0,92	71,08 ± 1,57	60–80
CD 4+ % Т-хелперы	40,42 ± 1,20	42,97 ± 1,13	47,29 ± 0,96	35,56 ± 1,21	30–60
CD 8+ % Т-супрессоры	23,95 ± 0,80	23,78 ± 0,66	23,02 ± 0,52	33,85 ± 1,77	15–40
CD4+/CD8+ Соотношение	1,75 ± 0,06	1,84	2,09 ± 0,06	1,16 ± 0,09	1–2,8
CD19,CD 20 % В-лимфоциты	16,87 ± 0,91	20,48 ± 1,02	16,86 ± 0,6	11,57 ± 1,02	7,1–21
CD16 % NK-киллеры	12,79 ± 0,61	11,4 ± 50,39	12,27 ± 0,32	11,33 ± 1,48	10,1–30

Рибомунил (Ribomunyl®), Pierre Fabre Medicament Production (Франция). Оральный прием данного препарата вызывает появление коммитированных клонов В-лимфоцитов, продуцирующих специфические защитные антитела, вызывающие стойкий местный иммунитет к возбудителям острых респираторных инфекций [11].

В качестве адьюванта в Рибомуниле используются протеклины клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*. Данные полисахаридные комплексы обладают выраженной неспецифической иммуностимулирующей активностью, сопровождающейся активацией фагоцитирующих и антигенпрезентирующих клеток, NK-клеток и индукцией синтеза цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-6, ИЛ-1, IFN-γ, TNF-α) [11, 12].

Учитывая вышеизложенное, следующим этапом нашей работы стало изучение показателей иммунного статуса и цитокинового профиля у ЧБД с различными хроническими соматическими заболеваниями до и после проведения иммунокорректирующей терапии. Препаратом выбора стал Рибомунил, обладающий действием как на местный

иммунитет, так и влияющий на активность Th1-клеток. Применение такого препарата не только позволит справиться с местным воспалением, но и поддержит баланс Th1/Th2-клеток.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 67 часто болеющих детей (6 и более эпизодов ОРЗ в год) с различными хроническими 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%).

В основную группу вошли 37 часто болеющих детей с патологией со стороны различных органов и систем, в группу сравнения вошли 30 часто болеющих детей с различной патологией ЦНС. Дети из основной группы получали препарат Рибомунил в дозе 750 мг перорально курсом 5 месяцев по схеме: 1 пакетик утром натощак, в первые 3 недели лечения ежедневно в первые 4 дня каждой неде-

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) у детей с различной соматической патологией (n = 62)

	Цитокины	Основная группа (n = 32)			Дети из группы сравнения до лечения (n = 30)	Здоровые взрослые (n = 39)*
		До начала лечения	7 день препарата	60 день препарата		
Th 1	IL-2	3,29 ± 0,72	2,57 ± 0,33	2,21 ± 0,21	5,52 ± 1,42	1,4 ± 0,2
	IFN-γ	13,98 ± 4,4	11,05 ± 1,72	8,88 ± 0,32	1,18 ± 0,75	23,7 ± 4,6
	TNF-α	1,86 ± 0,13	1,7 ± 0,04	1,62 ± 0,05	3,39 ± 0,93	18,0 ± 2,4
Th 2	IL-4	3,31 ± 0,69	2,57 ± 0,22	2,4 ± 0,19	3,16 ± 1,23	1,3 ± 0,1
	IL-5	1,11 ± 0,07	0,98 ± 0,03	1,0 ± 0,06	2,22 ± 0,97	1,4 ± 0,1
	IL-10	2,46 ± 1,72	1,61 ± 1,01	1,62 ± 1,28	2,57 ± 0,29	1,3 ± 0,1
Провоспалительные	TNF-α	1,86 ± 0,13	1,7 ± 0,04	1,62 ± 0,05	3,39 ± 0,93	18,0 ± 2,4
	IL-1β	0,76 ± 0,1	0,65 ± 0,05	0,57 ± 0,035	2,04 ± 0,49	20,3 ± 2,5
	IL-12p70	10,98 ± 2,79	8,18 ± 1,12	3,07 ± 0,62	3,07 ± 0,62	6,3 ± 1,0
	IL-8	2,82 ± 0,22	2,33 ± 0,13	2,15 ± 0,1	6,03 ± 1,17	1,9 ± 0,2
Противовоспалительные	IL-6	2,93 ± 1,25	2,06 ± 0,48	1,5 ± 0,12	0,68 ± 0,12	3,3 ± 0,6
	IL-10	2,46 ± 1,72	1,61 ± 1,01	1,62 ± 1,28	2,57 ± 0,29	1,3 ± 0,1
	IL-4	3,31 ± 0,69	2,57 ± 0,22	2,4 ± 0,19	3,16 ± 1,23	1,3 ± 0,1
	IL-5	1,11 ± 0,07	0,98 ± 0,03	1,0 ± 0,06	2,22 ± 0,97	1,4 ± 0,1

* — по данным журнала «Цитокины и Воспаление», 2005, Т. 4, № 2, с. 25

ли; в последующие 4 месяца — в первые 4 дня каждого месяца. Детям группы сравнения иммуномодулирующая терапия не назначалась.

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

До начала вакцинации и приема препарата Рибомунил, а также на 7 и 60 дни от начала иммуномодулирующей терапии у всех детей проводилось исследование клеточного иммунитета — субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии с моноклональными антителами.

У 62 из 67 детей в сыворотке крови исследовался уровень 10 цитокинов до вакцинации и начала приема иммуномодулятора, а также у 32 из 37 детей, составивших основную группу наблюдения, после курса приема препарата Рибомунил на 7 и 60 дни от начала иммуномодулирующей терапии. 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.

Результаты и их обсуждение

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.

Дети из основной группы наиболее часто страдали атопическим дерматитом (43,2%), бронхиальной астмой (2,94%). Также часто регистрировалась бронхолегочная патология, в том числе обструктивные бронхиты (13,51%), обструктивные ларинготрахеиты (62,16%), повторные бронхиты (32,43%). Патология ЦНС определялась у 9 человек, в том числе гипертензионно-гидроцефальный синдром (16,21%), эпилепсия (2,94%) и синдром малых мозговых дисфункций (5,40%).

В группе сравнения 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.

Атопический дерматит диагностировался в 60% случаев, бронхиальная астма — в 20%, аллергический ринит — в 10% случаев. 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.

Показатели клеточного звена иммунитета (субпопуляционного состава лимфоцитов) до начала вакцинации против гриппа и курса иммуномодулирующей терапии и после представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, до начала рибомунилотерапии все показатели находились на нижней границе нормы. Особенно явно эта тенденция просматривалась у CD16 и в соотношении CD4/CD8.

Мы провели также исследование уровня 10 цитокинов в сыворотке крови у всех детей до вакцинации против гриппа и начала иммуномодулирующей терапии, а также у 32 детей — на 7 и 60 дни проведения рибомунилотерапии.

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).

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 2.

Как видно из таблицы 2, до начала рибомунилотерапии имело место повышение уровня ИЛ-2, ИЛ-4. Сниженный уровень ИФН- γ на фоне повышенного ИЛ-4 свидетельствует о преобладании Th2 иммунного ответа у детей с хроническими соматическими заболеваниями. Наши данные не противоречат результатам исследований Заплатникова А.Л., Илларионовой и др. [11, 13]. Кроме того, у часто болеющих детей с различной соматической патологией до начала рибомунилотерапии отмечалось снижение провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , запускающего реакции воспалительно-регуляторного каскада, что можно объяснить наличием длительного хронического воспалительного процесса, в конечном итоге истощающего местный и системный иммунитет. С другой стороны поддержание постоянного баланса Th1/Th2, в условиях хронического воспаления требует высокой концентрации цитокина IL-12p70, который является важнейшим регулятором дифференцировки «наивных» Th-0 в Th-1. Значимое повышение IL-8 как самого раннего провоспалительного цитокина и хемокина, выделяемого, в том числе, клетками мукозального иммунитета, так же объясняется наличием хронического местного воспаления. IL-8 продуцируется тканевыми макрофагами и стимулирует дегрануляцию лейкоцитов, способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления [14].

На 7 день приема препарата Рибомунил отмечалось снижение уровня интерлейкинов, подобная тенденция сохранялась и к 60-му дню приема препарата.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о сохранении баланса Th1/Th2-клеток у детей с хроническими соматическими заболеваниями с частыми интеркуррентными заболеваниями, поддерживаемый в условиях хронического воспаления цитокинами IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-10. У этих детей имеет место преобладание Th2 иммунного ответа, о чем свидетельствует сниженный уровень ИФН- γ на фоне повышенного ИЛ-4. Курсовой прием препарата Рибомунил приводит к поддержанию баланса Th1/Th2 и его сохранению на протяжении лечения на фоне снижения уровня цитокинов.

Тенденция к снижению цитокинов при сохранении баланса Th1/Th2 клеток говорит о благотворном влиянии препарата Рибомунил на иммунную систему и гомеостаз организма. Клиническая его эффективность проявляется снижением числа острых респираторных заболеваний и, как следствие, обострений хронических соматических заболеваний. Патогенетическое действие препарата Рибомунил заключается, с одной стороны, в стимуляции специфич-

ческих и неспецифических факторов иммунитета, а с другой — в индукции снижения про- и противовоспалительных цитокинов, что в итоге приводит к разрешению местного воспаления и восстановлению местного иммунитета.

Литература:

1. Романцов М.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей педиатров, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов. — СПб., 2006. — 96 с.
2. Шамшева О.В. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Москва, 2001.
3. Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России / О.В. Шамшева // Детские инфекции. — 2011. — Т.10, №1. — С. 25—32.
4. Клиническая характеристика дифтерийного вакцинального процесса у детей с хроническими заболеваниями / С.М. Харит и др. // Детский доктор. — 2001. — № 3. — С. 11—14.
5. Результаты многоцентрового исследования по оценке реактогенности вакцины Инфлювак в условиях массовой иммунизации против гриппа / Г.А. Ельшина и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2002. — № 3—4. — С. 51—55.
6. Вирусные и бактериальные инфекции у детей. Современная фармакотерапия / Под ред. М.Г. Романцова. — «Просвещение-Юг», Краснодар, 2013.
7. Соколов С.А. Показатели иммунного статуса, цитокинового профиля у часто болеющих детей и оптимизация подходов к профилактике ОРЗ / С.А. Соколов, О.В. Шамшева // Детские инфекции. — 2013. — Т. 12, №3. — С. 9—15.
8. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2004. — V. 113. — P. 395—400.
9. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 2002. — С. 301—303.
10. Изменения гуморальных и секреторных факторов защиты при иммунотерапии часто и длительно болеющих детей / В сборнике: Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под редакцией А.В. Караулова. — Москва, 2002. — С. 167—169.
11. Заплатников А.Л. Рибомунил: механизмы действия и клинико-иммунологическая эффективность. — Москва, 2002. — С. 21—34.
12. Коровина Н.А. Патогенетические основы применения и эффективность Рибомунила у детей / Н.А.Коровина, А.Л.Заплатников // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. — Т. 1, №2. — С. 19—24.
13. Илларионова Т.Ю. Сравнительная оценка методов профилактики повторных респираторных инфекций у детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2013.
14. Г.Н. Дранник. Клиническая иммунология и аллергология. — Москва, 2002. — С. 48—81.

Оптимизация этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей

С. П. КОКОРЕВА, А. В. ТРУШКИНА, О. А. РАЗУВАЕВ

ГБОУ ВПО Воронежская медицинская государственная академия имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, ОДКБ № 2

Изучена этиология и особенности клинических проявлений ОРВИ у детей в различные эпидемические сезоны. Показано, что в этиологической структуре ОРВИ с клиникой гриппоподобного синдрома (ГППС) в эпидемический сезон гриппа лидирует грипп (91,2%), при отсутствии в клинической картине ГППС в этот сезон преобладают ОРВИ другой этиологии (64,7%). В другие эпидемические сезоны вероятность гриппа при наличии ГППС 23,1%. Предложен дифференцированный подход к выбору противовирусных препаратов с учетом наличия клиники гриппоподобного синдрома, эпидемического сезона, возраста пациентов. Изучена эффективность препарата Анаферон детский в лечении детей с ОРВИ.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, Анаферон детский, эффективность

Optimizing of etiotropic therapy of acute respiratory viral infections in children

S. P. Kokoreva, A. V. Trushkina, O. A. Razuvaev

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Regional Children's Clinical Hospital №2

The etiology and clinical manifestations of SARS in children in different epidemic seasons are studied. It is shown that influenza takes a leading role (91,2%) in the etiological structure of SARS with flu-like syndrome in the epidemic season. In the absence of clinical flu-like syndrome SARS of other etiologies (64,7%) predominate. In other epidemic influenza seasons probability of the presence of flu-like syndrome is 23,1%. the authors suggest differentiated approach to the choice of antiviral drugs. Presence of flu-like syndrome, epidemic season, age of the patient should be considered. Efficacy of Anaferon drug for children is studied.

Key words: acute respiratory infections, children, Anaferon for children, efficiency

Контактная информация: Кокорева Светлана Петровна — д.м.н., доц., зав. каф. детских инфекционных болезней ВГМА; 394026, Воронеж, ул. 45-й Стрелковой дивизии, д. 64; (4732) 55-64-60

УДК 616.921.5

Проблема лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей является одной из актуальных проблем педиатрии. В Российской Федерации в структуре детской инфекционной патологии на острые респираторные инфекции приходится до 90% заболеваний [1]. Это сезонные болезни, приводящие к развитию вспышек и эпидемий, что связано с высокой контагиозностью возбудителей и воздушно-капельным путем передачи. Чаще всего эпидемии простудных заболеваний возникают в

больших городах индустриально развитых стран, это объясняется большой плотностью населения, высоким количеством контактов между людьми, неполноценным и несбалансированным питанием и плохой экологией [2]. Ежегодная смертность от ОРВИ в мире, по данным ВОЗ, составляет почти 4,5 млн человек. По данным нашего стационара, за последние 5 лет число госпитализированных детей с диагнозом ОРВИ выросло на 30%, что связано не столько с ростом заболеваемости респираторными инфек-

циями, сколько с возросшей настороженностью врачей к данной группе инфекций после пандемии гриппа 2009 года.

Широкая распространенность ОРВИ, высокая частота развития осложнений и экономические затраты общества диктуют необходимость своевременной профилактики и квалифицированного лечения этой патологии.

В практической медицине наиболее часто в качестве препаратов этиотропной направленности при ОРВИ применяют противогриппозные препараты с прямым противовирусным действием (ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир, занамивир; блокаторы йонных каналов вирусных белков — ремантадин, альгирем), противогриппозные препараты с расширенным спектром противовирусной активности (арбидол, приводящий к конформационным изменениям гемагглютинаина вируса гриппа и обладающий иммуномодулирующим эффектом), препараты с широким спектром противовирусной активности (интерфероны и индукторы интерферонов — защищающие неинфицированные клетки от проникновения вирусов и обладающие выраженным иммуномодулирующим действием), а также иммуномодуляторы других групп, препараты с антиоксидантной активностью и гомеопатические средства.

Цель исследования — анализ особенностей этиологии и клинических проявлений ОРВИ у детей и оптимизация подхода к стартовой этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 584 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из них 132 ребенка с установленной этиологией ОРВИ, госпитализированные в ОДКБ № 2 города Воронежа в разные эпидемические сезоны с 2007 по 2013 год (2007—2008 гг., 2009—2010 гг., 2010—2011 гг., 2013 г. — октябрь). Индикация вирусов проводилась в назальных смывах методом флюоресцирующих антител, смывах из ротоглотки методом ПЦР в реальном времени и определением нарастания титра антител в сыворотке крови. Все дети проходили комплексное обследование с включением общеклинических и дополнительных методов исследования по показаниям. Статистическая обработка полученных данных с помощью лицензионных программных средств Microsoft Excel и Microsoft Word.

Результаты и их обсуждение

Среди детей, госпитализированных в инфекционный стационар в 2007—2008 годах, в структуре острых респираторных заболеваний лидирующую позицию занимал грипп (40,4%), при этом на долю гриппа А (H1N1) приходилось 25,1% от всех лабораторно подтвержденных ОРВИ, грипп В составлял 15,3%. На втором месте по частоте диагностики была аденовирусная инфекция — 33,1%, реже диагностировался парагрипп — 24,2% (парагрипп I типа — 4,8%, 2 типа — 7,2%, преобладал 3 тип — 12,2%), респираторно-синцициальная инфекция (РС-инфекция) — 2,3%.

В период пандемии гриппа АН1N1sw2009 появление нового вируса со сменой привычного для гриппа эпидемического сезона в регионе (с января-марта на август-ноябрь) и изменение эпидемической ситуации привело к значительному изменению соотношения выделенных возбудителей в сторону пандемического гриппа.

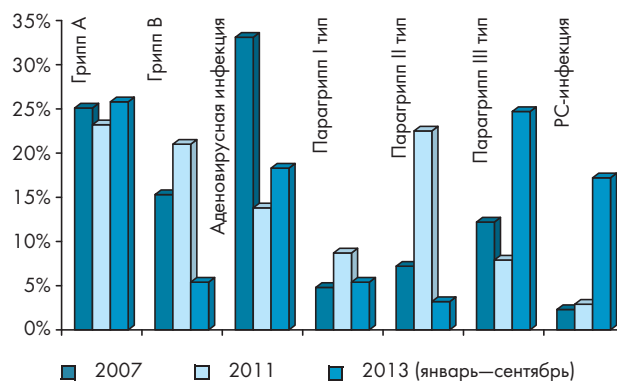


Рисунок 1. Структура ОРВИ в разные эпидемические сезоны

В 2011 году анализ этиологической структуры респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей показал, что уровень поступления детей с гриппом остался примерно на показателях до пандемического периода (44,2%), но в структуре гриппа преобладал вирус АН1N1sw2009 — 65,6% (АН1N1 — 25%, АН3N2 — 9,4%), выросла доля гриппа В — 21,0% и парагриппа — 39,2%. При парагриппе наибольшее значение приобрели вирусы 2 типа — 22,5% (1 тип — 8,7%, 3 тип — 8%). Доля РС-инфекции оставалась прежней — 2,9%. Среди госпитализированных детей на долю аденовирусной инфекции приходилось только 13,7%, хотя в структуре вирусных инфекций в регионе в этот эпидемический сезон аденовирусная инфекция составляла до 49,5% всех уточненных диагнозов ОРВИ. Это можно объяснить нетяжелым течением аденовирусной инфекции в 2011 году в регионе и основная масса пациентов лечилась амбулаторно.

В эпидемический сезон 2013 года (на начало октября) мы отметили рост парагриппа 3 типа и РС-инфекции, доля гриппа В уменьшилась в 3,9 раза (рис. 1).

Сезонное распределение ОРВИ в регионе представлено на рисунке 2. В эпидемический сезон гриппа до 8,8% ОРВИ у госпитализированных детей приходится на негриппозные вирусные инфекции, что необходимо учитывать при назначении этиотропной терапии.

Независимо от года наблюдения грипп чаще регистрировался у детей дошкольного и школьного возраста, имеющих большое количество контактов при посещении детских организованных коллективов. Дети первого года жизни в структуре госпитализированных пациентов с гриппом составляли только 8,2—10,3% в разные годы наблюдения, пациенты до 3 лет — 31—54,9%. Однако, именно у детей раннего возраста наблюдалось наиболее тяжелое течение гриппа с высоким процентом осложнений и неблагоприятных исходов (в группе детей до 3 лет пневмония имела место у 52,4%, у пациентов старше 7 лет — 24%).

С парагриппом чаще госпитализировались дети до 7 лет. С аденовирусной инфекцией в стационар поступают дети всех возрастов примерно одинаково, но в эпидсезон 2011 года дети старше 7 лет при аденовирусной инфекции в 2 раза чаще, чем в других возрастных группах лечились амбулаторно, что было связано с особенностями клинического течения инфекции в этот эпидемический сезон. РС-инфекция

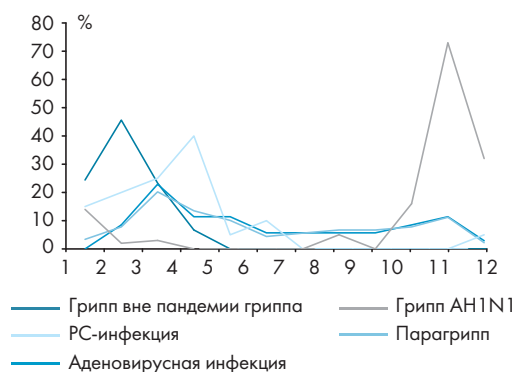


Рисунок 2. Сезонность выявления респираторных вирусов у детей, госпитализированных с клиникой ОРВИ

регистровалась у детей всех возрастов, но в 62,6–75% в разные годы наблюдений это были дети до 3-х лет.

Очевидно, что роль различных возбудителей в регионе зависит от многих факторов, таких как особенности возбудителя, сезон, экологическая ситуация, погодные условия, возраст пациентов, проводимые профилактические мероприятия в регионе и др.. Выбор препаратов этиотропной направленности, особенно с узко направленным спектром действия (противогриппозные препараты), сложен без быстрого лабораторного подтверждения заболевания, что не всегда возможно в условиях практической работы, особенно на амбулаторном этапе. Для оптимизации выбора стартового препарата с учетом клинических проявлений ОРВИ мы провели анализ их течения.

Среди 132 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с уточненной этиологией ОРВИ (грипп диагностирован у 62,1% детей, аденовирусная инфекция у 12,9%, энтеровирусная инфекция у 9,1%, парагрипп у 10,6%, РС-инфекция у 5,3%) были выделены пациенты, у которых в дебюте ОРВИ имел место гриппоподобный синдром (ГППС): острое начало заболевания, преобладание токсических проявлений над катаральными в первые дни болезни, наличие трахеита или ларинготрахеита (рис. 3, 4).

При гриппе ГППС в первые сутки болезни имел место у 81,7% детей, чаще у детей старше 7 лет (44,7%) (до года — 6%, 1–3 года — 28,4%, 3–7 лет — 20,9%). Все эти дети поступали в эпидемический сезон гриппа. У 15,9% детей с гриппом заболевание протекало с субфебрильной температурой, а у 1,2% — афебрильно, что затрудняло клиническую диагностику гриппа. Выраженность катарального синдрома в виде кашля отмечалась у 88%, гиперемии зева у 97%, заложенности носа у 43,3%.

При аденовирусной инфекции у 23,5% имел место ГППС, чаще в возрасте до 3 лет — 50%. Интересно отметить, что гриппоподобный дебют аденовирусной инфекции регистрировался нами у детей только в период эпидемического повышения заболеваемости гриппом в регионе, что не исключает вероятности *mixt*-инфекции. В подавляющем большинстве наблюдений (76,5%), аденовирусная инфекция имела постепенное начало с выраженным катаральным синдромом. Ринофарингоконъюнктивальная лихорадка, позволяющая еще до лабораторного подтверждения диагностировать аденовирусную инфекцию, регистрировалась у 53,8% детей.

Парагрипп с наличием ГППС отмечался в 35,7%, причем большинство детей были в возрасте от 3 до 7 лет (40%). При РС-инфекции мы не наблюдали ГППС.

Наиболее часто ГППС при ОРВИ негриппозной этиологии регистрировался у детей при энтеровирусной инфекции, протекающей с преимущественным поражением респираторного тракта. У 58,3% детей с энтеровирусной инфекцией отмечалось внезапное начало заболевания, гипертермия со скудными катаральными проявлениями, кашель в первые сутки болезни имел место в 28,5% наблюдений. Среди детей с энтеровирусной инфекцией преобладали пациенты старше 7 лет, заболевания регистрировались в летние месяцы (июль, август), когда случаев гриппа в регионе не было зарегистрировано.

Таким образом, в эпидемический сезон гриппа в регионе при наличии у ребенка ГППС с высокой долей вероятности можно говорить о гриппе, так как доля других возбудителей мала, что является показанием к назначению эффективных препаратов с прямой противогриппозной активностью [4–6] с учетом возрастных ограничений.

Однако отсутствие клиники ГППС в этот период не исключает возможности течения гриппа у пациента с последующим вероятным тяжелым течением заболевания. Очевидно, при отсутствии ГППС в период повышения заболеваемости гриппом, наиболее целесообразно использовать противогриппозные препараты с расширенным спектром действия [7, 8, 10, 11].

В другие эпидемические сезоны вероятность гриппа, даже при наличии у ребенка ГППС, значительно ниже (23,1%) и использование препаратов с узким спектром противогриппозной активности нецелесообразно. Предпочтительнее отдать препаратам расширенного спектра с учетом возраста пациента [7–9]. Наибольшие сложности в выборе терапии возникают при лечении детей до года при гриппе и до 3 лет при ОРВИ другой этиологии из-за возрастных ограничений большинства используемых препаратов, поэтому мы проанализировали эффективность препарата, который не имеет возрастных ограничений, обладает широким спектром активности в отношении вирусных агентов и показан к применению в широком возрастном коридоре (начиная с возраста 1 месяц и старше) за счет иммунотропного действия — Анаферон детский (производитель — НПФ «Материя Медика Холдинг», г. Москва, регистрационный номер Р N000372/01 от 09.02.2012). Важной особенностью Анаферона детского является его избирательное влияние на продукцию интерферонов альфа и гамма (ИФН- α и ИФН- γ). Действуя непосредственно на индуцированную продукцию ИФН, Анаферон детский, в отличие от классических индукторов ИФН, влияющих и на спонтанную и на индуцированную продукцию ИФН, работает более физиологично. Это позволяет сохранить функциональные резервы ИФН-продуцирующих клеток. Кроме того, это свойство имеет большое практическое значение для его профилактического применения, так как даже при длительном применении Анаферона, его назначение не влечет риск развития истощения иммунной системы и стадии так называемой гипореактивности. Отдельно нужно отметить влияние Анаферона детского на рецепцию к ИФН- γ : повышая количество рецепторов, способных связывать ИФН- γ , Анаферон детский позволяет максимально полно проявить противовирусное действие без избыточной

стимуляции иммунной системы. Влияние ИФН-γ на возможность переключения иммунных реакций с Т-хелперного ответа второго типа (Th2) на Т-хелперный ответ первого типа (Th1) позволяет повысить контроль инфекционно-аллергического воспалительного процесса в респираторной системе, что очень важно для детей младшего возраста. В настоящее время экспертами высказываются мнение, что у детей с атопией, у которых генетически обусловлено преобладание Th2-варианта иммунного ответа, перспективно применение препаратов, активизирующих ИФН-γ.

В нашем исследовании под наблюдением находилось 108 детей в возрасте от 4 месяцев до 15 лет, обратившихся за помощью в инфекционный стационар в период с января по декабрь 2007—2008 гг. с клиникой ОРВИ. По возрасту преобладали дети до 3 лет — 49%, мальчики составили 63,9%, девочки — 36,1%. У 94,4% госпитализированных больных заболевание начиналось остро с лихорадки и интоксикации, у 5,5% в дебюте заболевания превалировал катаральный синдром (кашель, насморк, заложенность носа). Преобладали формы заболевания с высокими цифрами гипертермии: фебрильная лихорадка — у 50,9%, пиретическая — у 24,1%, субфебрильная — у 18,5% заболевших. При этом чаще заболевание протекало с умеренной интоксикацией (84,3%), выраженные токсические проявления наблюдались в 3,7% случаев, а у 12% интоксикация была незначительной. Практически у всех больных заболевание сопровождалось гиперемией зева (93,5%) и кашлем (94,4%), насморк регистрировался у 62% больных, стеноз гортани у 51%, ГППС встречался у 30,6% детей. Осложнения развились у 23,1% пациентов, бронхиты составили 76% (19), отиты — 20% (5), у 1 ребенка имел место тонзиллит.

Методом случайной выборки были сформированы две группы. Сравнимые группы были репрезентативны по полу, возрасту и тяжести заболевания. Группы не имели значимых различий по выраженности клинических симптомов ОРВИ. Все дети госпитализировались в стационар на 1—2 сутки от начала заболевания. В первую группу были включены 59 пациентов, которым наряду с традиционной терапией с первых дней заболевания был назначен Анаферон детский. Группой сравнения служили 49 детей, находившиеся только на традиционной симптоматической терапии ОРВИ. Традиционная терапия ОРВИ включала использование симптоматических средств, а при наличии бактериальных осложнений — антибиотиков. Анаферон детский назначался по следующей лечебной схеме: первые 5 приемов — по 1 табл. каждые 30 минут, затем в течение первых суток — еще три приема через равные промежутки времени — всего 8 приемов за первые сутки терапии, со вторых суток и далее — по 1 таблетке 3 раза в день. Минимальная продолжительность лечебного курса составила 5 дней и зависела от течения и тяжести заболевания. Распределение по полу и возрасту в группах было равномерным. Пациенты включались в исследование в острый период заболевания при наличии яркой клинической симптоматики ОРВИ. Эффективность лечения оценивалась клинически — по длительности основных проявлений заболевания (средняя продолжительность симптоматики в группах) и развитию осложнений.

В группе пациентов с ОРВИ, получавших Анаферон детский, у 86,4% детей лихорадка купировалась до 5-го

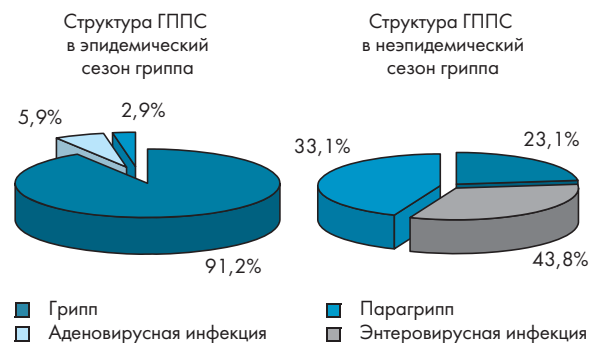


Рисунок 3. Этиологическая структура ОРВИ с ГППС в зависимости от эпидемического сезона гриппа в регионе

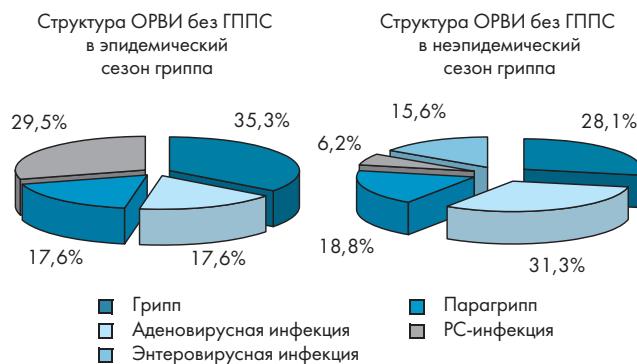


Рисунок 4. Этиологическая структура ОРВИ без ГППС в зависимости от эпидемического сезона гриппа в регионе

дня терапии (средняя продолжительность лихорадки в этой группе составила $3,68 \pm 0,24$). Уже через сутки от начала лечения нормализация температуры отмечалась у 23,2%, у 8,5% детей температура снизилась на 5 день лечения. У 5,1% пациентов этой группы температура сохранялась до 6-х суток, но у половины из них не повышалась выше субфебрильных цифр. В контрольной группе, получавшей только симптоматическую терапию, фебрильная лихорадка до 5 дня сохранялась у 46,9% детей, у 37,8% она нормализовалась в течение 5 дней, у 10,9% — на 6-й день болезни, у 2 детей субфебрилитет оставался до 7-х суток заболевания. Средняя продолжительность лихорадки составила $5,82 \pm 0,51$ дня ($p < 0,01$). Продолжительность катаральных явлений достоверно короче была в основной группе в сравнении с контрольной ($6,68 \pm 0,21$ дня против $7,75 \pm 0,25$ дня соответственно) ($p < 0,01$). Восстановление носового дыхания при лечении Анафероном детским происходило на $5,21 \pm 0,23$ день, а в контрольной группе на $5,97 \pm 0,28$ ($p < 0,05$). Достоверных отличий по длительности сохранения кашля получено не было. По частоте и характеру осложнений различия не достигли уровня достоверности, однако у больных, получавших Анаферон детский, при развитии бронхита имелась тенденция к более быстрому исчезновению аускультативных изменений в легких по сравнению аналогичными пациентами в контрольной группе ($5,41 \pm 0,51$ дня против $6,57 \pm 0,78$ соответственно). Использование в составе комплексной терапии Анаферона детского позволило сократить продолжительность курса антибиотиков в среднем с $6,3 \pm 0,32$ дня до

5,3 ± 0,21 (p < 0,05), длительность пребывания в стационаре до 9,13 ± 0,31 дня против 10,3 ± 0,48 на традиционном лечении (p < 0,05).

Для оценки экономической эффективности применения Анаферона детского в терапии ОРВИ был произведен расчет стоимости лечения с учетом стоимости 1 койко-дня в ОДКБ № 2 (без стоимости симптоматических средств, используемых в терапии — жаропонижающих, отхаркивающих препаратов и сосудосуживающих капель). Стоимость лечения была рассчитана индивидуально для каждого больного, учитывая длительность сохранения симптомов заболевания и применение антибактериальных препаратов у пациентов с осложненным течением ОРВИ. Так на затраты по лечению одного ребёнка контрольной группы приходилось в среднем 7407,9 ± 242,9 руб., а в группе детей, получавших Анаферон детский, эта сумма составила 6692,5 ± 345,2 руб., что на 715,4 руб. (9,7%) меньше.

Таким образом, при выборе препарата противовирусной и/или иммуностропной направленности в комплексной терапии ОРВИ необходимо учитывать клинические проявления заболевания и эпидемический сезон, а также возраст пациента и возрастные ограничения лекарственного препарата.

Полученные результаты показали, что применение Анаферона детского при ОРВИ у детей ведёт к сокращению продолжительности основных симптомов ОРВИ, в том числе и при наличии ГППС. Препарат может быть рекомендован как у детей раннего возраста, так и старших возрастных групп.

Применение Анаферона детского в составе комплексного лечения позволяет сократить продолжительность антибактериальной терапии при осложненном течении ОРВИ, длительность стационарного этапа лечения и снизить затраты на пребывание в стационаре.

Литература:

1. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. — Москва, 2001. — С. 16.
2. Иванников Ю.Г., Жуков А.О., Парсагашвили Е.З. Смертность от гриппа, ОРЗ и острой пневмонии как один из факторов, определяющих здоровье населения // Вестн. Рос. АМН. — 1994. — № 9. — С. 44—48.
3. Ершова А.К. Комплексный подход к лечению острых респираторных вирусных заболеваний // РМЖ. — 2011. — № 18. — С. 1132—1134.
4. Ингибитор нейраминидазы в терапии гриппа / О.И. Афанасьева и др. // Детские инфекции. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 35—41.
5. Бурцева Е.И. Арбидол — специфический препарат для профилактики и лечения гриппа во время эпидемий и пандемий // Вопр. практической педиатрии. — 2010. — Т. 5, № 1. — С. 55—59.
6. Кокорева С.П., Головачева Т.В., Санина М.В., Доценко А.В. Особенности течения и терапии пандемического гриппа А/Н1N1/2009 у детей Воронежской области // Педиатр. — 2011. — Т. 2, № 2. — С. 22—26.
7. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 15—23.
8. Кокорева С.П., Доценко А.В. Клинико-экономическая эффективность арбидола в лечении ОРВИ у детей // Врач. — 2013. — № 6. — С. 56—58.
9. Петров В.А., Горелов А.В., Медведева Т.О. Клинико-экономическая оценка применения лекарственных препаратов для профилактики и лечения ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 46—51.
10. Булгакова В.А., Ханова Н.И., Антонова Е.В., Молочкова О.В. Лечебно-профилактическая эффективность отечественного противовирусного препарата в педиатрии // Педиатрия. — 2013. — Т. 92, № 3. — С. 078—085.
11. Клиническая эффективность препарата кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет / Ф.С. Харламова и др. // Детские инфекции. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 34—41.

Эффективность гипертонической морской воды в терапии инфекционного мононуклеоза у детей

Т. М. Чернова¹, С. Л. Баннова^{1,2}, А. Н. Рябова³, Е. Н. Дяченко³, С. К. Рубцова³

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ¹, КДЦ Клиника ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ², ГБУЗ ДПО № 413, Санкт-Петербург

Инфекционный мононуклеоз сопровождается увеличением лимфоидной ткани глоточного кольца, что может значительно ухудшать качество жизни больного ребенка. При орошении носоглоточной и небных миндалин натуральной гипертонической морской водой с экстрактами алоэ и ромашки проходимость дыхательных путей восстанавливается в среднем на 2 дня раньше, чем при назначении топических деконгестантов, а фарингоскопическая картина нормализуется на 3,5 дня быстрее, чем при использовании местных антисептиков. Комплексный препарат с широким спектром действия позволяет повысить приверженность пациентов к терапии и существенно снизить материальные затраты на лечение в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, дети, лечение, морская вода

Effectiveness of Hypertension Sea Water in Treatment of Infectious Mononucleosis in Children

T. M. Chernova¹, S. L. Bannova^{1,2}, A. N. Ryabova³, E. N. Dyachenko³, S. K. Rubtsova³

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia¹
Consultative and Diagnostic Center of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia²
State Budgetary Institution of Post Graduate Education № 41, St. Petersburg³

An enlargement in pharyngeal lymphoid ring accompanies infectious mononucleosis. This can significantly degrade the quality of life of a sick child. When nasopharyngeal and palatine tonsils are irrigated with saline seawater with aloe and chamomile hypertonic, the airway patency restores on average 2 days faster

than in conventional treatment with decongestants. The condition of the pharynx normalizes 3,5 days faster in comparison with treatment by local antiseptics. The complex preparation with a broad spectrum of activity can improve patient's commitment to therapy and significantly reduce expenses for outpatient treatment.

Key words: infectious mononucleosis, children, treatment, seawater

Контактная информация: Чернова Татьяна Маратовна — к.м.н., доц. каф. инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича СПбГПМУ; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; 8 (812) 295-61-88; t-chernova@mail.ru

УДК 616.9:578.825.11-08

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (ВОЗ, 1995) инфекционный мононуклеоз (ИМ) относится к полиэтиологическим заболеваниям. Раньше принято было считать, что ИМ вызывается исключительно ДНК-содержащим вирусом герпеса человека 4 типа — вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), но в настоящее время в этиологии ИМ доказана роль и других герпетических вирусов (ЦМВ, ВГЧ-6).

По данным различных авторов, в настоящее время до 80—90% населения земного шара инфицировано ВЭБ. В социально неблагополучных и густонаселенных регионах большинство детей заражается уже в раннем и младшем возрасте. До 60% заболевших ИМ — это лица в возрасте 2—20 лет [1, 2]. В большинстве случаев острая ВЭБ-инфекция протекает бессимптомно или в виде незначительных признаков ОРВИ. При массивном инфицировании и/или наличии иммунодефицита развивается картина ИМ.

В основе патогенеза ИМ лежит поражение лимфоидной ткани. Вирусы попадают в организм воздушно-капельным путем, проникают в эпителий небных и носоглоточной миндалин, далее в лимфоидную ткань и через специфический рецептор CD21+ (CR2) путем трансцитоза избирательно инфицируют В-лимфоциты [3]. Массивная репликация вирусов инициирует местный воспалительный процесс, который характеризуется расширением сосудов, повышением их проницаемости, клеточной инфильтрацией и продукцией медиаторов воспаления. В результате кровенаполнения и отека лимфоидные органы значительно увеличиваются в размере. Повреждение и десквамация эпителиальных клеток миндалин создают благоприятные условия для развития бактериальных осложнений (тонзиллита, аденоидита) [4, 5].

Уже в ранние сроки инфекционного мононуклеоза может значительно ухудшаться качество жизни больного ребенка. Отечная и инфильтрированная носоглоточная миндалина создает препятствие в просвете хоан (назофарингеальная обструкция), что приводит к затруднению прохождения воздушной струи через носовые ходы. Вибрация мягкого неба придает дыханию «храпящий» оттенок, особенно заметный во время сна. В тяжелых случаях ребенок вынужден дышать через рот. У большинства детей отмечается боль в горле при глотании, яркая разлитая гиперемия и разрыхленность слизистой оболочки зева, увеличение и отечность небных миндалин (вплоть до полного их соприкосновения), дужек мягкого неба и маленького язычка. Значительное увеличение размеров лимфоидной ткани глоточного кольца может привести к развитию фарингеального стеноза и дыхательной недостаточности. Воспалительный процесс небных миндалин вначале имеет катаральный или фолликулярный характер. С 3—4 дня за счет присоединения микробной флоры в лакунах появляется воспалительный экссудат (лакунарный тонзиллит). В результате поражения носоглотки и шейной лимфаденопатии у детей с ИМ развивается лимфостаз, что клинически проявляется дли-

тельно сохраняющейся (до 2—4 недель) пастозностью век, реже одутловатостью лица [6, 7].

С целью восстановления носового дыхания при ИМ назначают сосудосуживающие препараты. Терапевтический эффект топических деконгестантов обусловлен активацией α -адренорецепторов сосудов слизистой оболочки, что приводит к быстрому их сужению и устранению отека. Однако они малоэффективны при выраженном отеке носоглоточной миндалины в связи с небольшим количеством адренорецепторов на ее поверхности и их отсутствием в ткани самой миндалины [5]. Кроме того, использование местных вазоактивных средств небезопасно у детей, особенно младшего возраста, из-за повышенной проницаемости слизистых оболочек и склонности к развитию артериальной гипертензии при передозировке препарата. Длительное (более 5—7 дней) использование местных вазоконстрикторов может приводить к ишемии и атрофии слизистой оболочки, нарушению ее нормальной физиологической функции, тахифилаксии [8].

Для уменьшения размеров лимфоидной ткани и восстановления носового дыхания могут применяться глюкокортикоидные гормоны, которые, блокируя активацию простагландинового каскада, подавляют синтез провоспалительных цитокинов. При этом в качестве нежелательных эффектов возможны снижение активности иммунного ответа, лимфопения и угнетение клеточных иммунных реакций. В связи с этим глюкокортикоиды целесообразно применять только при тяжелых формах инфекционного мононуклеоза с обструкцией верхних дыхательных путей [2, 9, 10].

В настоящее время при лечении воспаления горла и носоглоточной миндалины у детей широко используют орошения и промывания растворами поваренной или морской соли, настоями и отварами лекарственных растений, обладающих антисептическим и противовоспалительным действием. Традиционно применяемые растворы в настоящее время могут применяться в более удобных промышленно приготовленных формах. Инновационный спрей Аквалор изготовлен на основе натуральной стерильной гипертонической морской воды с добавлением природных экстрактов алоэ вера и ромашки римской, усиливающих ее противовоспалительное, антисептическое, восстанавливающее и иммуномодулирующее действие. При его производстве особое внимание уделяется методу создания высокой концентрации препарата в месте нанесения: для орошения небных миндалин используется мягкий душ с непрерывным распылением (Аквалор для горла с алоэ и ромашкой), тогда как для купирования острого процесса в носоглотке необходимы системы с сильным напором струи (Аквалор экстра форте с алоэ и ромашкой).

В клинических наблюдениях показано, что препарат высокоэффективен при лечении воспалительных заболеваний носа и горла, значительно снижает степень обсемененности слизистых патогенными микроорганизмами при бактериаль-

ных процессах, совместим с другими местными средствами, обладает высоким профилем безопасности [11—13].

Цель исследования — оценить эффективность спрея Аквалор с алоэ и ромашкой в терапии инфекционного мононуклеоза у детей в амбулаторных условиях.

Материалы и методы исследования

В открытом рандомизированном проспективном клиническом наблюдении в параллельных группах приняли участие 65 амбулаторных пациентов (31 мальчик и 34 девочки) в возрасте от 2 до 16 лет (в среднем $6,6 \pm 4,18$ лет) с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз Эпштейна-Барр вирусной этиологии». Диагноз устанавливали на основании характерных клинических проявлений (лихорадка, симптомы интоксикации, острый тонзиллит, острый аденоидит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) и лабораторных данных (наличие IgM к вирусу Эпштейна-Барр в венозной крови).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: температура тела $\geq 37,5^\circ\text{C}$; наличие симптомов интоксикации (головная боль, недомогание, снижение аппетита и т. д.); жалобы на боль в горле, затруднение носового дыхания, «храпящее» дыхание, увеличение размеров шейных лимфатических узлов; отсутствие топической терапии до включения пациента в наблюдение; способность пациента/родителей адекватно оценивать состояние и выраженность симптомов.

К критериям исключения относились: развитие осложнений, непереносимость компонентов, входящих в состав препарата, отказ пациента или родителей от дальнейшего участия в наблюдении, необходимость использования топических глюкокортикоидов, развитие нежелательных явлений.

Все пациенты получали терапию, которая включала препараты человеческого рекомбинантного интерферона-альфа-2b и антибактериальные средства (оральные цефалоспорины I или II поколения, макролиды). По показаниям назначались жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), гепатопротекторы растительного происхождения.

Наблюдаемые дети были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-ой группы (42 человека) дополнительно к основной терапии ежедневно проводилось орошение небных миндалин и задней стенки глотки препаратом Аквалор для горла с алоэ и ромашкой по 4 впрыскивания 5—6 раз в день и промывание слизистой оболочки полости носа и носоглотки препаратом Аквалор экстра форте с алоэ и ромашкой по 1 распылению в течение 1—2 секунд поочередно в каждый носовой ход 5—6 раз в сутки, по показаниям использовался топический деконгестант. Пациенты 2-ой группы (23 человека) в составе комплексной терапии дополнительно получали орошение небных миндалин местным антисептиком и топический деконгестант в носовые ходы, выбор которых был индивидуален в каждом конкретном случае. Обе группы сформированы однородно по возрасту (средний возраст — $6,4 \pm 4,68$ лет и $6,7 \pm 4,52$ лет в 1 и 2 группах соответственно), полу (20 мальчиков и 23 девочки в 1 группе и 11 мальчиков и 12 девочек во 2 группе) и начальным клиническим проявлениям, что допускает проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения до-

стоверности результатов. Размер выборки был достаточным для формирования выводов.

Осмотр проводился ежедневно до полного восстановления носового дыхания и нормализации фарингоскопической картины и включал: сбор и анализ анамнеза болезни, субъективную оценку пациентом выраженности симптомов (боль в горле, затруднение носового дыхания), объективную оценку врачом наличия и выраженности симптомов (симптомы интоксикации, «храпящее» дыхание, фарингоскопия, размеры лимфоузлов). Выраженность симптомов оценивали по 6-ти бальной шкале, где: 0 — отсутствие симптома, 1 — очень слабая выраженность симптома, 2 — слабая выраженность симптома, 3 — умеренная выраженность симптома, 4 — сильная выраженность симптома, 5 — очень сильная выраженность симптома. Все результаты фиксировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

Эффективность терапии определяли по срокам уменьшения выраженности и полного исчезновения изучаемых клинических проявлений, наличия и тяжести осложнений инфекционного мононуклеоза. Критериями оценки эффективности являлись: выздоровление — полное исчезновение симптомов заболевания, улучшение — значительное уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания, отсутствие эффекта — отсутствие положительной динамики, прогрессирование симптомов заболевания.

На протяжении всего наблюдения проводился мониторинг нежелательных явлений, при возникновении которых применение препаратов могло быть прекращено.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов (M), стандартного отклонения (s). Различия средних величин считалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующим достоверной вероятности 0,95 и более.

Результаты и их обсуждение

Причиной обращения у всех больных явились повышение температуры тела до $37,5\text{—}39,9^\circ\text{C}$ (в среднем $38,7 \pm 0,78^\circ\text{C}$), наличие симптомов интоксикации (общее недомогание, снижение аппетита, головная боль), увеличение шейных лимфатических узлов до 3—4 см. На затруднение носового дыхания жаловались 95,4% больных, «храпящее» дыхание наблюдалось в 81,5% случаев, боль в горле отмечалась у 52,3% детей, пастозность век/лица — у 29,2%. При фарингоскопии у всех пациентов выявлялись яркая гиперемия и различной степени увеличение небных миндалин, в том числе у 43,3% за счет отека, в 38,5% случаев с разрыхлением слизистой оболочки, гнойный выпот в лакунах выявлен у 86,2% детей.

При первичном осмотре частота и выраженность начальных клинических проявлений ИМ статистически не различалась в обеих группах (табл. 1). Так выраженность боли в горле на момент обращения пациенты обеих групп оценивали в среднем на $3,8 \pm 0,78$ балла и $3,9 \pm 0,86$ балла соответственно, затруднение носового дыхания — на $4,1 \pm 0,96$ балла и $4,2 \pm 0,85$ балла соответственно. Аналогичные результаты были получены при фарингоскопии — выраженность гиперемии составила в среднем $4,9 \pm 0,30$

балла и $4,8 \pm 0,46$ балла, а небные миндалины были увеличены до $2,4 \pm 0,40$ степени и $2,3 \pm 0,53$ степени соответственно ($p > 0,05$). Гнойный выпот в лакунах с одинаковой частотой наблюдался в обеих группах (80,9 и 86,6% соответственно). Таким образом, на момент обращения группы были сопоставимы не только по основным демографическим, но и по клиническим признакам.

Уже при повторном осмотре через сутки от начала терапии у детей обеих групп наблюдалось снижение температуры тела (в среднем до $37,9 \pm 0,62^\circ\text{C}$ в 1 группе и $38,0 \pm 0,74^\circ\text{C}$ во 2 группе), уменьшение выраженности симптомов интоксикации, практически в 2 раза уменьшилась выраженность боли в горле (до $1,9 \pm 0,61$ балла в 1 группе и $1,8 \pm 0,55$ балла во 2 группе). Несмотря на то, что изменения в ротоглотке сохранялись у всех наблюдаемых детей, у каждого пятого больного основной группы выявлено снижение выраженности гиперемии и отечности небных миндалин (рис. 1–3). Кроме того, 61,9% детей, получавших Аквалор, отмечали субъективное улучшение носового дыхания и уменьшение интенсивности храпа и только 38,1% пациентов этой группы однократно использовали сосудосуживающие капли для улучшения носового дыхания в ночное время.

В дальнейшем у всех больных отмечалась отчетливая положительная динамика: уменьшение симптомов интоксикации и болевого синдрома в горле, значительное улучшение носового дыхания и фарингоскопической картины (рис. 1–3). Однако более отчетливый клинический эффект наблюдался в группе детей, получавших Аквалор, что можно объяснить выраженным противоотечным, противовоспалительным и антимикробным действием препарата. Так уже на 3-й день наблюдения треть детей основной группы перестала предъявлять жалобы на боль в горле, у каждого четвертого ребенка исчез храп. Подавляющее большинство пациентов ощущали значительное улучшение носового дыхания (в среднем до $3,2 \pm 0,43$ балла против $4,1 \pm 0,51$ балла в контрольной группе) и только 9,5% детей с 5-балльной субъективной оценкой выраженности затруднения дыхания через нос однократно использовали сосудосуживающие капли на ночь. К 4 дню наблюдения все пациенты первой группы перешли на монотерапию Аквалор экстра форте (против 100% пациентов контрольной группы, продолжавших получать топические деконгестанты еще в течение 7 дней).

Уже через 6 дней от начала лечения у всех пациентов первой группы отсутствовали жалобы на боль в горле (в контрольной группе сохранялись у 25% детей), к 10 дню наблюдения полностью восстановилось дыхание через нос (в контрольной группе жалобы сохранялись в 26% случаев). Кроме того, у детей, получавших Аквалор, значительно быстрее купировались фарингоскопические признаки воспалительного процесса: очищение лакун от гнойного выпота и восстановление слизистой оболочки небных миндалин во всех случаях завершилось к 8 дню наблюдения (в контрольной группе — к 14 дню), цвет слизистых зева полностью нормализовался после 10-дневного курса орошения

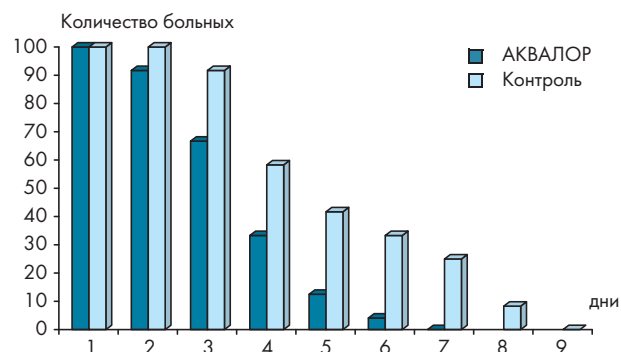


Рисунок 1. Продолжительность боли в горле в обеих группах

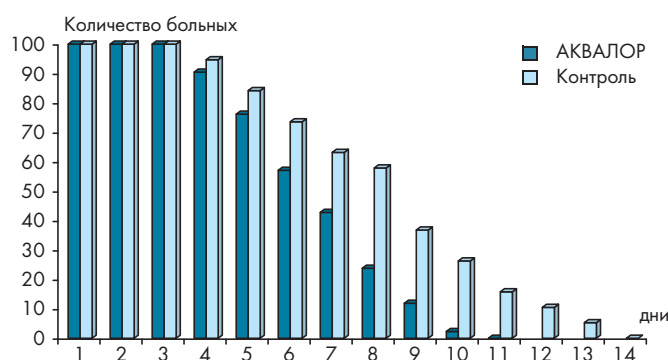


Рисунок 2. Продолжительность затруднения носового дыхания в обеих группах

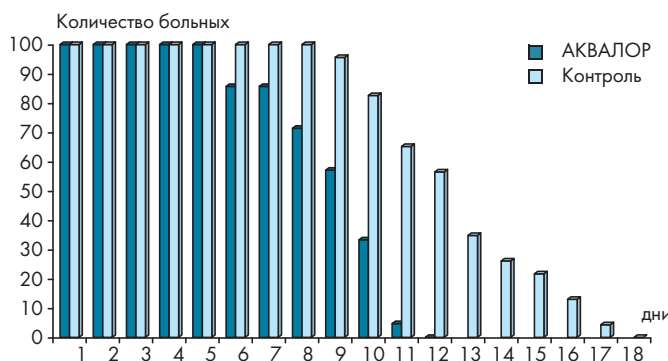


Рисунок 3. Продолжительность гиперемии зева в обеих группах

морской водой (в контрольной группе у 4,3% гиперемия сохранялась до 18 дня наблюдения).

Анализ динамики клинических проявлений показал, что основные клинические симптомы инфекционного мононуклеоза и фарингоскопические признаки воспалительного процесса в зеве у пациентов 1 группы купировались в среднем на 3,5 дня быстрее по сравнению с больными 2 группы (табл. 2).

Известно, что снижение воздушного потока и нарушение мукоцилиарного транспорта при аденоидите способствует застою секрета в полости носа и колонизации задних ее отделов реактивировавшейся условно-патогенной и патогенной флорой [6]. Среди наблюдаемых нами детей с инфекционным мононуклеозом, получавших ирригационную

Таблица 1. Частота (%) и выраженность (баллы, $M \pm s$) начальных клинических проявлений инфекционного мононуклеоза в наблюдаемых группах

Симптомы	Аквалор	Контроль
Температура тела	100%	100%
	$38,7 \pm 0,79$	$38,8 \pm 0,94$
Симптомы интоксикации	100%	100%
Боль в горле	57,1%	52,2%
	$3,8 \pm 0,78$	$3,9 \pm 0,86$
Затруднение носового дыхания	100%	100%
	$4,1 \pm 0,96$	$4,2 \pm 0,85$
«Храпящее» дыхание	100%	100%
Гиперемия зева	100%	100%
	$4,9 \pm 0,30$	$4,8 \pm 0,46$
Увеличение размеров небных миндалин	100%	100%
	$2,4 \pm 0,40$	$2,3 \pm 0,53$
«Разрыхленность» миндалин	33,3%	30,4%
Гнойный выпот в лакунах	80,9%	86,6%

Таблица 2. Средняя продолжительность (дни, $M \pm s$) симптомов инфекционного мононуклеоза в наблюдаемых группах

Симптомы	Аквалор	Контроль
Лихорадка	$3,1 \pm 1,50$	$4,9 \pm 2,21$
Симптомы интоксикации	$3,4 \pm 1,45$	$5,4 \pm 2,50$
Боль в горле	$3,5 \pm 1,63$	$4,6 \pm 1,97$
Затруднение носового дыхания	$5,5 \pm 2,12$	$7,6 \pm 2,81$
Храпящее дыхание	$4,4 \pm 1,97$	$6,8 \pm 2,38$
Гиперемия зева	$8,4 \pm 1,88$	$12,0 \pm 2,70$
Увеличение миндалин	$7,4 \pm 2,19$	$8,2 \pm 2,00$
Разрыхленность миндалин	$3,2 \pm 0,89$	$4,8 \pm 1,21$
Гнойный выпот в лакунах	$4,9 \pm 1,29$	$5,3 \pm 1,77$

терапию, ни в одном случае не отмечалось бактериальной суперинфекции, тогда как практически всем пациентам контрольной группы потребовалось дополнительное назначение антибиотиков для местного применения (полимиксин В+неомицин, фрамицитин).

На фоне терапии Аквалором ни у одного из пациентов не выявлено нежелательных явлений. Хорошая переносимость в совокупности с выраженным клиническим эффектом объясняет его высокую комплаентность: все пациенты выразили желание в дальнейшем использовать препарат при воспалительных заболеваниях носа и горла.

Заключение

Таким образом, проведенное клиническое наблюдение показало, что ирригация слизистых ротоглотки, полости носа и носоглоточной миндалины натуральной гипертонической морской водой с экстрактами алоэ и ромашки значительно быстрее, чем традиционное лечение, улучшает качество жизни пациентов с инфекционным мононуклеозом. Восстановление проходимости дыхательных путей регистрировалось в среднем на 2 дня раньше, чем при назначении топических деконгестантов, а нормализация фарингоскопической картины происходила в среднем на 3,5 дня быстрее, чем при использовании местных антисептиков. Полученные результаты позволяют рекомендовать Аквалор с алоэ и ромашкой для местной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Применение комплексного препарата с широким спектром действия (противоотечное, противовоспалительное, антисептическое, иммуностимулирующее) позволяет повысить приверженность пациентов к терапии и существенно снизить материальные затраты на лечение в амбулаторных условиях.

Литература:

- Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis / Center for Disease Control and Prevention 24/7: Saving Lives. Protecting People. — <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm>
- Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения // TERRA MEDICA nova. — 2006. — № 1. — С. 62–65.
- Hutt-Fletcher L. M. Epstein-Barr Virus Entry // J. Virology. — 2007. — № 15. — P. 7825–7832.
- Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии / Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. и др. // Инфекционные болезни. — 2004. — № 4. — P. 5–12.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Хронический аденоидит у детей: Пособие для врачей. — М., 2009. — 26 с.
- Особенности инфекционного мононуклеоза у детей: Мат. I Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей» / Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Шустова Е.В. и др. — М., 2002. — С. 192.
- Баннова С.Л. Возрастные клиничко-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии на современном этапе: Автореф. дисс. ... к.м.н. — СПб., 2010. — 24 с.
- Овчаренко Л.С. Назальные деконгестанты и солевые растворы для лечения ринитов у детей: безопасность и перспективы // Здоровье Украины. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 42–43.
- Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / Roy M., Bailey B., Amre D.K. et al. // Archives Pediatrics & Adolescent Medicine. — 2004. — № 3. — P. 250–254.
- Gershburg E., Pagano J.S. Epstein-Barr infections: prospects for treatment // J. of Antimicrobial Chemotherapy. — 2005. — № 2. — P. 277–281.
- Местная терапия воспалительной патологии гортаноглотки у детей / Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Котова Е.Н. и др. // Вестник оториноларингологии. — 2010. — № 2. — С. 63–65.
- Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Шкляр Д.В. Эффективность гипертонических растворов в лечении острых неосложненных риносинуситов у детей // Вопр. совр. педиатрии. — 2011. — № 5. — С. 124–129.
- Возможности топической терапии тонзиллофарингитов у детей в практике участкового педиатра / Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Дробаченко О.А. и др. // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 1. — С. 112–116.

аквалор® горло

ЛЕЧЕБНАЯ СИЛА МОРСКОЙ ВОДЫ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ

100%
натурально
эффективно
безопасно

Клинически доказанная эффективность при:

- ✓ фарингитах
- ✓ тонзиллитах
- ✓ стоматитах



Консультация специалиста:
(495) 744-0627

www.aqualor.ru

Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы

Н. А. АБРАМОВА¹, М. С. САВЕНКОВА²

Поликлиника ОАО «Газпром», филиал № 21,
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова МЗ РФ², Москва

На основании современных статистических математических методов проведен анализ многих факторов, способствующих формированию группы часто болеющих детей (ЧБД). В настоящей статье рассмотрена роль жилищно-бытовых и экологических факторов. Следует подчеркнуть, что все 143 (120 детей группы наблюдения и 23 — группы контроля) наблюдаемых ребенка проживали в хороших условиях и в социально благополучных семьях.

Ключевые слова: часто болеющие дети, социальные, экологические факторы

The Role of Social and Environmental Factors in Forming a Group of Sickly Children From Socially-Secured Families of Moscow

N. A. Abramova¹, M. S. Savenkova²

Clinic of PLC «Gazprom», the branch number 21,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov²

Many factors contributing to the formation of a group of sickly children were analyzed according to the modern statistical mathematical methods. In this paper we consider the role of the living and environmental factors. It should be emphasized that all 143 (120 children made up observation group and 23 the control group) observed the child live in good conditions in socially-secured families.

Key words: sickly children, social, environmental factors

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 616-053.36

На основании многолетних наблюдений за детьми из группы часто болеющих детей, объединенной под аббревиатурой «ЧБД», в 2011 году было сформулировано определение ЧБД, с учетом комплексного обследования: «Часто болеющий ребенок — ребенок с повторной или рецидивирующей респираторной вирусной, бактериальной или смешанной инфекционной патологией ЛОР-органов (аденоидит, тонзиллит, отит), верхних (ларингит) или нижних (трахеит, бронхит, пневмония) дыхательных путей, развивающейся на фоне сниженного иммунитета или неадекватного лечения острого респираторного заболевания, с повышенным риском развития местных гнойных, системных воспалительных и функциональных легочных (круп, бронхообструкция) и сердечно-сосудистых осложнений» [1].

На протяжении последних 30 лет проблема часто болеющих детей, несмотря на ее активное изучение с разных позиций (инфекционной, иммунологической, экологической), остается актуальной. Педиатрами амбулаторной практики ЧБД были выделены в группу диспансерного наблюдения.

При исследовании причин, формирующих группу ЧБД, существовала своя история. Впервые В. Ю. Альбицкий и А. А. Баранов в 1986 году обобщили вопросы лечения, профилактики и наблюдения за ЧБД. Ими же были разработаны критерии частой повторной заболеваемости для различных возрастных групп с учетом всех обострений хронического заболевания в течение года. Так, было предложено относить в группу ЧБД детей, имеющих кратность заболеваний 6 и более раз в год в возрасте 2—3 лет, 5 и более раз в год в возрасте 4-х лет, 4 и более раз в год в возрасте 5—6 лет и 3 и более раз в год — в возрасте 7—8 лет [2]. В настоящее время, по определению Всемирной орга-

низации здравоохранения (ВОЗ), к часто болеющим относят детей, перенесших более 8 эпизодов острых респираторных заболеваний в течение года [3, 4].

В 2003 году В. Ю. Альбицкий с соавт. были выделены экзогенные и эндогенные причины и факторы, способствующие формированию контингента ЧБД, которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли факторы, характеризующие состояние здоровья семьи и фон развития ребенка в ante- и перинатальных периодах, а также на первом году его жизни. Вторая группа объединила факторы, отражающие социальную активность: режим дня ребенка, характер вскармливания, физическую активность, посещение организованных коллективов. В третью группу были включены факторы, характеризующие условия жизни ребенка и его семьи [5].

Известно, что фактором повышенной заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) принято считать посещение детских дошкольных учреждений, что связывают с расширением контактов [2—4].

Известно, что высокая плотность населения влияет на распространение инфекционных заболеваний и повышает частоту контактов с инфекционными возбудителями, особенно передающихся аэрогенным путем. Поэтому вполне закономерно, что дети, проживающие в городах, болеют ОРИ чаще, чем их сверстники из сельской местности [2, 8]. Исследования, проведенные в мегаполисах с широко развитой инфраструктурой, показали, что дети подвержены частым ОРИ за счет негативного влияния на экологию растущего числа промышленных производств и связанных с ними проблемами утилизации отходов, ежегодным увеличе-

нием автотранспорта и ростом автомагистралей, миграцией населения [9–12].

В прежние годы педиатрами уделялось особое внимание значению грудного вскармливания. Отсутствие грудного вскармливания считали фактором риска для развития частых заболеваний. В ряде отечественных и зарубежных исследований показана зависимость между характером вскармливания ребенка и заболеваемостью ОРИ, а также функциональными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта у детей первых лет жизни [13].

За прошедший 30-летний период времени значительно изменилось как само значение, так и влияние многих факторов. К примеру, большинство в группе ЧБД в 1980-е годы проживали в социально неблагополучных семьях, с недостаточным материальным доходом семьи. Тогда как сейчас большинство детей проживают в социально благополучных семьях, с хорошим материальным достатком, имеют няню, несколько раз в год выезжают на отдых в страны с жарким климатом, практически полностью вакцинированы по графику.

На сегодняшний день следует рассматривать новые факторы, способствующие развитию частых респираторных заболеваний у детей. Однако, за последние годы, несмотря на улучшение жилищных условий в целом, а также материального положения граждан, количество ЧБД не уменьшилось. За последнее десятилетие существенно изменились возможности посещения других стран детьми разных возрастов. Известно, что повышенная мобильность, резкое изменение климатических условий способствует возникновению новых эпизодов ОРИ, а также завозу новых штаммов вирусов. Причем фактор перелета играет ключевую роль в быстром распространении эпидемий и появлении новых инфекционных заболеваний [9].

Учитывая большой 30-летний отрезок времени, на протяжении которого происходило изменение социальных условий жизни населения такого мегаполиса как Москва, его экологии, улучшение материального благополучия семей, было целесообразно и актуально пересмотреть многие факторы с позиции сегодняшнего дня, так как количество ЧБД не только не уменьшилось, но и продолжает увеличиваться.

С 2009 по 2012 годы в условиях поликлиники ОАО «Газпром» нами была разработана программа обследования детей, с оценкой многофакторного анализа, а также специальной статистической математической обработкой. Данная программа обследования была построена на изучении факторов, объединенных в группы:

1. Анализ анамнестических данных
 - продолжительность грудного вскармливания,
 - начало посещения организованного коллектива (детского сада),
 - охват детей профилактической вакцинацией.
2. Анализ места проживания детей по опросу родителей
 - характеристика дома, этажность проживания,
 - количество членов семьи, наличие братьев и/или сестер,
 - присутствие няни (приходящей, находящейся кругло-суточно в семье).
3. Анализ экологической обстановки районов проживания детей по экологическим картам г. Москвы. + карта и критерии обстановки.
4. Обследование пациентов:
 - серологическое, иммунологическое и микробиологическое с анализом выявленных возбудителей,

- исследование иммунологического и интерферонового статуса (иммунологические тесты, интерфероновый статус),
- определение общего IgE и специфических иммуноглобулинов,
- иммунологическое исследование на глистную инвазию.

5. Оценка основных гемодинамических показателей и АД: частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления;

1. исследование ЭКГ (в клино- и ортоположении);
2. оценка пиковой скорости выдоха (ПВС).

В настоящей статье будут рассмотрены социально-бытовые, жилищные и экологические факторы. Результаты последующих обследований пациентов (серологические данные, иммунологические, функциональные) будут представлены в следующей статье.

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного анализа социальных, жилищно-бытовых и экологических факторов у часто (ЧБД) и эпизодически болеющих детей (ЭБД) в социально-благополучных семьях в условиях г. Москвы.

Материалы и методы исследования

Материалом настоящей работы были результаты открытого проспективного рандомизированного (внутри групп) исследования, проведенного в период с 2009 по 2012 годы в педиатрическом отделении № 1 Филиала № 2 поликлиники ОАО «Газпром» г. Москвы. В исследование вошло 143 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет.

Среди обследованных пациентов преобладали дети возрастной группы от 3 до 6 лет — 60 (42%) детей. В возрастную группу от 1 до 3 лет вошло 10 (6,9%) детей, группу от 6 до 9 лет составили 39 (27,3%) детей, группу от 9 до 12 лет — 17 (11,9%) детей, группу от 12 до 15 лет — 9 (6,3%) детей и старше 15 лет — 8 (5,6%) детей.

Критерии включения детей в исследование:

- возраст от 1 года до 17 лет;
- постоянное проживание в г. Москве;
- дети с повторными эпизодами острой респираторной инфекции за год по критериям, разработанным В. Ю. Альбицким и А. А. Барановым [2];
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (врожденные пороки развития, онкологических заболеваний, сахарного диабета);
- получение информированного согласия законных представителей пациента для включения ребенка в исследование.

Критериями исключения являлись:

- дети первого года жизни;
- непостоянное проживание в г. Москве;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии;
- отсутствие согласия законных представителей ребенка для включения его в группу исследования.

Исходя из поставленной цели исследования, были сформированы 2 группы пациентов:

- 1 группа ($n = 120$) — дети с частыми повторными острыми респираторными заболеваниями в течение года (ЧБД);
- 2 группа ($n = 23$) — группа контроля, дети практически здоровые, с эпизодическими острыми респираторными заболеваниями (ЭБД).

При сборе анамнеза уделялось внимание возрасту дебюта «частой заболеваемости» и ее кратности, продолжи-

Таблица 1. Характеристика групп часто болеющих детей и контроля

Признак	Группа 1	Группа 2	P
Возраст (годы), Me (25%; 75%)	6 (4; 8)	6 (5; 9)	0,197 ¹
Мальчики, n (%)	57 (47,5)	15 (65,2)	0,184 ²
Девочки, n (%)	63 (52,5)	8 (34,8)	
Кратность заболеваний (раз в год), Me (25%; 75%)	10 (8; 12)	2 (1; 3)	0,001 ¹
Продолжительность грудного вскармливания (мес), Me (25%; 75%)	8 (4; 10)	5 (1,5; 12)	0,189 ¹
Посещение детского сада:			
организованные, n (%)	107 (89,2)	19 (82,6)	0,59 ²
неорганизованные, n (%)	13 (10,8)	4 (17,4)	
Возраст начала посещения детского сада (годы), Me (25%; 75%)	3 (2; 3)	3 (2,5; 3)	0,564 ¹
Вакцинация:			
по возрасту, n (%)	107 (89,2%)	23 (100)	0,208 ²
неполная, n (%)	13 (10,8%)	0 (0)	

¹ — критерий Манна-Уитни, ² — χ^2 с поправкой Йетса

тельности грудного вскармливания ребенка. Проводился опрос родителей о месте в районе проживания, с оценкой характеристики дома (кирпичный, панельный), этажом проживания, учитывали также наличие вредных производств в районе проживания (химчистка, завод, промышленная зона, автозаправка); состав семьи — наличие брата или сестры у ребенка, услуги няни (приходящая, проживающая круглосуточно), наличие животных.

Анализ экологической обстановки места проживания детей проводили так же по экологическим картам г. Москвы 2008 и 2011 гг., созданных на основе исследования содержания главных загрязнителей московского воздуха, являющихся результатом деятельности транспорта и промышленности: оксида азота, оксида серы и углеводородов. На данных картах обозначены постоянные источники загрязнения воздуха с ареалом в соответствии с розой ветров (автодороги, промзоны и зоны отвода железных дорог, мусороперерабатывающие заводы, тепловые станции, зоны их неблагоприятного влияния на городскую территорию и интенсивность их воздействия) [14;15]. Экологическую обстановку в административных округах г. Москвы оценивали по принятым критериям: благополучная (благоприят-

ная по содержанию загрязнителей воздуха), напряженная и неблагоприятная (как наиболее загрязненная).

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 8 (StatSoft, США). С помощью критерия Шапиро-Уилка было установлено, что исследуемые признаки не подчинялись закону нормального распределения ($p < 0,001$ для всех признаков). Поэтому для описания количественных признаков использовали медиану (Me), верхний и нижний квартили (25%; 75%), а для анализа — методы непараметрической статистики. Достоверность гипотезы об отсутствии различий (0-гипотезы) в независимых группах проверяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия значений считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для описания качественных порядковых и номинальных признаков вычисляли абсолютные и относительные частоты. Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий качественных признаков в группах 1 и 2 использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Различия значений считали статистически значимыми так же при $p < 0,05$ [16].

Результаты и их обсуждение

Медиана возраста детей составила 6 (4; 8) лет в 1 группе (ЧБД) и 6 (5; 9) лет во 2 группе (ЭБД). По таким параметрам как возраст и пол, дети 1 и 2 группы статистически значимо не различались ($p = 0,197$ и $p = 0,184$ соответственно), что свидетельствовало о корректности их сравнения. Сравнительная характеристика детей группы 1 и 2 представлена в таблице 1. Каких-либо половых различий в исследовании получено не было: мальчиков и девочек было поровну. Наши данные относительно отсутствия половых различий аналогичны таковым, полученным в исследовании Альбицкого В. Ю. (В. Ю. Альбицкий и др., 2003 г.) в котором частая заболеваемость ОРВИ отмечалась одинаково как среди мальчиков, так и среди девочек [2].

Дебют частых заболеваний в нашем исследовании в 1 группе пришелся на возраст 3 (2; 4) лет. Начиная с этого возраста, кратность заболеваний ОРВИ была равна 10 эпизодам в год. Таким образом, средняя частота заболеваний у ЧБД в социально благополучных семьях была выше (10 раз

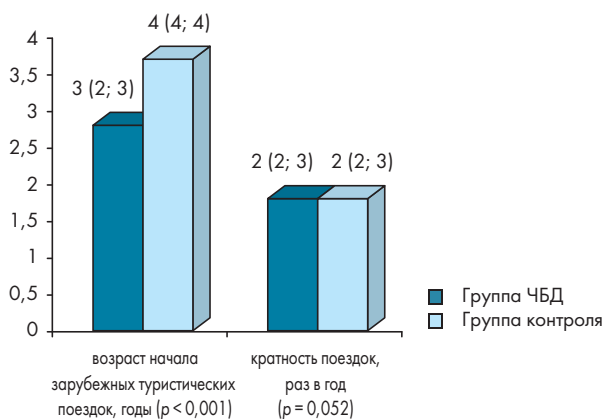


Рисунок 1. Возраст начала и кратность зарубежных туристических поездок (p — критерий Манна-Уитни)

Таблица 2. Сравнительный анализ жилищно-бытовых условий и экологических факторов в группах часто болеющих детей и контроля

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Дом, n (%)			
кирпичный	20 (16,7)	9 (39,1)	0,029 ¹
панельный	100 (83,3)	14 (60,9)	
Этаж проживания, Ме (25%; 75%)	7 (5; 11)	6 (3; 8)	0,024 ²
Вредные промышленные производства в районе проживания, n (%)			
есть	17 (14,2)	0 (0)	0,116 ¹
нет	103 (85,8)	23 (100)	
Экологическая обстановка, n (%)			
благополучная	63 (52,5)	15 (65,2)	0,372 ¹
неблагополучная	57 (47,5)	8 (34,8)	
Число детей, имеющих брата/сестру, n (%)	52 (43,3)	10 (43,5)	0,828 ¹
Число семей, имеющих няню, n (%)	23 (19,2)	5 (21,8)	0,998 ¹
Число семей, имеющих домашних животных, n (%)	17 (14,2)	8 (34,8)	0,037 ¹

¹ – χ^2 с поправкой Йетса, ² – критерий Манна-Уитни

в год) по сравнению с исследованиями предыдущих лет, в которых, в среднем, она равнялась 6–8 эпизодам в год.

В предыдущие годы важная роль отводилась педиатрами продолжительности грудного вскармливания — как фактору, способствующему сокращению эпизодов респираторных заболеваний, предполагая, что с молоком матери передается большинство «защитных антител». Многочисленные исследования, проведенные в России и англоязычных странах показывают, что дети, находящиеся на грудном вскармливании не менее 6 месяцев, существенно меньше болеют ОРВИ в первые годы жизни, чем дети, находящиеся на смешанном и искусственном вскармливании [17–23].

В связи с этим, было целесообразно оценить продолжительность грудного вскармливания у ЧБД в социально благополучных семьях.

В нашем исследовании выявлен продолжительный период грудного вскармливания — в среднем 8 (4; 10) мес. в группе ЧБД, и 5 (1,5; 12) мес. в группе контроля; эти различия были статистически незначимы ($p = 0,189$). Таким образом, продолжительность грудного вскармливания не влияла на сокращение частоты эпизодов респираторных заболеваний у детей (табл. 1).

В ряде исследований в предыдущие годы показано, что дети, посещающие организованные коллективы, входят в группу риска ЧБД, что справедливо связывали с увеличением контактов с инфекционными возбудителями, особенно передающихся аэрогенным путем [5, 7]. По данным нашего исследования, организованные коллективы посещало 89,2% детей группы ЧБД и 82,6% детей группы контроля; эти различия были статистически незначимы ($p = 0,59$). При этом, дети 1 и 2 групп начинали посещать организованные коллективы с возраста с одного возраста — 3 (2; 3) и 3 (2,5; 3) лет соответственно ($p = 0,564$). Следовательно, такой фактор как посещение детского сада, статистического значения не имел.

Нами было проанализировано значение профилактической вакцинации у ЧБД. Выявлены высокие ее показатели у детей 1 группы — 89,2% и во 2-ой группе — 100%; эти различия были статистически незначимы ($p = 0,208$).

Таким образом, в нашем исследовании выявлены высокие результаты профилактической вакцинации детей группы ЧБД,

что согласуется с данными Альбицкого В. Ю. (В. Ю. Альбицкий и др. 2003 г.), Таточенко В. К. (В. К. Таточенко, Л. С. Намазова и др., 2005 и 2008 гг.), которые показали, что частые ОРВИ не являются причиной для отказа от профилактической вакцинации, а служат причиной лишь кратковременного медицинского отвода для проведения плановой вакцинации [24]. В нашем исследовании только 10,8% детей группы ЧБД оказались не привитыми или с незавершенной вакцинацией по возрасту, что было обусловлено отказом родителей от проведения профилактической вакцинации. Таким образом, на уменьшение частоты респираторных заболеваний профилактическая вакцинация влияния не оказывала.

Мы обратили внимание на один важный фактор, достоверно способствующий частоте заболеваний. Это — фактор перелетов (длительное пребывание в замкнутом пространстве — самолете, увеличение возможности инфицирования, смена климата). Оказалось, что дети 1-й группы начинали выезжать с родителями за границу очень рано — на первом году жизни, что неблагоприятно отражалось на заболеваемости. Тогда как дети группы контроля позже — с третьего года (рис. 1).

В нашем исследовании, из всех детей, только 1 (0,8%) ребенок группы ЧБД и 2 (8,7%) ребенка группы контроля ни разу не осуществляли зарубежные туристические поездки; эти различия между группами были статистически незначимы ($p = 0,106$). У остальных детей медиана возраста начала зарубежных туристических поездок составила 3 (2; 3) года в группе ЧБД и 4 (4; 4) года — в группе контроля; эти различия были статистически значимы ($p < 0,001$). При этом кратность поездок в исследуемых группах существенно не различалась и составила 2 (2; 3) раз в год в группе ЧБД и 2 (2; 3) раза в год в группе контроля ($p = 0,052$).

По данным экологического мониторинга и экологических карт г. Москвы, максимально загрязненными округами г. Москвы, являются центральный административный округ (ЦАО), а также южный (ЮАО), юго-восточный (ЮВАО) и северо-восточный (СВАО), где сконцентрировано максимальное число автомагистралей и дорожных развязок, а также промышленных предприятий и промышленных зон

[15, 16]. Известно, что неблагополучная экологическая обстановка в г. Москве, как и в других мегаполисах, обусловлена уровнем загрязнения атмосферного воздуха за счет работы автотранспорта и промышленных предприятий, а также метеорологических условий, которые определяют интенсивность рассеивания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе [15]. Так, в исследовании С. В. Сентрусовой, 2005, доказана 100% связь между высоким уровнем содержания в атмосферном воздухе оксида углерода и углеводородов и высоким уровнем заболеваемости верхних и нижних дыхательных путей [12]. В нашем исследовании неблагополучная экологическая обстановка в районе проживания детей группы ЧБД была обусловлена близким расположением автомагистралей и промышленных зон.

При анализе проживания детей исследуемых групп в различных административных округах г. Москвы статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,277$). Большинство детей 1 и 2 групп проживало в юго-западном (ЮЗАО) — 39,2 и 30,4% соответственно — и западном (ЗАО) — 28,3 и 26,1% соответственно — административных округах. При этом в районах проживания большинства детей 1 и 2 групп (85,8 и 100% соответственно) вредных промышленных производств не выявлено ($p = 0,116$). В то же время, в районах с неблагополучной экологической обстановкой проживало 47,5% детей 1 группы и 34,8% детей 2 группы; однако это различие между группами было статистически незначимо ($p = 0,372$). Таким образом, в нашем исследовании большинство детей 1 и 2 групп проживало в благополучных по экологическому составу атмосферного воздуха ЮЗАО и ЗАО, а в регионах с неблагополучной экологической обстановкой различий по частоте заболеваний в обеих группах выявлено не было. В таблице 2 представлен сравнительный анализ жилищно-бытовых условий и экологических факторов в обеих группах детей.

При анализе жилищно-бытовых условий было выявлено, что дети 1 группы — 83,3% — проживали в панельных домах, в то время как дети 2 группы — 60,9% — в кирпичных домах; эти различия были статистически значимы ($p = 0,029$). При этом дети 1 группы проживали на 7 (5; 11) этаже, в то время как дети 2 группы — на 6 (3; 8) этаже, что было на 1 (2; 3) этаж ниже, чем в группе 1; эти различия так же были статистически значимы ($p = 0,024$). Таким образом, болеют чаще дети, проживающие в панельных домах на верхних этажах.

Анализ состава семьи установил, что все 120 (100%) детей 1 группы и 23 (100%) ребенка 2 группы были из полных, социально благополучных семей; при этом 52 (43,3%) ребенка 1 группы и 10 (43,5%) детей 2 группы имели брата или сестру. Кроме этого, только в 23 (19,2%) семьях 1 группы и в 5 (21,8%) семьях 2 группы с момента рождения детей постоянно проживали няни; однако эти различия между группами так же были незначительны ($p = 0,998$).

Известно, что наличие домашних животных, их аллергенов, относится к внешним факторам риска формирования гиперреактивности дыхательных путей, в частности, бронхиальной астмы. Это обстоятельство отражено в последних документах, касающихся Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика (2008)» [25] и «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (2011)» [26]. Нами было проведено сравнение частоты заболеваний в обеих группах детей в зависимости от наличия и отсутствия животных.

Необходимо отметить с нашей точки зрения интересный факт, что в тех семьях, где имелись домашние животные (во 2-ой группе), дети болели достоверно реже ($p = 0,037$), чем в 1-ой (табл. 2). В некоторых эпидемиологических исследованиях отмечено, что ранний контакт с домашними животными (кошками и собаками) может защитить ребенка от аллергической сенсibilизации и развития бронхиальной астмы [27; 28]. Наличие домашних животных в семье, по всей видимости, можно сравнить с аллергенспецифической вакцинацией.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования в двух сравниваемых группах детей из социально благополучных семей показывают, что средняя частота заболеваний (10) в последние годы значительно превышает таковую показатель предыдущих лет (6–8).

Исследование показало, что ЧБД (1 группа) и эпизодически болеющие дети ЭБД (2 группа) из социально благополучных семей, постоянно проживающих в г. Москве, не имеют существенных различий по таким показателям, как продолжительность грудного вскармливания, охват профилактическими прививками, посещение организованных коллективов (д/сада), наличие брата или сестры, а так же няни. Статистически достоверно выявлено, что факт наличия животных в семьях оказывает благоприятное влияние на снижение заболеваемости.

На частоту заболеваний, на сегодняшний день, достоверно влияет фактор перелетов, смены климата, особенно у детей на первом году жизни. На данное обстоятельство следует обратить внимание как участковых педиатров, так и врачей, работающих в стационарах. К сожалению, родителями часто недооценивается наличие тех или иных возбудителей, эпидемий, преобладающих в разных странах в период пребывания ребенка в другой стране, опасных для детей раннего возраста.

В настоящем исследовании выявлены регионы проживания (в Москве) с неблагополучной экологической обстановкой, связанной с близким расположением автомагистралей и промышленных зон. Однако статистически значимых различий по частоте ОРЗ (по группам) в этих районах получено не было. Имеется определенное различие в проживании детей в зависимости от характеристики и этажности дома. Так дети 1-й группы существенно чаще проживали в панельных домах и на более высоких этажах (выше 7-го), чем дети в контрольной группы, проживающие в кирпичных домах ниже 6-го этажа.

Литература:

1. Опыт лечения пидотимодом часто болеющих детей в условиях поликлиники / Савенкова М. С., Савенков М. П., Абрамова Н. А. и др. // Практика педиатра. — 2011. — Октябрь. — С. 53–58.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов: Радуга, 1986. — 183 с.
3. Report of a WHO scientific group. Primary Immunodeficiency Diseases. Blackwell Science Ltd. // Clin Experimental Immunol. — 1997; 109 (Suppl. 1): 1–28.
4. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? / Н.В. Зинovieva и др. // Трудный пациент. — № 2. — Т. 5. — 2007. — С. 25–27.
5. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, И.А. Камаев, М.Л. Огнева. — Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. — 180 с.

6. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей: Руководство для врачей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. — М., 2001.
7. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии / Г.А. Самсыгина, Г.С. Коваль // Педиатрия. — 2004. — № 1. — С. 66–73.
8. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций / Р.М. Торшхоеваи др. // Педиатр. фармакология. — 2006. — Т. 3, № 1. — С. 13–17.
9. Emilie Alirol, Laurent Getaz, Beat Stoll and all. Urbanisation and infectious diseases in a globalised world // <http://infection.thelancet.com>. — Т. 2. — Июль-август. — 2011. — С. 196–206.
10. Распространенность патологии органов мочевой системы у детей, проживающих в условиях крупного промышленного города / К.Е. Казакова, Е.И. Кондратьева, А.А. Терентьева, Л.П. Рихванов // Педиатрия. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 132–134.
11. Федотова Т.К. Влияние экологии современного мегаполиса на ростовые процессы дошкольников // Педиатрия. — 2006. — № 6. — С. 41–45.
12. Сенотрусова С.В. Влияние загрязнения окружающей среды на заболеваемость населения промышленных городов: Автореф. дисс. ... д.б.н. — Владивосток, 2005.
13. Журава З.Е., Исраилов А.Р. Заболеваемость детей раннего возраста, находящихся на различных видах вскармливания // Педиатрия. — 2004. — № 1. — С. 1–4.
14. Мосэкомониторинг <http://www.meteo-gid.ru/index.php?pagelid=12> 15 октября 2010 года.
15. Экологическая карта г. Москвы 2011. — М.: «Эксмо». — 2011.
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М., МедиаСфера, 2002. — 312 с.
17. Абольян Л.В., Новикова С.В. Современные аспекты грудного вскармливания // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 80–83.
18. Нетребко О.К. Аллергия или пищевая толерантность: два пути развития иммунной системы // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 122–128.
19. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life / E. Forno et al. // *Clinical and Molecular Allergy*. — 2008. — 6: 11–20.
20. Soluble CD 14 and CD 83 from human neonatal antigen-presenting cells are inducible by commensal bacteria and suppress allergen-induced human neonatal Th2 differentiation / A.C. Lendell et al. // *Infection and Immunity*. — 2007. — 9: 4097–4104.
21. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on full-term neonates / C. Field et al. // *Br. J. Nutrition*. — 2008. — 99: 91–99.
22. Long-chain polyunsaturated fat supplementation in children with low docosahexaenoic acid intakes alters immune phenotypes compared with placebo / V. Mazurak et al. // *JPGN*. — 2008. — 46: 570–579.
23. Сорвачева Т.Н., Пашкевич Т.Н., Конь И.Я. Сравнительная оценка состояния здоровья детей в раннем возрасте в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни // Педиатрия. — 2001. — № 3. — С. 72–76.
24. Баранов А.А. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения / А.А. Баранов, Л.С. Намазова, В.К. Таточенко // Педиатр. фармакология. — 2008. — Т. 5, № 1. — С. 7–12.
25. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика» (третье издание, исправленное и дополненное). — Москва, 2008. — 106 с.
26. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011. Российское респираторное общество. — М., 2012. — 107 с.
27. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study / N. Platts-Mills et al. // *Lancet*. — 2001. — 357 (9258): 752–6.
28. Effect of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy / J.E. Gern et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2004. — 113 (2): 307–14.

Медико-социальная помощь детям, рожденным ВИЧ-позитивными женщинами и оставшимся без попечения родителей

В. Н. ТИМЧЕНКО¹, Ю. А. АРХИПОВА², Н. Д. ДЖАНГАВАДЗЕ²

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет¹, ГКУЗ Специализированный дом ребенка № 16 (психоневрологический)², Санкт-Петербург

В статье отражены сведения о путях оказания медико-социальной помощи детям, рожденным ВИЧ-позитивными женщинами, представлены результаты диспансеризации воспитанников специализированного дома ребенка за 2000–2012 гг. Проанализированы особенности социального состава, путей жизнеустройства, состояния здоровья детей, оставшихся без попечения родителей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, оставшиеся без попечения родителей, медико-социальное сопровождение

Medical and Social Assistance to Children Born to HIV-Positive Women and Left without Parental Care

V. N. Timchenko¹, Yu. A. Arkhipova², N. D. Dzhangavadze²

Saint-Petersburg State University of Pediatrics, St. Petersburg¹, Specialized Orphans' Home № 16 (psychoneurological), St. Petersburg²

The article presents information about the ways of rendering of the medical-social assistance to children born to HIV-positive women. The results of clinical examination of children living in the specialized orphanage are cited for years 2000–2012. Authors have analyzed the peculiarities of the social structure, ways of living arrangement and the health of children left without parental care.

Key words: HIV infection; children left without parental care; medical and social support

Контактная информация: Архипова Юлия Анатольевна — к.м.н., врач-невролог СПб ГКУЗ «Специализированный дом ребенка № 16 (психоневрологический)»; Санкт-Петербург, ул. Бобруйская, 13, (812) 542-62-25, e-mail: juliaarkh@mail.ru

УДК 364.444:616.98

В современных условиях ВИЧ-инфекция приобретает все большую актуальность. Несмотря на то, что, по данным UNAIDS, темпы распространения эпидемии ВИЧ-инфекции в мире в целом замедлились, в 2011 году инфицировалось ВИЧ 330 000 детей [1]. В настоящее время отмечается увеличение количества ВИЧ-положительных женщин фертильного возраста, составляющих около 90% всех женщин с ВИЧ-инфекцией, что закономерно ведет к увеличению количества случаев беременности у данной группы женщин [2, 3]. Таким образом, вертикальная трансмиссия ВИЧ остается самой распространенной причиной ВИЧ-инфекции у детей. Удельный вес детей, инфицированных ВИЧ вследствие перинатальной трансмиссии, в России составляет 99,4% от общего числа детей, имеющих ВИЧ-инфекцию, в возрасте от 0 до 14 лет [3]. Среди мер, направленных на уменьшение заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей, — первичная профилактика ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и их партнеров, обеспечение планирования семьи у женщин, живущих с ВИЧ, своевременная диагностика и лечение беременных ВИЧ-положительных женщин, профилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ, а также адекватная медико-социальная поддержка детей, живущих с ВИЧ, и их семей [1].

ВИЧ-инфекция как заболевание является проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода. В Санкт-Петербурге насчитывается более девяноста ВИЧ-инфицированных детей, оставшихся без попечения родителей и особенно нуждающихся в комплексной медицинской, социальной и психологической помощи [4]. Все ВИЧ-положительные дети находятся на диспансерном учете в отделении материнства и детства Центра СПИД (Городской центр по профилактике и борьбе с инфекционными заболеваниями). Амбулаторная и неотложная помощь оказываются по месту жительства, специализированная медицинская помощь — в профильных учреждениях на общих основаниях [4, 5]. Приказом Минздрава России от 03.06.2003 г. № 229 «О Единой номенклатуре государственных и муниципальных учреждений здравоохранения» в Единую номенклатуру введены специализированные дома ребенка для ВИЧ-инфицированных детей, в которых предусмотрено пребывание как ВИЧ-инфицированных детей,

так и детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции до снятия с диспансерного учета в связи с отсутствием клинических и лабораторных признаков заболевания [6].

Необходимо отметить, что созданная в Санкт-Петербурге система оказания помощи детям, живущим с ВИЧ, является наиболее эффективной в нашей стране. В других регионах диспансерное наблюдение и лечение таких пациентов проводятся педиатрами или детскими врачами-инфекционистами. Для населенных пунктов с небольшим числом инфицированных детей различного возраста такая система может быть эффективной при достаточной подготовке врача-педиатра, патронажной сестры и социального работника, который в определенных условиях также может проявить настороженность при проявлении симптомов болезни [4].

Помимо медицинской и психологической помощи, детям с ВИЧ-инфекцией регламентирована социальная помощь, в том числе, согласно статье 19 Федерального закона РФ № 38 ФЗ от 30.03.1995 г. «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», — социальная пенсия [4]. В Санкт-Петербурге опыт организации отделений социального сопровождения ВИЧ-инфицированных женщин с детьми приобретался в тесном сотрудничестве с городским Центром СПИД и негосударственными организациями, а также в рамках международных проектов. Специфика этой целевой группы заключается в наличии выраженной одновременной потребности как в медицинской, так и в социальной поддержке, так как распространение заболевания влечет за собой тяжелые социальные последствия — снижение качества жизни, стигматизацию и дискриминацию [7].

Одним из важнейших компонентов медико-социального сопровождения детей, рожденных ВИЧ-положительными женщинами, является диспансерное наблюдение, осуществляемое педиатром амбулаторно-поликлинической сети либо любого другого медицинского и/или социального учреждения совместно с педиатром Центра по профилактике и борьбе со СПИД [5]. Диспансерное наблюдение в Санкт-Петербурге регламентировано совместным распоряжением Комитета по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга и

Таблица 1. Показатели заболеваемости (на 100 тыс. детского населения)

Патология	I группа	II группа
Инфекционные болезни*	158,3 ± 65,7	506,0 ± 84,8
Болезни крови	301,7 ± 47,2	311,6 ± 34,4
Расстройства питания и нарушения обмена веществ	729,1 ± 65,8	648,1 ± 55,5
Болезни нервной системы**	186,2 ± 67,8	517,7 ± 62,4
Болезни глаз	147,0 ± 10,5	155,6 ± 20,9
Болезни уха	13,4 ± 5,5	26,6 ± 4,7
Болезни органов дыхания	384,2 ± 49,2	395,8 ± 57,9
Болезни органов пищеварения	29,3 ± 8,5	55,7 ± 12,6
Болезни мочеполовой системы	53,7 ± 10,7	32,4 ± 6,2
Состояния, возникающие в перинатальном периоде	134,5 ± 61,9	126,4 ± 40,6
Врожденные аномалии и хромосомные нарушения	183,8 ± 26,3	121,2 ± 10,7
Итого*	2778,1 ± 257,7	3440,9 ± 112,5

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$

Центра госсанэпиднадзора от 04.02.2002 г. № 29 р/4 «О совершенствовании оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей» [6]. В процессе диспансерного наблюдения осуществляются мероприятия по диагностике ВИЧ-инфекции, в результате чего происходит подтверждение диагноза или снятие пациента с диспансерного учета в связи с отсутствием заболевания; наблюдение ребенка педиатром и врачами-специалистами; проведение стандартных и дополнительных лабораторных исследований; профилактика пневмоцистной пневмонии; оценка физического и психомоторного развития [8]. Залогом эффективного лечения больных ВИЧ-инфекцией служит их психосоциальная адаптация и своевременное начало терапии, стимуляция приверженности к лечению, способной предотвратить развитие характерных для этого заболевания поражений. Цель медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией, в том числе диспансерного наблюдения — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, сохранение их трудоспособности. Также среди основных задач медико-социального сопровождения — адекватная психосоциальная поддержка пациентов [5, 9].

Материалы и методы исследования

Проанализированы статистические сведения о СПб ГКУЗ «Специализированный дом ребенка № 16 (психоневрологический)» за период 2000—2012 гг. Проведено сравнение статистических показателей за период 2000—2004 гг. (I группа) с показателями за период 2005—2012 гг. (II группа), когда, согласно Распоряжению Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга № 342-р от 22.09.2005 г., с 01.12.2005 г. мощность учреждения была увеличена со 100 до 150 коек, в том числе для ВИЧ-инфицированных детей и детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA) с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В СПб ГКУЗ «Дом ребенка № 16 (психоневрологический)» (СДР № 16) дети поступали из родильных домов, стационаров города, а также из других домов ребенка [10]. Анализ социального статуса воспитанников Дома ребенка (рис. 1) установил, что с появлением в учреждении детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, произошло увеличение среди воспитанников удельного веса сирот ($p < 0,05$) и детей женщин, лишенных родительских прав ($p < 0,001$), в то время как уменьшилось количество детей, помещенных в Дом ребенка временно ($p < 0,001$), и отказных детей ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с литературными данными, отражающими тот факт, что ВИЧ-инфицированные женщины, среди которых преобладают наркозависимые, значительно чаще не проявляют заинтересованности в воспитании своих детей по сравнению с женщинами с отрицательным ВИЧ-статусом, чаще ведут асоциальный образ жизни [10, 11]. Увеличение количества сирот среди детей матерей этой группы связано с высоким уровнем смертно-

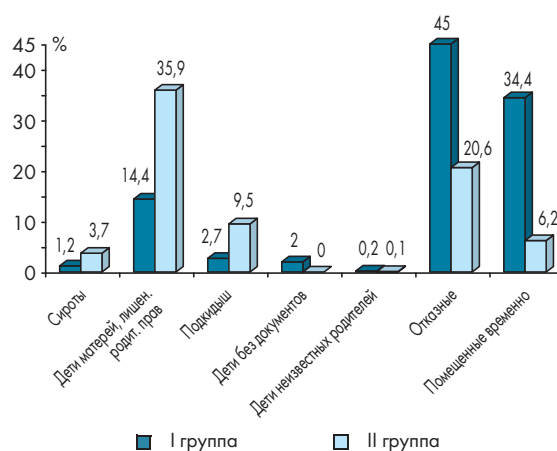


Рисунок 1. Социальный состав воспитанников Дома ребенка

сти ВИЧ-позитивных наркозависимых женщин, в том числе, от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией [12].

При сравнении путей выбытия детей из Дома ребенка № 16 обнаружено, что дети II группы реже возвращались в биологическую семью — в $10,6 \pm 1,8\%$ случаев ($p = 0,01$) и реже выбывали в учреждения социальной защиты — в $2,6 \pm 0,8\%$ случаев ($p < 0,001$), чаще усыновлялись или брались под опеку — в $72,0 \pm 2,9\%$ случаев ($p = 0,005$), в I группе — соответственно в $23,2 \pm 4,4\%$, $13,8 \pm 2,2\%$ и $54,5 \pm 4,5\%$. Обращает на себя внимание уменьшение показателей смертности с $29,4 \pm 5,8$ до $4,7 \pm 4,7$ на 1000 ($p < 0,01$), в том числе — показателей смертности детей первого года жизни с $49,0 \pm 13,2$ до $8,3 \pm 8,3$ на 1000 ($p < 0,05$).

Согласно результатам ежегодной диспансеризации, у детей II группы определялись более высокие показатели инфекционной заболеваемости (в том числе за счет ВИЧ-инфекции) и поражения нервной системы — также за счет нейротропных свойств вируса иммунодефицита человека. Кроме того, во II группе имели место более высокие показатели общей заболеваемости — в целом, за счет указанных групп патологических изменений (табл. 1).

При анализе неврологической патологии установлено, что после появления среди воспитанников детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, увеличилось количество детей с органическим поражением ЦНС с $39,4 \pm 3,5$ до $56,5 \pm 3,1\%$ ($p < 0,005$), уменьшилось количество детей с врожденными пороками развития ЦНС с $5,4 \pm 1,1$ до $0,8 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), детей с болезнью Дауна с $10,1 \pm 1,6$ до $1,1 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$) и другой хромосомной патологией — с $5,0 \pm 2,8$ до $0,2 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). Статистически достоверных изменений частоты встречаемости церебральной ишемии, фетопатии и детского церебрального паралича не выявлено. Необходимо отметить, что, кроме того, имеет место уменьшение количества детей с тяжелой и глубокой умственной отсталостью (имбецильность — с $7,5 \pm 0,8$ до $1,9 \pm 0,3\%$, $p < 0,001$; идиотия — с $5,9 \pm 1,1$ до $0,6 \pm 0,1\%$, $p < 0,001$), в то же время увеличился удельный вес детей с темповой задержкой психомоторного и речевого развития с $78,4 \pm 4,4$ до $93,6 \pm 1,0\%$, ($p < 0,005$). Уменьшение количества воспитанников с выраженными поражениями ЦНС и нарушениями психики объясняет уменьшение смертности как общей, так и детей до года, а также за-

кономерно ведет к увеличению частоты усыновления и передачи под опеку воспитанников Дома ребенка.

В целом, имело место уменьшение количества детей-инвалидов с $31,0 \pm 6,1$ до $9,6 \pm 2,4\%$ ($p < 0,005$), также уменьшился удельный вес детей с декомпенсированными хроническими заболеваниями (V группа здоровья) с $13,6 \pm 2,6$ до $1,1 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$) и увеличилось число детей с компенсированной хронической патологией с $67,8 \pm 7,2$ до $87,4 \pm 2,3\%$ ($p < 0,01$), что можно объяснить наличием комплексного подхода к диспансерному наблюдению за детьми, рожденными ВИЧ-позитивными женщинами.

Выводы

После появления среди воспитанников Дома ребенка детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, в том числе — детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией:

1. Произошло увеличение количества сирот; детей матерей, лишенных родительских прав; уменьшение количества отказных и временно помещенных в Дом ребенка детей.

2. Среди выбывших воспитанников Дома ребенка увеличилась доля усыновленных и взятых под опеку детей, уменьшились доли детей, выбывших в учреждения социальной защиты и вернувшихся в биологическую семью.

3. Увеличилось количество детей с темповой задержкой психического развития, уменьшилось количество детей с умственной отсталостью.

4. Уменьшилось количество детей с врожденными пороками развития ЦНС, хромосомной патологией, детей с судорогами и вскармливаемых через зонд. Увеличилось количество детей с органическим поражением ЦНС.

5. Произошло увеличение заболеваемости, в том числе инфекционной — как общей, так и у детей до года.

6. Уменьшилось количество детей, состоящих на диспансерном учете в связи с ортопедической патологией и в связи с врожденными аномалиями, увеличилось количество детей, состоящих на диспансерном учете в связи с патологией нервной системы, уменьшилось количество детей-инвалидов.

7. Имело место увеличение количества детей с компенсированной хронической патологией (III группа здоровья), уменьшение количества детей с декомпенсированной хронической патологией (V группа здоровья).

8. Произошло уменьшение показателей смертности, в том числе у детей до года.

Литература:

1. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. — UNAIDS, 2012. — P. 212.
2. Профилактика перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции / А.Н. Рыбалка и др. // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 265–267.
3. Садовникова В.Н. Особенности заболевания ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 14–20.
4. ВИЧ — медико-социальная помощь: Руководство для специалистов / Под редакцией Н. А. Белякова. — СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 356 с.
5. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2012. — № 6. — ООО «Бионика-Медиа». — 28 с.
6. Дети, женщины и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации. Информационно-аналитический обзор / Е.Е. Воронин и др. — Москва, 2004. — 40 с.
7. Методические рекомендации по организации социального сопровождения ВИЧ-инфицированных женщин с детьми в государственных учреждениях социального обслуживания населения / Под ред. М.В. Жуковой. — Санкт-Петербург, 2009. — 112 с.
8. ВИЧ-инфекция у детей первого года жизни (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация): Методические рекомендации для врачей, студентов V–VI курсов педиатрического и лечебного факультетов медицинских ВУЗов / Под редакцией д. м. н., профессора В. Н. Тимченко. — СПб.: Издание СПбГПМА, 2011. — 24 с.
9. ВИЧ-инфекция на рубеже веков: Руководство для врачей всех специальностей / В.В. Леванович и др. Под ред. В.В. Левановича, В.Н. Тимченко. — СПб.: Изд-во Н-Л., 2012. — 496 с.
10. Медицинское наблюдение, сопровождение и реабилитация детей из домов ребенка, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами: Информационное письмо. — СПб.: Издание СПбГПМА, 2010. — 23 с.
11. Интигринова Т.П. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, и социальное сиротство: анализ ситуации в России / Т.П. Интигринова, П. Хауслонер. — М.: «Трансатлантические партнеры против СПИДа», 2004. — 48 с.
12. Михайлова Л.А. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу / Л.А. Михайлова, И.Г. Шинкарева, О.П. Фролова // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. — 2010. — № 9. — С. 2–11.

Мониторинг случаев заболевания туберкулезом и ВИЧ-инфекцией у детей и подростков Оренбургской области

М. Б. ТЕН, Л. А. ЛИТЯЕВА, Т. А. ПАРФЕНОВА

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия МЗ РФ

Представлены результаты всестороннего ретроспективного анализа всех случаев заболевания туберкулезом ВИЧ-инфицированных детей и подростков Оренбургской области за период 2001–2012 гг. с характеристикой возрастного состава, структуры клинических форм, особенностей течения болезни и результатов комплексного лечения.

Ключевые слова: дети, подростки, ВИЧ-инфекция, туберкулез

Monitoring of Cases of Tuberculosis and HIV Infection in Children and Adolescents of the Orenburg Region

М. В. Тен, Л. А. Лифаева, Т. А. Парфенова

Orenburg State Medical Academy

Results of the comprehensive retrospective analysis of all cases of tuberculosis morbidity among HIV-infected children and adolescents in the Orenburg region during 2001–2012 are presented. Age of the patients, different clinical forms, peculiarities of the disease course and the results of complex treatment are analyzed.

Key words: children, adolescents, tuberculosis, HIV infection

Контактная информация: Тен Михаил Борисович — к.м.н., доц. кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, (3532) 32-76-45, E-mail kaftub@esoo.ru

УДК 616.98:578.828+616.24

Широкое распространение ВИЧ-инфекции в России отразилось ростом заболеваемости туберкулезом, что привело к сближению показателей регистрируемой заболеваемости этих инфекций и росту числа случаев сочетанных форм болезни [1–4]. В Оренбургской области в последние годы также прослеживается устойчивая тенденция роста числа больных туберкулезом, одновременно инфицированных ВИЧ. Количество выявленных случаев сочетанной патологии ВИЧ-туберкулез, начиная с 2001 года, когда было зарегистрировано первых 15 таких больных, ежегодно возрастает, и в 2008 году составило 248, увеличившись в 16 раз. По кумулятивному числу больных сочетанной ВИЧ-туберкулез инфекции Оренбургская область в 2007 г. вошла в число 10 территорий Российской Федерации с наибольшим числом таких случаев (574), и заняла третье место в стране как территория с наибольшей долей случаев среди всех больных туберкулезом, состоящих на учете в учреждениях Минздравсоцразвития (12,6%) [1, 2].

За последние годы в РФ выросла и доля детей, родившихся от матерей, имевших ВИЧ-инфекцию, большая часть которых не была привита против туберкулеза и составляет группу высокого риска по его развитию [5]. По этой причине тенденция роста числа заболеваний туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией наблюдается у детей некоторых регионов РФ, в том числе и Оренбургской области.

Цель исследования: выявить клинико-эпидемиологические особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей и подростков Оренбургской области.

Материалы и методы исследования

Методом сплошного отбора были проанализированы медицинские карты всех детей и подростков с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция, зарегистрированных на территории Оренбургской области в период с 2001 г. по 2012 г. Диагноз ВИЧ-инфекции был верифицирован положительными результатами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, иммуноблотинга и определения вирусной нагрузки в динамике.

Все дети были разделены на три группы: первую составили дети раннего и дошкольного возраста с диагнозом ВИЧ-инфекция вследствие перинатального контакта (11), вторую — пациенты с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом младшего школьного возраста (2) и третью — подростки, инфицированные ВИЧ половым путем (2). При этом учитывались сведения эпидемиологического анамнеза, наличие или отсутствие противотуберкулезной иммунизации, динамика результатов кожных проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным, данные клинического, инструментального и лабораторного обследования, и эффективности проводимой терапии.

Результаты и их обсуждение

Проведено наблюдение 15 детей и подростков, получивших лечение в специализированных отделениях

противотуберкулезных диспансеров Оренбургской области за период 2001–2012 гг. Из них 11 пациентов были жителями города, 4 — сельской местности. Следует отметить, что преимущественно дети и подростки проживали в наиболее неблагоприятных по ВИЧ-инфекции городах Оренбургской области: Орске (5), Оренбурге (3), Новотроицке (2), Соль-Илецке (1).

Возрастная структура наблюдаемых детей при выявлении у них туберкулеза была представлена: в первой группе (от 1 до 6 лет): до 1 года — 1, 1–2 лет — 6, 3-х лет — 2, 5 лет — 1, 6 лет — 1, во второй: 8 лет — 1, 9 лет — 1. Из них мальчиков 10, девочек 3. В третьей группе — две девушки-подростка 17 лет.

Важно отметить, что в первой группе ВИЧ-инфекция была диагностирована у всех детей (11) до выявления туберкулеза, выявленного впоследствии с учетом эпидемиологических данных (3), при туберкулинодиагностике (4), в 4 случаях — при появлении клинических признаков болезни.

Во второй группе ВИЧ-инфекция была выявлена у одного пациента до диагностики туберкулеза, у второго при обследовании на туберкулез в противотуберкулезном диспансере. Причем туберкулез у них был выявлен при обследовании по контакту и при проведении пробы Манту.

Источником заражения ВИЧ во всех случаях (первая и вторая группы) у детей явились их матери. Важно отметить также, что все эти женщины были с неблагоприятным социально-экономическим статусом (неработающие, злоупотребляющие алкоголем или употребляющие наркотики, с отсутствием постоянного места жительства, документов, как у родителей, так и детей) и не получившие противовирусную химиопрофилактику во время беременности. Один ребенок родился в состоянии алкогольного опьянения.

К тому же, все пациенты 1–6 лет не были привиты вакциной БЦЖ из-за наличия ВИЧ-инфекции у матери.

Более половины из них впервые были направлены к детскому фтизиатру в связи с появлением у них жалоб. Шестеро детей проживали в очагах инфекции и имели семейный контакт с бактериовыделителями, иногда двойной и даже тройной. В четырех случаях контакт с больными туберкулезом в окружении ребенка установить не удалось. Результаты туберкулинодиагностики до выявления туберкулеза показали отрицательную туберкулиновую чувствительность у пяти детей, в трех случаях диагностирован «вираж» туберкулиновой пробы.

В структуре клинических форм туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста (первая группа) был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (82%), причем у одного из них в виде генерализованного поражения с вовлечением в специфический процесс лимфатических узлов шейной группы, а у другого осложненный туберкулезным менингитом.

Состояние пациентов при госпитализации было преимущественно тяжелым, один из них был госпитализирован в реанимационное отделение. Тяжесть состояния определя-

лась совокупностью синдромов: интоксикационным, астеноневротическим и легочным. Кроме того, у всех них наблюдался лимфопролиферативный синдром (генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки), а также сухость и бледность кожи, отставание в физическом и психомоторном развитии.

Отсутствие специфического поствакцинального иммунитета на фоне иммуносупрессии обусловило осложненное течение заболевания и значительное его утяжеление. У большинства были выявлены специфические осложнения туберкулезного процесса: бронхолегочные поражения по типу лобита, диссеминация, очаги-отсевы, распад легочной ткани.

При выявлении туберкулеза иммунологические показатели были таковы: у семи детей содержание CD4 (+) было снижено и равнялось 1000—1500 кл/мкл, у четырех — значительно снижено до 500—900 кл/мкл, что соответствовало стадиям ВИЧ-инфекции С1 и С2.

Все больные одновременно получали специфическую антимикобактериальную и антиретровирусную терапию в соответствии с общепринятыми режимами лечения, включающую индивидуальную комбинированную химиотерапию туберкулеза (3—4 антибактериальных препарата основного (изониазид, пиперазид, рифампицин, стрептомицин) и (или) резервного ряда (протионамид, ПАСК, канамицин, амикацин) и антиретровирусную терапию (вирамун, калетра, вилдэк, ретровир, зерит). Переносимость препаратов у всех детей была хорошей. В результате проведенного лечения у всех них было значительное улучшение туберкулезного процесса в виде достижения фазы рассасывания (6), фазы рассасывания и уплотнения (5). Вместе с тем важно отметить, что длительная антиретровирусная терапия у всех детей позволила остановить прогрессирование ВИЧ-инфекции, причем у одного пациента по окончании основного курса лечения туберкулеза вирусная нагрузка не определялась.

Мониторинг детей раннего и дошкольного возраста показал, что в подавляющем большинстве случаев спустя два года комплексных лечебно-профилактических мероприятий, проводимых по действующим стандартам, пациенты переводились в диспансерную группу клинически излеченных от туберкулеза и в дальнейшем снимались с учета в противотуберкулезном диспансере. В одном случае пациентка была переведена в группу хронических больных туберкулезом по причине нарастающего результата пробы с рекомбинантным туберкулезным аллергеном.

Детей младшего школьного возраста с сочетанной патологией (вторая группа) было двое: мальчик 9 лет, рожденный от ВИЧ-инфицированной матери, впервые был обследован на ВИЧ в возрасте 4х лет из-за отказа матери от обследования. В 2012 г. в связи с заболеванием туберкулезом матери он был обследован по контакту, и тогда впервые был выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе уплотнения, осложненный очагом бронхогенного отсева. Девочка 8 лет, из неустановленного контакта по туберкулезу, была выявлена по «виражу» туберкулиновой пробы, затем после дообследования у нее был диагностирован туберкулезный плеврит.

Важно подчеркнуть, что противотуберкулезная иммунизация в родильном доме этим детям была проведена, так как о ВИЧ-инфекции у матерей в родильном доме известно не было. Вакцинация БЦЖ у них была эффективной и расценена как высокая в связи с возникновением поствакцинального рубчика (5 и 7 мм соответственно), и первой поло-

жительной туберкулиновой пробы Манту. Ни в одном из этих случаев не возникло осложнений вакцинации. Туберкулез у этих детей, в отличие от непривитых БЦЖ, развился гораздо позже — в младшем школьном возрасте.

Комплексная химиотерапия детей 8—9 лет тоже была успешной: они были переведены в группу клинически излеченных от туберкулеза.

В группе подростков случаи ВИЧ-ассоциированного туберкулеза были зарегистрированы у двух девушек 17 лет (школьница 11 класса и учащаяся ПТУ), ведущих асоциальный образ жизни. В обоих случаях ВИЧ-инфекция была обнаружена при обследовании по поводу туберкулеза в противотуберкулезном стационаре. Заболевание туберкулезом было выявлено по обращению с жалобами в одном случае, в другом — при проведении плановой туберкулинодиагностики в школе. В обоих случаях был выставлен диагноз инфильтративного туберкулеза легких в фазе распада и обсеменения, с выделением микобактерий туберкулеза. У одной из них были выделены микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью. Стационарное пребывание их в противотуберкулезном диспансере показало низкую приверженность к лечению, неоднократные факты самовольного прерывания химиотерапии, нарушения режима, употребление алкоголя.

Заключение

В Оренбургской области за период 2001—2012 гг. стали регистрироваться случаи заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией детей и подростков.

ВИЧ-ассоциированный туберкулез развивается чаще у детей раннего возраста не вакцинированных против туберкулеза, чем у вакцинированных БЦЖ в родильном доме тубинфицированных детей школьного возраста.

Доминирующими факторами риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей раннего и дошкольного возраста служили угнетение иммунитета вирусом иммунодефицита человека, отсутствие вакцинации БЦЖ, контакт с больными туберкулезом в семье.

ВИЧ-инфицированные подростки заболевают туберкулезом вследствие таких медико-социальных причин, как неблагоприятные материально-бытовые условия, асоциальный образ жизни, злоупотребление алкоголем, вредные привычки.

Проведенный мониторинг показал, что своевременная комплексная антимикобактериальная и антиретровирусная терапия позволяет остановить прогрессирование ВИЧ-инфекции и в подавляющем большинстве случаев добиться клинического излечения туберкулеза.

Литература:

1. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 5. — С. 14—21.
2. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2009 году. — М., 2010. — 192 с.
3. Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации и мире // Эпидемиология и гигиена. — 2012. — № 1. — С. 3—8.
4. Нечаева О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации / О.Б. Нечаева, Н.В. Эйсмонт // Эпидемиология и гигиена. — 2012. — № 4. — С. 8—14.
5. Наблюдение детей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в Иркутской области / Л.А. Гукалова, В.В. Харходоева, Д.М. Русак, В.Т. Киклевич // Журнал инфектологии. — Т. 5, № 4. — 2013. — С. 50—51.

Роль преподавателя ВУЗа в совершенствовании системы национального медицинского образования на этапе его реформирования

М. Г. РОМАНЦОВ¹, И. Ю. МЕЛЬНИКОВА¹, О. В. ШАМШЕВА²

ГБОУ ВПО Северо-западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова, С-Петербург¹, Г
БОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва²

Охарактеризованы особенности профессионального непрерывного медицинского образования в современных условиях реформирования высшего образования в России. Описана новая роль преподавателя медицинского ВУЗа, владеющего профессиональной компетентностью и современными педагогическими технологиями (образовательные модули, проектные методы обучения, дистанционное обучение и др.). Система непрерывного медицинского образования на основе ее инновационного характера как инструмент профессионального развития должна стать стратегической целью в реализации поставленных задач по реформированию профессионального медицинского образования в России.

Ключевые слова: непрерывное медицинское профессиональное образование, современные педагогические инновационные технология обучения, профессиональная компетентность преподавателя и врача-специалиста

The Role of University Teachers in Improving National Medical Education at Reforming Stage

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

Northwest State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.Peterburg¹,
Russian National Research Medical University, Moscow²

In this paper the authors describe the features of professional continuous medical education in the modern conditions of higher education reform in Russia. A new role of the teacher of the medical school is described. It is important to be professionally competent and to master modern teaching technologies (educational modules, project learning methods, distant education, etc.). The system of continuous medical education as a tool of professional development should become a strategic objective in the implementation of the goals of reforming professional medical education in Russia.

Key words: professional continuous medical education, modern teaching innovative educational technology, professional competence of the teacher and medical professional

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

УДК 378:616

В 90-е годы прошлого столетия в мировом образовательном сообществе произошло переосмысление не только понятия «образование», но и других, связанных с ним терминов, таких как «обучение». Термин «education» стал замещаться термином «learning». В первом случае главной фигурой образовательного процесса являлся преподаватель, «проводник, ведущий к знаниям, умениям, навыкам». Во втором — центральной фигурой становится тот, «кто сам идет к знаниям-умениям-навыкам», точнее — «к образованию собственной личностной культуры» [1].

С 1996 года прошлого столетия в употребляемых документах, связанных с качеством образования, появляется термин «компетентность» (невозможно научить, можно только научиться) т. е. сутью образования становится самообразование. Все остальное только факторы, ресурсы и условия, способствующие или препятствующие нормальному развитию процесса самообразования. Для российского образовательного сообщества этот поворот к самообразованию не является чем-то новым, ведь почти теми же словами образование описывал наш соотечественник П. Ф. Кантерев в 1885 году. Таким образом, с учетом сказанного, Л. С. Гребнев в 2011 году предложил формулировку образования на современном этапе. «Образование — процесс

самоизменения человека, в результате которого он осваивает новые (для себя) знания, умения, навыки и компетенции....». Компетентность — характеристика требований к человеку, которые позволят стать ему компетентным в определенном виде деятельности. Компетентность — способность на основе органического единства знаний, умений и опыта осуществлять как привычную, так и новую профессиональную деятельность [1—5].

При вхождении в европейское и мировое образовательное пространство существует очень важное условие — сохранение отечественных образовательных традиций. В 2003 году Российская Федерация подписала Болонскую декларацию. Основные направления Болонской декларации совпадают с планами реформирования системы образования в России. Большое внимание уделяется эффективности и качеству подготовки специалистов. К сожалению в настоящее время развитие системы медицинского образования приобретает болезненные формы, поскольку речь идет не о просвещении, а об образовательной услуге, согласно закону «Об образовании» (2012) [6, 7].

По мнению А. К. Суббетто, ВУЗ можно считать системой, состоящей из элементов, включающих педагогическую, научно-исследовательскую составляющие, а также

хозяйственную, социальную составляющие, и по мнению Л. С. Гребнева, сюда следует добавить систему управления. Образовательная деятельность в структуре педагогической системы является ведущей, в ходе которой оказываются услуги в рамках основного и дополнительного (послевузовского) образования с выпуском учебно-методической продукции. В научно-исследовательской системе ведущей является научная деятельность, результатом которой является научно-техническая продукция, произведенная в ВУЗе. Во взаимодействии этих двух систем обеспечивается формирование интегрированного продукта, включающего инновационные разработки и образовательные услуги [1, 8, 9].

Парадигма образования меняется. Теперь уже не человек учит, а человек учится. Логика образования направлена на самостоятельную работу личности, где она (личность) переходит на новый уровень творческого развития. Формирование парадигмы образования с ориентацией на критерии Болонского процесса, предъявляют новые требования к качеству образовательной системы, развитию профессиональной компетентности личности [10]. Компетентность определяется как обладание человеком соответствующей компетенцией, включающей его личностное отношение к ней и предмету деятельности, понимание ответственности за свои действия. Компетентностный подход в образовании положил начало формированию модульных дисциплин, которые формируют группу родственных компетенций, обеспечивающих формирование специалиста, способного построить знание в соответствии с новыми условиями [11].

Компонентами компетентности Дж. Равен [12] считает те «характеристики и способности людей, которые позволяют им достигать лично значимых целей». Эти компоненты компетентности разделены на когнитивные (определение препятствий на пути достижения целей), аффективные (удовольствие от работы) и волевые (настойчивость, решимость, воля). Развитие новых навыков, умений и видов компетентности происходит в зависимости от тех целей, которые значимы для индивида в настоящее время.

Современные потребители образовательных услуг оценивают качество образования и подготовленность специалистов по уровню их компетентности. Эффективность процесса преподавания в ВУЗе, включая и медицинский, определяется не только высоким уровнем компетентности в области медицинских знаний, но и владением элементами коммуникативной компетенции — одной из общих компетенций, на основе которой строится профессиональная компетентность педагога, обучающего будущего специалиста, для этого необходимо формировать навыки лично-ориентированных, интерактивных, проектных форм обучения с учетом нормативной модели требований, отражающих профессиональную педагогическую компетентность педагога [5, 13].

Преподаватели высшей медицинской школы — особая категория педагогов, имеющих специфические функции, условия и методы работы, квалификационные и личностные характеристики. Сегодня в условиях реформы высшего образования повышается ответственность преподавателей

медицинских ВУЗов за результаты своего труда, поэтому значимым становится обеспечение соответствия квалификации преподавателей компетентностному подходу в высшем профессиональном образовании в условиях его непрерывности. Это становится возможным при условии использования модульной модели учебного процесса, где меняется соотношение учебной нагрузки в сторону увеличения самостоятельной работы обучающихся с учебно-методической литературой и электронными образовательными ресурсами, при таком подходе предполагается тесное взаимодействие обучающегося и преподавателя, ориентированное на приобретение профессиональных навыков (компетенций). Совершенствование высшего медицинского образования предполагает следование основным принципам Болонской декларации, согласно которым каждый преподаватель медицинского ВУЗа должен дополнительно иметь педагогическое образование, по организационно-педагогическим основам обучения в медицинском ВУЗе, дидактическим основам разработки и применения в медицинском ВУЗе современных технологий обучения по программе «Преподаватель высшей школы» (приказ Минобрнауки РФ «О введении в действие Государственных требований к минимуму содержания и уровню подготовки для получения дополнительной квалификации «Преподаватель высшей школы». Принцип модульного построения и совместимости программ позволяет решать проблему целесообразности достаточности и избирательности в подготовке преподавателей медицинских ВУЗов разных уровней квалификации, в определении объема, содержания и трудоемкости рекомендуемой образовательной программы [13–15].

Профессиональное образование своей главной целью ставит реализацию профессиональной составляющей развития личности. Главная претензия работодателей к профессиональным образовательным учреждениям сегодня — оторванность полученных знаний от практики, что проявляется неумением обращаться с современным оборудованием, в психологической неподготовленности к реалиям производства. Работодатели — главные врачи — часто укоряют ВУЗы в «теоретизированной подготовке», но при этом сами формально подходят к проведению производственных практик. Работодатель должен участвовать в организации и проведении производственных практик, участии в итоговой аттестации. Хотелось бы, чтобы работодатели высказывали свои замечания и претензии по качеству подготовки в учебном процессе. Вместо того, чтобы целенаправленно «выживать» кафедры из отделений и больниц, необходимо закреплять их в лечебно-профилактических учреждениях. Помимо разработки компетенций важную роль в сотрудничестве с работодателями играет организация стажировок. Адекватная и разносторонняя оценка работодателем качества профессионального образования может быть дана только после того, как выпускник (специалист) сможет проявить себя на практике, на рабочем месте, в конкретном лечебно-профилактическом учреждении. Очевидно, что от такого взаимодействия выиграют обе стороны социального партнерства, работодатель получит специалиста необходимой квалификации, образовательное учреждение имеет

возможность осуществить подготовку специалистов, востребованных на рынке труда, что существенно повысит престиж и авторитет учебного заведения [16].

Важным в развитии высшего медицинского образования в России является интеграция высшей школы в европейское образовательное пространство, что выражается в реализации образовательных стандартов третьего поколения, внедрением инновационных подходов в психолого-педагогическое обеспечение образовательного процесса и методической готовности к этому профессорско-преподавательского состава. Ставится задача повышения уровня компетентности врачей-педагогов с точки зрения овладения инновационными методиками обучения и готовности их реализации в реальном педагогическом процессе [17].

В. И. Андреев [18] предлагает включить в модель знания базовых психолого-педагогических понятий; закономерности учебного процесса и дидактические принципы; современные теории и технологии обучения; требования к подготовке и эффективному проведению различных форм организации обучения; обучить методологии и методологическим принципам обучения; методам педагогического исследования. Степень сформированности компетенций, предложенная в модели профессиональной компетентности педагога, обеспечит наиболее полное развитие индивидуальных способностей и личностных качеств обучающихся. Федеральный государственный образовательный стандарт переносит акценты основной образовательной программы с содержательной стороны дисциплин, выраженной через знания, умения и навыки (чему преподаватель должен учить), на ожидаемые результаты, выраженные в компетенциях (что специалист должен уметь после успешного окончания изучения дисциплины). Это требует увеличения разнообразия используемых образовательных технологий преимущественно деятельного и интерактивного типа [1]. Таким образом, предполагается трансформация организации образовательного процесса и структуры занятий. Меняются роли обучающихся и преподавателей в образовательном процессе. Пассивные слушатели должны превратиться в активных участников образовательного процесса, тогда как преподаватели должны стать «наставниками и путеводителями». Выше обозначенное ведет к изменению содержания и структуры функций и компетенций преподавателей ВУЗов [19].

Новая образовательная парадигма от репродуктивно-исполнительской к культуру-творческой модели позволяет человеку в 21 веке обучаться в гуманистически ориентированном педагогическом пространстве, осуществляя свое право проектировать содержание обучения и свой темп его усвоения на отдельных этапах. В центре внимания преподавателя личность обучающегося, его познавательная деятельность, прививается умение учиться и «вкус» к самостоятельному познанию. С помощью интегрированного преподавания дисциплин достигается мотивация познавательного процесса, интенсификация процесса выработки профессиональных компетенций, решение одного и того же вопроса при значительном повышении самостоятельности обучающегося в работе [20].

В настоящее время формируется общественная парадигма, основанная на знаниях. Осознание важности социально-экономического потенциала образования привело к идеологии и практике непрерывного обучения «длиною в жизнь». Цели и задачи такого обучения провозглашены в 1999 году в Кельнской хартии на саммите Большой восьмерки. «Непрерывное образование должно стать главной политической программой гражданского общества. Ход и перспективы реализации идеи непрерывного образования в государствах членах ЕС отражены в проекте «Образование и обучение 2020» [21, 22].

В России задача формирования системы непрерывного образования сформулирована в 2004 году в рамках приоритетных направлений развития образовательной системы Российской Федерации. Для принятия стратегии «образование в течение всей жизни» т. е. непрерывного профессионального развития особенно важны годы обучения в медицинском ВУЗе. Создание непрерывного образовательного континуума преподавателей высшей медицинской школы ставит во главу угла включение обучающегося в образ жизни врача, формируя у него профессионально-субъектную позицию. Это выработка, передача, распространение знаний, формирование у того, кто учится, осознания необходимости учиться на протяжении всей жизни.

Сегодня приходится признать, что сложившаяся в стране система профессионального медицинского образования характеризуется рядом слабых сторон: несоответствие качества подготовки специалистов современным требованиям, отсутствие интегрированной системы профессиональной подготовки в условиях «ВУЗ — реальная клиническая практика», отсутствие стандартизированной для задач практического здравоохранения технологии внешней оценки качества профессионального образования.

Слабым звеном отечественного образования является и дополнительное (последипломное) обучение — образование для взрослых людей, получаемое в разнообразных формах переобучения и дополнительного обучения. Традиционная модель обучения, когда работники приобретают необходимые знания и навыки в периоде трудовой деятельности, неадекватна реалиям современного общества. Переход России к непрерывному образованию требует разработки специального подхода к формированию содержания, организации и контроля результатов образования. Развитию подобного подхода препятствует отсутствие современной национальной системы квалификаций, механизма формирования современных стандартных требований к профессии и стандартных технологий для каждой специальности. Переход к непрерывному обучению требует изменения системы управления образовательной сферой и ее ресурсного обеспечения [11, 23].

К идеологическим и методологическим предпосылкам концепции непрерывного образования относят исследования Ф. Кумбса, выводы доклада Международной комиссии ЮНЕСКО об изменении парадигмы современного образования [22, 24]. Формирование базовых основ современной системы непрерывного образования предполагает создание условий для решения взаимосвязанных задач: развитие конкурентной образовательной среды и ее насыще-

ние разнообразными образовательными услугами, создание инфраструктуры непрерывного образования, внедрение современных технологий обучения, новых финансовых механизмов. Укоренившиеся в системе профессионального дополнительного образования методы преподавания не обеспечивают формирование у слушателей способностей к практическим действиям в изменившихся экономических условиях, поскольку базируется на традиционных лекционных методах обучения, поэтому должна быть решена проблема перехода непрерывного профессионального образования на новые технологии обучения (образовательные модули, проектные методы обучения, стажировки, дистанционное обучение и др.), что повысит эффективность образования [15]. Дистанционное обучение как разновидность телекоммуникационного вида образования, является инновационной составляющей в медицинской отрасли, включает дистанционные технологии и реализуется средствами интернет-технологий или другими компьютерными средствами, предусматривающими интерактивность. Любое обучающее мероприятие, проводимое с применением дистанционных образовательных технологий, может быть оценено в кредитах (зачетных единицах). Перспективной задачей ВУЗа является развитие и внедрение высоких технологий в научную, педагогическую и клиническую деятельность на всех этапах профессионального образования врачей. В образовательных программах послевузовского профессионального образования сформулирован модульный принцип построения учебного процесса, а также рекомендации по организации учета учебной нагрузки в зачетных единицах как меры достижения обучающимися определенных профессиональных компетенций. Кредитно-модульная система становится не только основой подготовки высококвалифицированного специалиста, но и долговременной перспективой повышения качества этого процесса, важным составным элементом непрерывности профессионального развития врача [25].

Специфика организации обучения обусловливается особенностями контингента обучающихся, а также целями, содержанием и условиями обучения. По этим параметрам обучение на довузовском и послевузовском этапах различаются. Обучающиеся в послевузовском сегменте сферы образовательных услуг относятся к категории взрослых учащихся. Основной целью их обучения является удовлетворение конкретных и индивидуализированных образовательных потребностей, ориентированных на приобретение компетенций, необходимых для совершенствования своих социальных ролей и для развития собственной личности. Содержание четко обусловлено конкретной сферой практической деятельности. Специфические условия характеризуются сжатым бюджетом времени, краткими сроками обучения и в ряде случаев совмещением непростых и ответственных профессиональных обязанностей. Указанные параметры требуют организации обучения специалистов на андрагогических принципах, которые все активнее и шире используются на уровне последиplomного и дополнительного профессионального образования. При этом основной проблемой преподавателей сферы последиplomного и дополнительного профессионального образования в организации обучения на андрагогических принципах является

недостаточный уровень компетентности т. е. недостаточный уровень умений выполнять действия и функции специалиста, обучающего взрослых людей, основанных на знаниях, навыках, личностных качествах и ценностных ориентациях. Решение этой проблемы является ключом к решению и других проблем организации обучения на андрагогических принципах в сфере послевузовского и дополнительного профессионального образования.

Проблема непрерывного медицинского образования методологически восходит к Гиппократу, утверждавшему беспредельность совершенствования искусства врачевания. Человек, избравший профессию врача, обречен на вечное учение, он должен быть компетентной личностью. Непрерывное медицинское образование — процесс, включающий оценку профессиональной практики врача с приобретением коммуникаций и компетенций. До настоящего времени традиционное последиplomное непрерывное профессиональное образование в России как система получения знаний отстает от реальных потребностей современной медицинской науки и требований международной медицинской практики, поэтому назрела необходимость существенных перемен в этой области. К основным причинам снижения качества медицинского образования относятся низкий уровень оснащенности учебного процесса, снижение образовательного уровня, недостаточная клиническая подготовка врача, низкая мотивация врача к повышению профессионального уровня [11, 14].

Концепция развития непрерывного медицинского образования в Российской Федерации подготовлена во исполнение Указа Президента РФ № 598 от 07.05.2012 г., в котором поставлена задача разработки современной программы повышения квалификации и оценки уровня знаний медицинских работников, и в целях реализации положений Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (№ 323 от 21.11.2011). Важнейшей предпосылкой для развития непрерывного медицинского образования явилось широкое обсуждение общественностью и разработка проекта Федерального закона «Об образовании в РФ». Это связано с неудовлетворительными показателями качества и безопасности медицинской помощи: по данным ФОМС, до 60% случаев оказания медицинской помощи по результатам проведенной экспертизы качества медицинской помощи, имеют дефекты, т. е. почти каждый второй случай. Объективные показатели качества и безопасности медицинской помощи в 2 раза хуже, чем в развитых странах. Неудовлетворенность пациентов (более 2/3) качеством и доступностью медицинской помощи. Увеличение объемов медицинской информации и скорости ее обновления. Внедрение в практику новых сложных медицинских технологий, применение которых требует дополнительных знаний и умений. Появление новых высокоэффективных информационных, телекоммуникационных и дистанционных технологий, внедрение которых в практику медицинского образования снижает издержки и предоставляет дополнительные возможности по объективизации знаний [26].

Заключение

На современном этапе в системе здравоохранения должны котироваться не просто «квалифицированные

профессионалы» в узком плане, а творческие личности, способные приобретать нужные компетентности и на их основе новые методы подготовки других специалистов. Важна творческая педагогическая индивидуальность, которая всегда опосредована личными качествами преподавателя, ведь творческое своеобразие — это высшая характеристика педагога. Россия должна входить в Болонский процесс, не разрушая при этом основ своего образования, а развивая их, при дальнейшем совершенствовании системы национального медицинского образования с учетом образовательных стандартов. Обеспечение инновационного характера медицинского образования качественно нового уровня с учетом современных требований и мировых тенденций с формированием системы непрерывного образования как инструмента профессионального развития должно стать стратегической целью, а реализация этой цели, как справедливо отмечает П. В. Глыбочко, предполагает решение стратегических направлений: внедрение компетентностного подхода, развитие вариативности образовательных программ, с использованием новых образовательных технологий, внедрение эффективной качественной подготовки и переподготовки специалистов на базе опыта передовых институтов, формирование системы внешней независимой сертификации профессиональных компетенций и аккредитации специалистов, создание системы непрерывного профессионального развития, основанной на принципах открытого образовательного пространства.

Литература:

1. Гребнев Л.С. Высшая школа в новом законе «Об образовании: хотим как лучше? // Высшее образование в России. — 2011. — № 1. — С. 13–25.
2. Арабидзе Г.Г., Киденцова С.И. Тенденции развития оценки и компетенций по профильным дисциплинам медицинских специальностей высшего профессионального образования // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — № 2. — С. 57–64.
3. Кантарев П.Ф. Дидактические очерки, теория образования (1985): Избранные педагогические сочинения. — М.: Педагогика, 1982. — С. 351–355.
4. Куршев В.В. Новое образовательное медицинское пространство — важнейший фактор прдготовки компетентного специалиста // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 280–282.
5. Романцов М.Г., Мельникова И Ю. Профессиональная (педагогическая) компетентность преподавателя вуза // Вопросы дидактики и компетентность. — Санкт-Петербург, 2013. — С. 32–38.
6. Романцов М.Г., Гребенюк Т.Б., Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Даниленкова Г.Г. Использование методов конструктивной педагогики в реализации Болонской декларации при обучении будущих врачей // Здравоохранение Российской Федерации. — 2011. — № 1. — С. 32–35.
7. Суровцева Т.И. Традиции и современность в развитии высшей школы в России XXI века (К 10-ти летию подписания Болонской декларации) // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 490–492.
8. Гринкруг Л.С. Проблемы обновления образовательной системы вуза // Высшее образование в России. — 2011. — № 7. — С. 20–26.
9. Субетто А И. Система управления качеством в вузе (модель): материалы симпозиума « Квалиметрия в образовании: методология и практика». — Москва: Исследовательский центр подготовки качества специалистов, 2003. — 25 с.
10. Болонский процесс: поиск общности европейских систем высшего образования (проект TUNING) / Под научн. ред. В.И. Байденко. — Москва: Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2006. — 211 с.
11. Юшук Н.Д., Мартынов Ю.В. Непрерывное обучение врачей — требование современной практики здравоохранения // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2013. — № 1. — С. 16–25.
12. Равен Дж. Компетентность в современной обществе /пер. с англ. — Москва, 2002. — С. 280–298.
13. Перевощикова М.А. Подготовка сотрудников кафедр медицинских вузов по педагогике // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 391–393.
14. Лопанова Е.В., Новиков А.И., Патюков А.Г. Опыт и перспективы организации непрерывного образования преподавателей медицинского вуза // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 314–316.
15. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Модульно-компетентностный подход на этапе последилоного обучения врачей / Подготовка врачей и провизоров в условиях реформирования профессионального образования: материалы конференции. — Уфа, 2013. — С. 13–15.
16. Борисова Н.В., Петрова П.Г., Пшенникова Е.В. Оценка качества медицинского образования работодателями в рамках внедрения федеральных стандартов // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 77–79.
17. Артюхина А.И., Чумаков В.И. Педагогическая рефлексия как один из ведущих факторов качественного повышения квалификации врачей-педагогов медицинского университета // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 29–32.
18. Андреев В.И. Эвристика для творческого саморазвития. — Казань, 1994.
19. Боев В.М., Мирошниченко И.В., Нефедова Е.М. Оптимизация работы ППС как важнейшая проблема реформирования медицинского образования // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 60–62.
20. Гуменюк С.Е., Сидельников А.Ю. Нестандартные формы интегрированных занятий и формирование профессиональных компетенций // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 135–136.
21. Орланова А.И. Обществу знаний — непрерывное образование // Высшее образование в России. — 2011. — № 2. — С. 114–120.
22. Образование в экономике России: Аналитический доклад. — Москва: Федеральный институт развития образования, 2008.
23. Егоров В.Б., Ушакова И.А. Информационно-образовательная среда в медицинском вузе // Подготовка врачей и провизоров в условиях реформирования профессионального образования: материалы конференции. — Уфа, 2013. — С. 170–171.
24. Кумбс Ф. Г. Кризис образования в современном мире / Перевод с англ. — М: Прогресс, 1990. — 293 с.
25. Котельников Г.П., Измалков С.Н., Федорина Т.А. Кредитно-модульный принцип обучения в интернатуре и ординатуре как важнейший элемент системы непрерывного профессионального развития специалиста // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 249–252.
26. Проект концепции развития непрерывного медицинского образования с участием профессиональных медицинских организаций РФ // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — № 3. — С. 72–79.

Трудности дифференциального диагноза гемолитико-уремического синдрома у детей

Л. А. ЛИТЯЕВА, О. В. КОВАЛЕВА

ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ РФ, Оренбург

В статье описывается случай гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с диареей неустановленной этиологии у ребенка 2 г. 10 месяцев, а также результаты проведенного обследования, терапия и исход с указанием трудностей диагностики и лечения.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, кишечная инфекция, веротоксин, дети

Difficulties in the Differential Diagnosis of Hemolytic Uremic Syndrome in Children

L. A. Lityaeva¹, O. V. Kovaleva¹

Orenburg State Medical Academy

The article describes a case of haemolytic-uraemic syndrome associated with diarrhea of uncertain etiology in a 2-year-old child. The authors present the results of the survey, the therapy and the outcome this disease, emphasizing difficulty in diagnosis and treatment.

Key words: hemolytic-uremic syndrome, intestinal infection, verotoxin, children

Контактная информация: Людмила Алексеевна Литяева — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМА МЗ РФ; 460014, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, (3532) 56-02-53

УДК 616.98-07

Термин гемолитико-уремический синдром (ГУС) впервые использован Gasser в 1955 г. ГУС определяется триадой симптомов: микроангиопатическая гемолитическая анемия, почечная недостаточность и тромбоцитопения, и является одной из частых причин острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста. Исход заболевания во многом определяет своевременность диагностики и соответствующее лечение.

Выделяют 2 формы ГУС: типичный, как правило ассоциированный с диареей ГУС-(Д+) и атипичный, не связанный с диареей ГУС-(Д-). Самыми частыми причинами типичного ГУС у детей являются диарея (90%), атипичного или спорадического — инфекция верхних дыхательных путей (10%) [1]. Этиологический фактор должен обладать способностью повреждать эндотелиальные клетки. Таким свойством наделен шига-подобный токсин или веротоксин, продуцируемый энтерогеморрагическими эшерихиями (*Escherichia coli* O157:H7 являющимися причиной ГУС у детей в 70—85% случаев), а также *Shigella dysenteriae* type 1, *Aero-monas hydrophilia* и нейраминидаза *Streptococcus pneumoniae*. Кроме этого, развитие ГУС могут вызывать некоторые штаммы *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*, а также вирусы ветряной оспы, ЕСНО, Коксаки А и В. [1—3].

Энтерогеморрагические *E. coli* вызывают повреждение кишечника и поступление в циркуляцию веротоксина. Последний действует на клетки, имеющие специфические веротоксин-рецепторы, которые обнаружены в эндотелии почек, кишечника, ЦНС, нейтрофилах, моноцитах, особенно в эндотелии гломерул и мезангии почек. В результате эндотоксина веротоксин проникает в клетку и приводит к блокаде синтеза белка (цитотоксическое действие). Кроме этого, липополисахариды *E. coli* стимулируют синтез цитокинов (интерлейкинов IL-1, TNF), активизируют нейтрофилы с образованием протеза, что усиливает повреждение эндотелия [4].

В результате повреждения эндотелиальных клеток наступает каскад событий, которые завершаются образованием тромбоцит-фибрин-гиалиновых микротромбов, закрывающих мелкие артерии и капилляры почек. Макроско-

пически почки отечные, бледные с множеством кровоизлияний на поверхности. Васкулит обычно отсутствует. Гистологически в клубочках обнаруживаются набухшие эндотелиальные клетки. Они отделены от базальной мембраны субэндотелиальной полоской, содержащей вещество, в состав которого входят фибрин, тромбоциты, фрагменты эритроцитов. Мезангий расширен. В капиллярах клубочков и мелких артериях определяются микротромбы. Это приводит к острому корковому некрозу, вовлекающему гломерулы и канальцы [2] (рис. 1).

Клиника. Продромальный период длится 2—14 (в среднем 6) дней и характеризуется эпизодом диареи с примесью крови. Начало ГУС сопровождается ухудшением общего состояния ребенка, нарастанием вялости и бледности кожного покрова, у части больных приобретающего иктеричный оттенок. Лихорадка присутствует у 5—20% пациентов. Отмечается снижение диуреза, появление пастозности век, голеней и азотемии. У 50—70% детей ГУС (Д+) развивается олигоанурическая ОПН. Наблюдается стойкая артериальная гипертензия.

При тяжелом течении ГУС наблюдаются экстраренальные поражения. Вовлечение в процесс ЦНС (судороги, кома, корковая слепота), сердца (ишемия с развитием недостаточности, аритмии), легких (кровоизлияния, отек), любого отдела ЖКТ (эзофагит, энтероколит, некроз, перфорация, инвагинация кишечника, гепатит, панкреатит).

Анемия характеризуется внезапным началом, быстрым снижением гемоглобина до 60—80 г/л, иногда до критических цифр (30—40 г/л), с ретикулоцитозом, анизоцитозом. Кроме этого, отмечается лейкоцитоз.

Тромбоцитопения умеренная, иногда бывает кратковременной или рецидивирующей, может привести к появлению петехий (у 15—18% пациентов), но обычно протекает без кровотечений.

Неблагоприятными прогностическими признаками являются: раннее появление анурии и ее длительность более 2 недель, прогрессирующее поражение ЦНС, микротромбы более чем в 60% гломерул, лейкоцитоз более $20 \times 10^9/л$ [1—3, 5].

Диагностике ГУС помогают лабораторные методы обследования — микроскопическая картина крови, позволяющая выявить фрагментированные эритроциты, могут быть гигантские тромбоциты. Отмечаются умеренная и транзиторная непрямая гипербилирубинемия, значительное повышение мочевины и креатинина крови. Трансаминазы крови могут быть несколько повышены. Уровень комплемента крови (С3 и С4) снижен. Гаптоглобин значительно снижен. В анализе мочи обнаруживается протеинурия — от незначительной до выраженной, эритроцитурия, гемоглобинурия, гемосидеринурия. При ультразвуковом исследовании почки увеличены, повышенная экзогенность паренхимы.

В обследовании детей необходимо также предусмотреть бактериологическое исследование кала, с обязательным посевом на энтерогеоморрагические *E. coli* O157:H7.

Продолжительность ГУС зависит от его тяжести. При среднетяжелом течении диурез не меняется, снижение функции почек умеренное. При тяжелом течении — анурия, требующая диализа, и развитие экстраренальных поражений. Наличие лихорадки и лейкоцитоза — критерий риска развития тяжелого ГУС.

Терапия. В настоящее время осуществляется поддерживающее лечение, направленное на сохранение гематокрита в приемлемых пределах, нормализацию содержания электролитов в сыворотке крови и поддержание водного баланса, а также на борьбу с артериальной гипертензией и судорогами. Показана высококалорийная диета с ограничением соли. При отеком синдроме — мочегонные средства (фуросемид), при тахикардии — бета-адреноблокаторы. При тяжелой гипертензии предпочтительна непрерывная инфузия нитропруссид натрия с постоянным АД-мониторингом. Если гематокрит менее 20%, гемоглобин менее 60 г/л, переливают эритроцитную массу.

Около 50% пациентов с типичным ГУС нуждаются в диализе (перитонеальный или гемодиализ), причем в раннем его начале. Показания к назначению: олигурия, резистентная к мочегонным средствам, выраженные гипергидратация, гиперкалиемия, гипонатриемия, ацидоз. Некоторые авторы предлагают проведение плазмафереза с трансфузией свежезамороженной плазмы при ГУС (Д-), а также в случае длительной анурии (более 2 недель) или тяжелых осложнений со стороны ЦНС при ГУС (Д+). Лечение антибиотиками при ГУС (Д+) остается спорным. Их применение может увеличить риск развития ГУС у детей с диареей, поскольку увеличивается продукция веротоксина [1–5].

Исходом острой стадии ГУС при благоприятном течении является полиурическая стадия ОПН, которая продолжается 1–1,5 месяца. Летальность при адекватной помощи составляет 5–15% [1].

Приводим пример истории болезни ребенка с гемолитико-уремическим синдромом. Цель демонстрации: мониторинг клинико-лабораторных показателей диареи, ассоциированной с ГУС у ребенка раннего возраста с фульминантным течением, и анализ причин поздней диагностики заболевания.

Елена, 2 г. 10 мес. Анамнез заболевания: заболела остро утром 31.10.12 г. после приема в пищу, со слов матери, сладкого творожного сырка. Девочка стала вялой, к вечеру появился жидкий стул с частотой до 4 раз в сутки желто-коричневого цвета, с комочками непереваренной пищи. В ночь на 1.11.12 г., в связи с сохраняющейся ди-

ареей, мать вызвала бригаду скорой помощи, по рекомендации которой ребенку дала ½ таб. имодиума (лоперамида гидрохлорид). В 3 часа ночи в кале появились примеси слизи и крови, беспокоили выраженные боли в животе, девочка была госпитализирована в инфекционное отделение ЦРБ г. Сорочинска 1.11.12 г. в 5 часов утра с диагнозом: «Кишечная инфекция по типу гастроэнтерита. Тяжелой степени тяжести».

Из анамнеза жизни было выявлено, что ребенок от 1-й беременности у женщины 30 лет. Беременность протекала с угрозой прерывания. У матери желчно-каменная болезнь, хронический холецистит. Роды 1-е, самостоятельные, в срок. Закричала сразу. Вес при рождении 4150 г., рост 56 см. Оценка по шкале Апгар 7/8/9 баллов. Вакцинирована по календарю. С 1,5 лет посещает ДДУ. Перенесенные заболевания — ОРВИ легкого течения 3 раза. Состояние при поступлении в стационар оценено как тяжелое.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований при поступлении в стационар (от 1.11.12). Общий анализ крови: гемоглобин 159 г/л, эритроциты — $4,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $56,4 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови: общий белок — 47,3 (норма 62–82 г/л), билирубин 6,4 (норма до 20,4 мкмоль/л), креатинин 45,5 (норма 26–72 мкмоль/л). Общий анализ мочи — отсутствует (мочится в памперсы). Бактериологическое исследование испражнений на кишечную группу бактерий — результат отрицательный. УЗИ органов брюшной полости: признаки токсических изменений в печени и почках. Обзорная рентгенография брюшной полости: пассаж бария по кишечнику замедлен.

На 3-й день от начала заболевания (2.11.12) общее состояние ребенка ухудшилось: появился выраженный болевой синдром. Температура тела — 36,8–37,4 °С. Жидкий стул до 10–15 раз за сутки с тенезмами, со слизью и примесью крови (по типу «малинового желе»). Девочка консультирована хирургом ЦРБ, заподозрена инвагинация кишечника и была переведена в хирургическое отделение ЦРБ, затем в ОРИТ с диагнозом: Инвагинация кишечника?

Результаты биохимического анализа крови (от 2.11.12 г.): общий белок 52 г/л, альбумины 28 г/л, билирубин общий 14,8 мкмоль/л, АсАт — 47,1 Ед/л, АлАт 10,4 Ед/л, глюкоза 4,14 ммоль/л, креатинин 60 мкмоль/л, мочевина 7,5 ммоль/л, калий 4,85 ммоль/л, натрий 122,8 ммоль/л, фибриноген 3,6 г/л.

В лечении получала: дезинтоксикационную терапию, антибиотики (цефотаксим, амикацин), дицинон, аспаркам, диету. На фоне проводимой терапии положительной динамики не было, сохранялись болевой синдром, жидкий стул со слизью и кровью по типу «малинового желе». По санавиации пациентка переведена в Центр детской хирургии г. Оренбурга, куда поступила в реанимационное отделение в 4 часа утра (3.11.12 г.) с диагнозом «Инвагинация кишечника? Кишечная инфекция по типу гастроэнтерогеомоколита. Тяжелой степени тяжести».

Состояние ребенка при поступлении было тяжелым за счет интоксикации и абдоминального синдрома. Положение вынужденное, кожа бледная, сухая. Мелкоточечные геморрагические элементы на теле. Температура тела 37,6 °С, ЧД = 28 в мин, ЧСС = 120 в мин. Язык сухой,

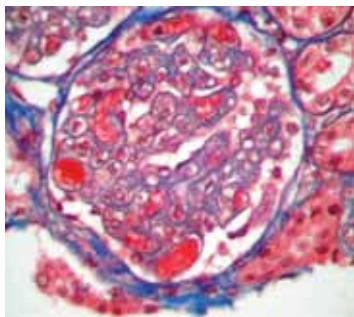


Рисунок 1. Тромботическая микроангиопатия почек



Рисунок 2. Патологоанатомическая картина толстой кишки



Рисунок 3. Слизистая толстой кишки на фоне ГУС (макропрепарат)



Рисунок 4. Патологоанатомическая картина почек на фоне ГУС (макропрепарат)

обложен белым налетом, живот вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации — болезненность в левой половине живота, в левой подвздошной области пальпируется опухолевидное образование мягкоэластичной консистенции, умеренно болезненное. Зияние ануса, пенистое отделяемое с примесью крови. Стул 5 раз/сутки. Диурез 600 мл/сутки.

Копрограмма от 3.11.12 г. Консистенция стула — не оформленный, цвет — желтый, лейкоциты — 1—2—3 в п/зр., эритроциты — 0—0—1 в п/зр, детрит — большое количество, слизь++++. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Результаты инструментальных исследований от 3.11.12. Ректороманоскопия. Ректоскоп введен на 20 см, дальше ввести было невозможно из-за выраженного отека слизистой и постоянной obturации воздушного канала эндоскопа слизью. Слизистая гиперемирована, резко отечная. Кровоточивость, кровоизлияния, эрозии, слизистая бугристая, вся ярко гиперемирована, микроабсцессы, гноевидная слизь. Содержимое кишечника: слизисто-гнойное, кровь, скудное. Взята биопсия слизистой. Заключение: Признаки эрозивного колита тяжелой степени.

Колоноскопия. Выявлены изменения слизистой оболочки толстого кишечника на всем протяжении — идентичны таковым при ректороманоскопии.

Рентгенография органов брюшной полости с барием. Петли кишечника смещены влево, задержка контраста в тонком кишечнике. Признаков кишечной непроходимости нет.

УЗИ органов брюшной полости. Перистальтика отсутствует, содержимое в толстом кишечнике — анэхогенное, скудное (кровь?). В правых отделах барий. Лимфоузлы не видны.

Достоверных эхопризнаков инвагината нет. Стенка кишечника резко утолщена до 7—9 мм в левых отделах живота, отечная, биструктурная (складки не дифференцируются).

УЗИ от 5.11.12. Эхо-признаки увеличения размеров печени и селезенки, поджелудочной железы. Энтероколит. Диффузные изменения паренхимы почек (нефропатия).

Общий анализ мочи от 5.11.12. Цвет-светло-желтый, прозрачная, белок — 0,056 г/л, сахар — +++, удельный вес — 1015, ацетон — отр. Микроскопия: эпителий — 3—5—9 в п/зр., лейкоциты — 7—9—13 в п/зр., эритроциты — 0—0—1 в п/зр., слизь — значит. кол-во, бактерии — значит. кол-во.

Проводимое лечение. Антибиотикотерапия — цефазолин, метронидазол. Инфузионная терапия: внутривенно капельно — СЗП О(II), Rh(+) в объеме 120 мл., реополиглюкин, 10% раствор глюкозы, 7,5% раствор хлорида калия, 10% раствор хлорида натрия, рефортан, 5% альбумин, 1,5% реамберин, физ.раствор, эпсилон-аминокапроновая кислота, дицинон, витамин С, цитофлавин. Общий объем инфузионной терапии составил 1670 мл за сутки. На фоне проводимого лечения купировался геморрагический синдром, уменьшился синдром интоксикации и кишечный синдром, но значительно снизился диурез (олигурия).

На 6-й день болезни (5.11.12) развилась острая почечная недостаточность (анурия более суток) и ребенок был экстренно переведен в специализированное отделение Областной детской клинической больницы г. Оренбурга с диагнозом: «Кишечная инфекция по типу гастроэнтерогемоколита. Тяжелой степени тяжести. Осложнение — гемолитико-уремический синдром. Острая почечная недоста-

Таблица 1. Результаты проведенных лабораторных исследований

Показатели	Нормы для детей	3.11.12	5.11.12
Гемоглобин	110—140 г/л	113	104
Эритроциты	4—4,5 x 10 ¹² /л	—	4,03
Лейкоциты	4—9 x 10 ⁹ /л	54	63,4
Тромбоциты	180—320 x 10 ⁹ /л	90	65
Гематокрит	32—40%	—	29,8
Общий белок крови	62—82 г/л	—	47,0
Альбумины	37—55 г/л	—	27,0
Билирубин общий	2—15,5 мкмоль/л	28,4	14,1
Билирубин прямой	0—3,4 мкмоль/л	21,3	—
АсАТ	до 40 Ед/л	7,9	128,3
АлАТ	до 40 Ед/л	6,96	34,9
Глюкоза	3,3—5,6 ммоль/л	—	7,49
Креатинин	26—72 мкмоль/л	65	238
Мочевина	2—7,4 ммоль/л	5,2	12,43
Калий	3,5—5,1 ммоль/л	5,15	4,53
Натрий	136—146 ммоль/л	103,4	113
ЛДГ	до 576 Ед/л	—	1821

точность». Через 30 минут от начала гемодиализа констатирована биологическая смерть.

Протокол вскрытия № 869 от 6.11.12 г. Точечные кровоизлияния в слизистой желудка. Тонкая кишка с обычным содержимым и видом слизистой. Толстая кишка изменена на всем протяжении, утолщена, уплотнена, ярко-красная снаружи (рис. 2). Оформленного толстокишечного содержимого нет, немного коричневатой слизи, остатки бария. Слизистая красно-коричневого шагренового вида, однотипные изменения в виде выраженного отека и кровоизлияния в подслизистой, геморрагического некроза собственно слизистой разной глубины, целиком или с сохраненными доньями (рис. 3). В подслизистом и серозном слое — периваскулярные лимфоплазматические инфильтраты. В отдельных артериолах и мелких артериях отчетливое плазматическое пропитывание интимы. Умеренная интрамуральная воспалительная инфильтрация. Почки — распространенные клубочковые изменения: часть малокровных, коллабированных, другие полнокровны с кровоизлияниями, обилие белковых и фибриновых цилиндров в канальцах (рис. 4).

Патанатомический диагноз. Гемолитико-уремический синдром (болезнь Гассера, микроангиопатическая анемия с тромбоцитопенией, диарея+ГУС, тромбо-геморрагический гломеруллит, фибриновые цилиндры в канальцах; плазматическое пропитывание артерий толстой кишки, периваскулярные лимфоплазматические инфильтраты, отек и кровоизлияния в подслизистой, геморрагический некроз собственно слизистой на всем протяжении толстой кишки).

Патанатомическое заключение: Фульминантное течение болезни, острые геморрагические изменения в почках и толстой кишке с некрозом слизистой, признаки внутрисосудистого гемолиза в периферической крови (шизонты), значительная тромбоцитопения укладываются в симптомокомплекс гемолитико-уремического синдрома с диареей.

Заболевание у ребенка началось остро с развития синдрома интоксикации и гастроэнтерита, а к концу суток — гемоколита и геморрагической сыпи. И хотя этиология ОКИ не была установлена, причиной ГУС могла быть энтерогеморрагическая кишечная палочка (ЭГКП), однако нельзя исключить и других возбудителей (кампилобактер, клостридии и др.)

Риск развития ГУС возник уже в первые сутки: наличие гиперлейкоцитоза (54,6 x 10⁹/л), лихорадки и кожного геморрагического синдрома, но был недооценен. В этой связи не контролировались диурез и артериальное давление, что способствовало ускорению темпа его развития. Немалую лепту в это привнесли и трудности дифференциального диагноза, повлекшие за собой позднюю диагностику ОПН и перевод ребенка на гемодиализ.

Сказалось также отсутствие достаточного опыта и практических знаний диагностики этого синдрома и недостаточное количество публикаций по этой проблеме. Нередкость встречаемости на территории РФ ОПН/ГУС, ассоциированных с острым диарейным заболеванием у детей, требует более широкого обследования больных с гемоколитами не только на ЭГКП, но и других возможных возбудителей.

Литература:

1. Миронов Л.Л. Гемолитико-уремический синдром: этиология, эпидемиология, патогенез / Л.Л. Миронов, И.И. Канус // Медицинские новости. — 2003. — № 10. — С. 4—10.
2. Миронов Л.Л. Гемолитико-уремический синдром: диагностика и клинко-морфологическая картина / Л.Л. Миронов, И.И. Канус // Медицинские новости. — 2004. — № 5. — С. 32—36.
3. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме / А.В. Попа и др. // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 4. — С. 134—140.
4. Petruzzello T.N. Verotoxin biology: molecular events in vascular endothelial injury / T.N. Petruzzello., I.A. Mawji, M. Khan, Ph. Marsden // *Kidney International*. — 2009. — 75. — P. 17—19.
5. Краснова Е.И. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей / Е.И. Краснова, О.В. Гайнц, С.А. Лоскутова // *Лечащий врач*. — 2010. — № 10. — С. 45—47.

Романцову Михаилу Григорьевичу 60 лет



14 ноября доктору медицинских наук, кандидату педагогических наук, лауреату премии Правительства Российской Федерации в области науки, профессору кафедры педиатрии и детской кардиологии ГБОУ ВПО Северо-Западного государственного медицинского университета Михаилу Григорьевичу Романцову исполнилось 60 лет.

Профессиональную деятельность Михаил Григорьевич начал после окончания Вуза, хотя в студенчестве работал фельдшером на скорой медицинской помощи. Распределен в Калининградскую область, где и начал свой путь в качестве врача-педиатра Калининградской областной инфекционной больницы. В 1986 г. представил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. А уже в 1992 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В 2000 году М.Г. Романцов защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата педагогических наук. Основные научные направления деятельности профессора М. Г. Романцова в настоящее время касаются изучения эффективности противовирусных средств (индукторов интерферонов) при социально-значимых заболеваниях детского возраста, а также дидактика высшего медицинского образования, профессиональная компетентность врачей.

М. Г. Романцов является лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. Имеет медаль «За укрепление авторитета российской науки», диплом преподавателя высшей школы. Действительный член Российской академии естествознания, заслуженный деятель науки и образования РАЕ.

Михаил Григорьевич в течение многих лет входит в состав редколлегии журналов «Фундаментальные исследования», «Антибиотики и химиотерапия», «Международный журнал экспериментального образования», «Современные проблемы науки и образования».

Преподавательская деятельность М. Г. Романцова проходила в Российском национальном университете им. И. Канта (Калининград), в ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова» (кафедра инфекционных болезней), в ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» (кафедра педиатрии и детской кардиологии). В настоящее время является профессором кафедры по курсу детских инфекций ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Меч-

никова». Под руководством М. Г. Романцова защищены 7 кандидатских диссертаций. Михаил Григорьевич Романцов — автор более 400 научных статей и около 20 руководств для врачей и преподавателей медицинских вузов.

Вот перечень некоторых из них:

Часто болеющие дети: Современная фармакотерапия. Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа». — Москва, 2009. — (соавт. Ф. И. Ершов) (3-е издание).

Антивирусные средства в педиатрии. — Москва: Изд. Дом «Русский врач», 2005. — (соавт. Ф. И. Ершов).

Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа». — Москва, 2007. — (соавт. Ф. И. Ершов)

Противовирусные и иммуноотропные препараты в детской практике. — Изд. Дом «МедиКа». — Санкт-Петербург, 2008. — (соавт. Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко).

Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста. — Москва: Изд. «ЛИТТЕРРА», 2009. — (соавт. Т. В. Сологуб, Ф. И. Ершов).

Антивирусные препараты в практике педиатра (в соавт. с Ф. И. Ершовым, И. Ю. Мельниковой). — Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа». — Москва, 2013.

Синдром воспаления дыхательных путей (соавт. Мельникова И. Ю., Шульдяков А. А.). — Краснодар, 2012.

Вирусные и бактериальные инфекции у детей: современная фармакотерапия (соавт. И. Ю. Мельникова, А. Л. Коваленко). — Краснодар, 2013.

Противовирусные препараты: фармакотерапия основных социально-значимых заболеваний детского возраста. (соавт. Мельникова И. Ю., Ершов Ф. И.). — Краснодар, 2013.

Педагогические руководства: Педагогические технологии в медицине. — Москва: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. — (соавт. Т. В. Сологуб).

Дидактика медицинского образования. Современные подходы к обучению. — Санкт-Петербург: Изд. Дом «Стелла», 2007. — (соавт. Т. В. Сологуб, Т. Б. Гребенюк).

Основы дидактики в профессиональной деятельности преподавателя медицинского вуза. — Санкт-Петербург, 2010. — 71 с.

Высшее профессиональное образование: новые педагогические парадигмы (В помощь преподавателю медицинского вуза) (соавт. Даниленкова Г. Г., Лиознов Д. А.). — Санкт-Петербург, 2011.

Вопросы дидактики и компетентность (соавт. Мельникова И. Ю.). — Санкт-Петербург, 2013.

В свой 60-летний юбилей Михаил Григорьевич Романцов полон сил и энергии, ведет активную преподавательскую и научную работу.

Коллектив кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ, медицинская общественность г. Санкт-Петербурга, редакция журнала «Детские инфекции» поздравляют дорогого Михаила Григорьевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия и дальнейшей успешной творческой работы!