

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ISSN 2072-8107

2014 • Том 13 • № 1

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

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

Подписано в печать 13.03.2014.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Инфекционная заболеваемость в РФ за 2013 г.	5
<hr/>	
Материалы конгресса	
<hr/>	
Резолюция XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»	6
Передовая статья	
<hr/>	
Н. В. Скрипченко, Ю. В. Лобзин, Г. П. Иванова, В. Н. Команцев, Л. А. Алексеева, М. В. Иванова, А. А. Вильниц, Е. Ю. Горелик, Е. Ю. Скрипченко. Нейроинфекции у детей	8
Оригинальные статьи	
<hr/>	
Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, М. А. Ходова, Н. Ф. Смирнова, С. А. Сиверцева, А. В. Смирнов. Роль инфекционных заболеваний в развитии рассеянного склероза в республике Северная Осетия — Алания	19
Т. В. Бархатова, Н. Е. Сенягина, В. В. Краснов. Влияние вируса герпеса человека 6 типа на течение пиелонефрита у детей	26
С. Л. Пискунова, А. В. Гордеев, А. А. Черникова. Рецидивирующий круп у детей	29
Вакцинопрофилактика	
<hr/>	
С. Н. Бениова, С. В. Таранова, А. Л. Сизоненко, С. В. Бабко. Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с хронической ЛОР-патологией	32
Обзор литературы	
<hr/>	
Е. С. Жавберт, Ю. Л. Дугина, О. И. Эпштейн. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований	35
О. В. Шамшева, С. А. Соколов, И. В. Полеско. 30-летний опыт применения рибосомальной вакцины в педиатрической практике	39
Вопросы терапии	
<hr/>	
И. И. Львова, А. А. Шурыгин, А. В. Дерюшева, Ю. А. Шабалина. Иммуноterapia в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков	44
Вопросы диагностики	
<hr/>	
С. С. Андина, А. М. Бичучер, Н. В. Гора, Л. В. Козлов, О. В. Логунов, О. А. Башкина, О. В. Рубальский, В. А. Алешкин. Динамика активности некоторых компонентов комплемента при лечении атопического дерматита у детей	48
В помощь практическому врачу	
<hr/>	
Н. А. Абрамова, М. С. Савенкова, А. Д. Абрамов. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей	52
Д. Ю. Овсянников, Е. А. Дегтярева. Асимметричная перифлексуральная (односторонняя латероторакальная) экзантема	58
Е. М. Мазаева, Л. А. Алексеева, Н. В. Скрипченко, Т. В. Бессонова. Клинико-ликворологические различия при серозных и гнойных менингитах у детей разного возраста	61
Вопросы образования	
<hr/>	
А. А. Шульдяков, О. В. Шамшева, И. Ю. Мельникова, М. Г. Романцов, Е. П. Ляпина. Основные направления модернизации образовательного процесса в медицинском ВУЗе	65
Случай из практики	
<hr/>	
Т. В. Чередниченко, О. В. Молочкова, Г. В. Чаплыгина, О. Б. Ковалев, Л. И. Коновалова. Клинический случай коинфекции, обусловленной вирусами гепатита В и D у ребенка первого года жизни	68

CHILDREN INFECTIONS

ISSN 2072-8107

2014 • Vol. 13 • № 1

«SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF PEDIATRICIANS INFECTIONISTS ASSOCIATION»

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002

THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

Signed in print 13.03.2014.

Circulation 5000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS INFECTIONISTS

CONTENT

CONGRESS MATERIALS

- Resolution of XII Congress of Russian children's infectiologists «Essential issues of infectious pathology and vaccination».
11–13th December 2013, Moscow 6

LEAD ARTICLE

- N. V. Skripchenko, Y. V. Lobzin, G. P. Ivanova, V. N. Komantsev, L. A. Alekseeva, M. V. Ivanova, A. A. Vilnits, E. Y. Gorelik,
E. Yu. Skripchenko. Neuroinfectious Diseases in Children 8

ORIGINAL ARTICLES

- E. I. Gusev, A. N. Boyko, M. A. Khodova, N. F. Smirnova, S. A. Sivertseva, A. V. Smirnov. The Role of Infectious Diseases
in the Development of Multiple Sclerosis in North Ossetia – Alania Republic 19
- T. V. Barkhatova, N. E. Senyagina, V. V. Krasnov. Infection of Human Herpes Virus Type 6 in Children with Pyelonephritis 26
- S. L. Piskunova, A. V. Gordeets, A. A. Chernikova. Recurrent Croup in Children 29

VACCINATION

- S. N. Beniova, S. V. Taranova, A. L. Sizonenko, S. V. Babko. Prophylactic Efficacy
of Vaccination against Pneumococcal Infection in Children with Chronic Adenotonsillar Diseases 32

REVIEW OF THE LITERATURE

- E. S. Zhavbert, Yu. L. Dugina, O. I. Epshtein. Anti-inflammatory and Anti-allergic Features of Antibodies to Histamine
in Release-active form: Review of Experimental and Clinical Researches. 35
- O. V. Shamsheva, S. A. Sokolov, I. V. Polesko. Thirty Years of Experience of Ribosomal Vaccine Application in Pediatrics 39

PROBLEMS OF THERAPY

- I. I. Lvova, A. A. Shurigin, A. V. Deryusheva, Yu. A. Shabalina. Immunotherapy in Treatment
of Pulmonary Tuberculosis in Adolescents 44

PROBLEMS OF DIAGNOSIS

- S. S. Andina, A. M. Bichucher, N. V. Gora, L. V. Kozlov, O. V. Logunov, O. A. Bashkina, O. V. Rubalsky, V. A. Aleshkin.
Dynamics of Activity of Some Components of Complement in Treatment of Atopic Dermatitis in Children 48

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- N. A. Abramova, M. S. Savenkova, A. D. Abramov. Role of Intrafamilial Infection of Sickly Children 52
- D. Yu. Ovsyannikov, E. A. Degtyareva. Asymmetric Periflexural (Unilateral Laterothoracic) Exanthem 58
- E. M. Mazayeva, L. A. Alekseyeva, N. V. Skripchenko, T. V. Bessonova. Clinical and Liquor Differences in Cases of Serous
and Purulent Meningitis in Children of Different Age 61

PROBLEMS OF EDUCATION

- A. A. Shuldyakov, O. V. Shamsheva, I. Yu. Melnikova, M. G. Romantsov, E. P. Lyapina. Main Directions of Modernization
of Educational Process in Medical University 65

CASE FROM PRACTICAL

- T. V. Cherednychenko, O. V. Molochkova, G. V. Chaplygina, O. B. Kovalev, L. I. Konovalova. Clinical Case
of Co-Infection Caused by Hepatitis B and D in a Child of the First Year of Life 68

Резолюция XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

11—13 ДЕКАБРЯ 2013 г., МОСКВА

Resolution of XII Congress of Russian children's infectiologists
«Essential issues of infectious pathology and vaccination»

11—13th December 2013, Moscow

Прошедший XII Конгресс детских инфекционистов России в очередной раз посвящен был актуальным вопросам инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей.

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

В работе симпозиумов XII Конгресса обсуждались важные проблемы глобально угрожаемых инфекций: геморрагических лихорадок, холеры, чумы, полиомиелита, птичьего и свиного вариантов гриппа, дальневосточного и ближневосточного вариантов коронавируса SARS.

В докладах академика РАМН Малеева В. В. и профессора Осидак Л. В. представлен анализ пандемии гриппа 2009—2010 гг. и сохраняющейся угрозы гриппозной инфекции.

В 214 странах мира было зарегистрировано 18 499 случаев гриппа А(H1N1) с летальным исходом. В эпидсезон 2012—13 гг. зарегистрировано 138 лабораторно подтвержденных случаев гриппа с летальным исходом преимущественно на европейской территории. У 135 умерших выделен вирус А/H1N1/pdm09/, в 2-х случаях А/H3N2, в 1 — вирус В (в 2009 году зарегистрировано в 15 раз больше лабораторно подтвержденных летальных исходов). Практически все погибшие относились к группам риска (сопутствующие заболевания, беременные женщины).

Из 615 случаев птичьего гриппа H5N1 за период с 2003—2013 гг. в мире умерло 364 человека. В марте 2013 г. в Китае зафиксированы

случаи тяжелого гриппа А (H7N9). На 11.08.2013 зарегистрировано 135 случаев заболевания, 44 — с летальным исходом. Отмечена более высокая, чем у вируса А(H5N1) трансмиссивность от птиц к животным и человеку. Предполагаемый путь инфицирования: птицы-летучие мыши-грызуны-свиньи.

В США в 13 штатах (максимально в штатах Индиана, Огайо) регистрируется подъем заболеваемости гриппом, обусловленным новым штаммом свиного гриппа А/H3N2v, с геном М белка вируса гриппа H1N1pdm2009 в своей структуре, который обнаружен впервые в июле 2011 г. Все заболевшие (309 человек) находились в контакте с животными. По данным ВОЗ, в 2013 году зарегистрировано 19 случаев заболеваний людей гриппом H3N2v, большинство из них — это дети. Симптомы гриппа H3N2v были характерны для сезонного гриппа (лихорадка, кашель, фарингит, ринорея, миалгия и головная боль), однако зарегистрирован 1 летальный исход.

С учетом распространенности и угрозы гриппозной инфекции предлагается на сезон 2013—14 гг. следующий состав противогриппозных вакцин для стран Северного полушария: A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09; A/Victoria/361/2011 (H3N2); B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata).

В рекомендациях ВОЗ подчеркивается необходимость охвата национальными программами вакцинации против гриппа беременных женщин (при любых сроках беременности) и детей в возрасте от 6—59 мес.

Регистрируется подъем заболеваемости коронавирусной инфекции в странах Ближнего Востока и Севера Африки (Саудовской Аравии, Иордании, Арабских Эмиратах, Ливии, Тунисе

и др.) с угрозой распространения на страны Европейского региона. По данным ВОЗ, на 02.12.2013 г. зарегистрировано 163 больных, 71 летальный исход.

По данным НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, среди инфекций, импортируемых на территорию России и г. Москвы туристами, вернувшимися из стран тропического климата с лихорадочными состояниями, в 2010—2013 гг. были лабораторно подтверждены (обнаружение РНК/ДНК и/или специфических антител) 27 случаев завоза лихорадки Денге в Москву из Индонезии, Таиланда, Доминиканской республики; лихорадки Цуцугамуши у 2 больных, вернувшихся из Таиланда и Вьетнама; лептоспироз диагностирован у 2 пациентов, отдыхавших в Таиланде и Мексике; висцеральный лейшманиоз у 1 туриста, выезжавшего в Испанию и Мексику; лихорадка Чикунгунья — у 1 больной, вернувшейся из Бали.

Большой вклад в работу XII Конгресса внесли доклады по проблеме герпесвирусных инфекций, нейроинфекций, много внимания уделено ОКИ, роли условно-патогенной флоры, биоценозсберегающей и иммунокорректирующей терапии.

В ряде симпозиумов обсуждены вопросы вакцинопрофилактики с акцентом на совершенствование Национального календаря прививок. Высоко актуальными являются сообщения о ближайшем решении вопросов об обязательном включении вакцинации против пневмококковой инфекции, ветряной оспы и ротавирусной инфекции в Национальный календарь прививок.

XII Конгресс детских инфекционистов России констатирует, что инфекционные болезни до настоящего времени являются важной составляющей в показателях заболеваемости и смертности детского возраста.

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

Остаются стабильно высокими показатели заболеваемости коклюшем, гепатитом А среди детей и взрослых. Высокими показателями характеризуется заболеваемость вирусными ОКИ, кампиллобактериозом, сальмонеллезом, регистрируется прирост числа генерализованных форм менингококковой инфекции среди де-

тей, а в целом, в структуре гнойных менингитов 90% составляют дети до 1 года жизни.

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

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

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

На основании вышеизложенного, XII Конгресс детских инфекционистов России рекомендует:

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

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

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

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

- Провести XIII Конгресс детских инфекционистов России в 2014 году под руководством академика РАМН В. Ф. Учайкина.

Нейроинфекции у детей

Н. В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, Ю. В. ЛОБЗИН¹, Г. П. ИВАНОВА^{1,2}, В. Н. КОМАНЦЕВ², Л. А. АЛЕКСЕЕВА¹,
М. В. ИВАНОВА^{1,2}, А. А. ВИЛЬНИЦ¹, Е. Ю. ГОРЕЛИК¹, Е. Ю. СКРИПЧЕНКО²

ФГБУ НИИДИ ФМБА России¹, ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России², Санкт-Петербург

В статье представлены результаты многолетнего опыта отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы по диагностике и ведению детей с инфекционными заболеваниями нервной системы. Отражены эпидемиологические и клинические аспекты бактериальных гнойных менингитов, менингококковой инфекции, серозных менингитов, энцефалитов, невропатий, миелитов у детей. Представлен этиологический пейзаж нейроинфекций. Уточнены особенности инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, которые имеют место у детей. Изложены некоторые аспекты течения иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита у детей, частота и структура хронических форм заболевания. Авторы отразили собственный опыт ведения пациентов с нейроинфекциями, роль и место цитокинотерапии и системной энзимотерапии в лечении нейроинфекций. Определены особенности электронейромиографии и вызванных потенциалов в диагностике нейроинфекций, тактика ведения неотложных состояний.

Ключевые слова: дети, нейроинфекции, менингиты, энцефалиты, невропатии, менингококковая инфекция, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, электронейромиография (ЭНМГ), цитокинотерапия, энзимотерапия, вызванные потенциалы

Neuroinfectious Diseases in Children

N. V. Skripchenko^{1,2}, Y. V. Lobzin¹, G. P. Ivanova^{1,2}, V. N. Komantsev¹, L. A. Alekseeva¹,
M. V. Ivanova^{1,2}, A. A. Vilnits¹, E. Y. Gorelik¹, E. Yu. Skripchenko²

Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg¹
St. Petersburg State Pediatric Medical University²

The article presents the results of many years of work of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System on diagnostics and treatment of children with infectious diseases affecting nervous system. Epidemiological and clinical features of bacterial purulent meningitis, meningococcal infection, serous meningitis, encephalitis, neuropathies, myelitis in children are described. Ethiological agents of neuroinfections are presented. Specific features of tick-borne infections (tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis) in children are characterized. Authors reflected their experience in treatment of patients with neuroinfections. Importance of cytokine therapy and systematic enzyme therapy are stated. Features of electroneuromyography and evoked potentials in diagnostic of neuroinfections are determined. Tactics of treatment of medical emergencies are presented.

Keywords: children, neuroinfection, meningitis, encephalitis, neuropathies, meningococcal infection, ixodes tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, electroneuromyography, cytokine therapy, enzyme therapy, evoked potentials

Контактная информация: Скрипченко Наталья Викторовна — з.д.н. РФ, д.м.н. профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России; 8 (812) 234-10-38; rmtc@mail.ru

УДК 616.85-022

В России ежегодно регистрируется от 30 до 50 млн. случаев инфекционных заболеваний, при этом экономический ущерб от них достигает 20 млрд. рублей. В структуре всей заболеваемости детей частота инфекционных болезней превышает 90%. Среди инфекционных заболеваний у детей до 3—5% приходится на инфекционные заболевания нервной системы (ИЗНС) [1—3]. Федеральное государственное бюджетное учреждение научно-исследовательский институт детских инфекций (НИИДИ), основанное в 1927 году, является Главным по проблеме инфекционной патологии детского возраста в Российской Федерации, а его директор (с 2008 г.) заслуженный деятель науки РФ, академик РАН Лобзин Ю. В. является главным внештатным специалистом Минздрава России по инфекционным заболеваниям детей. Учреждение располагает своей клинической базой на 350 коек, где получают лечение дети в возрасте от 1 мес. до 18 лет, и современной лабораторной базой, на которых функционируют научные отделы. Всего в НИИ детских инфекций 15 научных отделов, из них 9 клинических — Отдел респираторных инфекций, Отдел кишечных инфекций, Отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Отдел вирусных гепатитов и заболеваний печени, Отдел профилактики инфекционных заболеваний, Отдел

врожденной инфекционной патологии, Отдел интенсивной терапии неотложных состояний, Отдел реабилитации и восстановительной терапии, Отдел организации медицинской помощи и 6 лабораторных — Отдел вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, Отдел функциональных и лучевых методов диагностики, Отдел микрoэкологии человека, Отдел молекулярной микробиологии и эпидемиологии, Отдел тканевых и патоморфологических методов исследования, Отдел клинической лабораторной диагностики. Имеется виарий и научная библиотека. Отдел нейроинфекций является самым «старейшим» отделом в учреждении и у истоков его создания стояли академик Орбели Л. А., под руководством которого была создана лаборатория возрастной физиологии (1927 г.), а в 1929 г. — под руководством профессора Грибоедова А. С., ученика Бехтерева В. М., — отдел психоневрологии, который в 1936 году был переименован в отдел органической патологии нервной системы и его возглавила Крышова Н. А. С 1963 года, когда в учреждении преобладала инфекционная патология, отдел стал называться отделом нейроинфекций, которым с 1963 по 1973 гг. руководила к. м. н. Пратусевич Р. М., с 1973 по 1979 гг. — к. м. н. Дадиемова М. А., с 1979 по 1989 гг. — профессор Зинченко А. П., с 1989 по 2001 гг. —

профессор Сорокина М. Н., с 2001 г. и по настоящее время исполняет обязанности руководителя к. м. н. Иванова М. В., а научным руководителем отдела является заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор Скрипченко Н. В. С момента основания и до настоящего времени отдел занимается различными проблемами совершенствования диагностики, терапии и профилактики нейроинфекций.

Известно, что нейроинфекции, особенно у детей, отличаются тяжестью течения за счет быстрого развития неотложных состояний, обуславливающих летальный исход. Это обосновывает актуальность совершенствования их ранней диагностики и тактики ведения. В НИИ детских инфекций на протяжении последних двадцати лет было доказано, что тяжесть бактериальных гнойных менингитов (БГМ), как правило, обусловлена развитием неотложных состояний, угрожающих жизни пациента. Установлено, что структура и частота этих неотложных состояний определяется этиологией основного заболевания. Так, при менингококковом менингите выявлено, что частота неотложных состояний составила 21%, причем в их структуре до 25,8% составил септический шок, до 30% — синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ), до 8% — отек головного мозга (ОГМ), в единичных случаях — субдуральный выпот (1,2%) и инфаркт головного мозга (1,9%). Тогда как при гемофильном менингите неотложные состояния имели место в 37% случаев. Причем в их структуре до 35% занимал ОГМ, в 14% с дислокационным синдромом, ВЧГ — в 28%, септический шок — в 10,2%, инфаркт головного мозга — в 8%, субдуральный выпот — в 6,7%, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) — в 6%, судорожный синдром — в 4%, полиневропатия критических состояний (ПКС) — в 2%, абсцесс головного мозга — в 1%. При пневмококковом менингите неотложные состояния выявлялись в 52% случаев, в структуре которых преобладал ОГМ — 51%, с дислокационным синдромом в 26%, ВЧГ — 45%, субдуральный выпот — 7%, судорожный синдром — 17%, инфаркт мозга — 9%, СНСАДГ — 11%, ПНК — 5%, энцефалит и эпендиматит — 3%, абсцесс головного мозга — 2%. По данным НИИДИ, летальность при БГМ также различалась в зависимости от этиологии: при менингококковых менингитах составила 1,8%, при гемофильных — 3,7%, при пневмококковых — 7,8%. Благодаря уточнению патогенеза БГМ, динамичному исследованию циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера, проведению дуплексного сканирования магистральных сосудов было выявлено, что при нейроинфекциях вследствие bacteremia или вирусемии имеет место генерализованный васкулит, в том числе и церебральных сосудов, что обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции, повышенного тромбообразования, нарушение сосудистой регуляции и является причиной развития геморрагических или ишемических инфарктов головного мозга, что представлено на рис 1 и 2 [4, 5]. Важное значение в формировании ха-

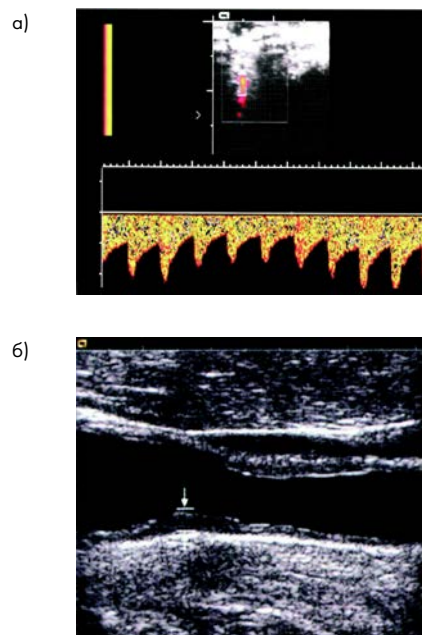


Рисунок 1. Результаты транскраниального дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга больной М., 11 лет. Диагноз: гнойный менингит менингококковой этиологии. А. Снижение линейной скорости кровотока по средне-мозговой артерии на 16%. Б. Утолщение комплекса интима-медиа



Рисунок 2. Аутопсия больного К., 5 лет. Диагноз: гемофильный менингит, осложненный отеком головного мозга и геморрагическим инсультом

рактера течения нейроинфекций имеет дисфункция цитокинов, в том числе интерлейкина 2, а также нарушение интратекального иммуногемеостаза, что является научным обоснованием применения цитокинотерапии при тяжелом течении заболевания [6, 7].

Проблемой нейроинфекционной патологии у детей в последние годы является растущая антибиотикорезистентность и недостаточная эффективность широко применяемых антибактериальных препаратов. В этой связи уточнение причин этого явления и усовершенствование путей введения антибактериальных препаратов является приоритетным. В настоящее время установлено, что час-

тота устойчивости пневмококка к пенициллину зависит от минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата в крови: высокая устойчивость — при МПК менее 0,06 мкг/мл и крайне низкая — при МПК более 4 мкг/мл [8], что следует учитывать при выборе тактики антибактериальной терапии, к примеру, при пневмококковом менингите, когда назначение высоких доз препарата, по-прежнему, эффективно. Следует отметить, что при затяжном течении БГМ, осложненном венитрикулитами, эпендиматитами, грибковым менингитом, эффективным является введение антибиотиков через резервуар Оммаи, установленного под апоневроз, что обуславливает введение препарата непосредственно в очаг воспаления.

Особое место среди инфекционных заболеваний нервной системы у детей занимает менингококковая инфекция (МИ), которая среди детей имеет эпидемический характер, составляя 5,1 в 2011 г., 4,43 в 2012 г. на 100 000 детей в возрасте до 14 лет, в отличие от спорадического характера заболеваемости среди всего населения в России (1–2 случая на 100 000 населения). По данным НИИДИ, за последние пять лет на долю детей в возрасте до 1 года приходится лишь 27% заболевших, 31% — на детей 1–3 лет жизни, 28% — на детей 4–12 лет [9, 10]. В последние годы возросла частота МИ среди подростков в возрасте 12–18 лет — до 11%. Обращает на себя внимание, что 20% случаев МИ протекало в виде менингококкемии, в 70% — в виде смешанной формы (менингококкемия и менингит), 6% — только в виде «чистого» менингококкового менингита. Частота локализованных форм имела место лишь в 2% случаев и 2% приходилось на редкие формы МИ, такие как поражение глаз в виде увеита. В последние годы изменилась и структура менингококков, вызвавших МИ. Так, если в 1990 г. преобладал менингококк серогруппы В, то в 2011 г. он составил лишь 36%, а возросла доля менингококка серогруппы А до 27% и менингококка серогруппы С до 27% (в 1990 г. они составляли 15% и 9% соответственно). С 2005 г. стали выявляться редкие серогруппы менингококков W135, X, Y, составив в 2011 г. 9% среди верифицированных случаев. Изменение серогруппового пейзажа менингококков, вызывающих МИ у детей, сопровождается изменением клинической картины заболевания с увеличением до 27% «атипичного» течения с развития катарального синдрома в течение 2–3 дней, умеренных симптомов интоксикации, субфебрильной температуры и поздним (позже 3 суток) появлением обильной геморрагической сыпи, что характерно для подростков. Каждый четвертый случай МИ у детей осложняется развитием септического шока, поздняя диагностика которого и неадекватная тактика ведения, как правило, является причиной летальных исходов. Опыт показывает, что гипертоксическая форма МИ (ГТФМИ) у детей — это курабельное состояние, за редким исключением молниеносного течения МИ, когда от начала заболевания, появления лихорадки до 40°C, сливной обильной геморрагической сыпи и кровотечений в первые 4–6 часов,

ребенок погибает через 18–24 часа на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. В НИИДИ за последние 20 лет отработан и внедрен в практику алгоритм лечения ГТФМИ, начиная с догоспитального этапа, предполагающий последовательное проведение организационных мероприятий, гормонотерапию, инфузионную терапию и антибактериальную терапию. Последняя проводится только в том случае, если налажена и проведена инфузионная терапия. Ключевым звеном в оказании помощи больному с ГТФМИ на догоспитальном этапе является немедленная инфузионная терапия, которая направлена на предупреждение гиповолемии и развитие полиорганной недостаточности. Следует отметить, что сосудистый доступ должен быть обеспечен в течение 60–90 секунд. При невозможности провести венепункцию, выполняется внутрикостная инъекция. Место пункции — передняя поверхность большеберцовой кости, 1–1,5 см ниже бугристости. Достоверность положения иглы определяется по получению костного мозга при аспирации. У детей грудного возраста — пяточная кость. Внутрикостное введение инфузионных растворов при септическом шоке является перспективным для улучшения исходов заболевания [11].

Особое место среди нейроинфекций у детей занимают энцефалиты (ЭФ), частота которых за последние 5 лет возросла до 19%, по сравнению с периодом 1990–2000 гг. — 10%. Ежегодно в клинике нейроинфекций получают лечение от 28 до 47 детей с ЭФ (в среднем в год $36,4 \pm 7,8$ детей). Средний возраст детей составляет $5,3 \pm 1,1$ лет. Наиболее часто ЭФ отмечались в возрасте от 13 до 17 (28%) и от 4 до 6 лет (22,5%). Дети до 1 года составили 15,9%. В 64,8% случаев поражение головного мозга было изолированным, реже наблюдалось вовлечение и спинного мозга — энцефаломиелиты (33%). Одновременное поражение структур центральной и периферической нервной системы с развитием энцефаломиелополирадикулоневритов отмечалось у 2,2% детей. В 78% случаев причиной развития ЭФ явилась приобретенная, а в 19% — врожденная инфекция ЦНС, в 2% случаев был диагностирован аутоиммунный ЭФ [3, 12]. На основании локализации патологического процесса в структурах ЦНС были диагностированы: лейкоэнцефалиты (ЛЭ) у 75,8% пациентов с преимущественным поражением белого вещества, у 15,9% полиоэнцефалиты (ПЭ) и у 8,2% — панэнцефалиты (ПАНЭ). Следует отметить, что ЛЭ составили до 95% всех ЭФ среди детей в возрасте от 4 до 6 и от 13 до 17 лет, тогда как ПЭ — 1/2 случаев ЭФ до 1 года и 30% среди пациентов 7–12 лет. Возраст детей с ПАНЭ в 87% случаев был младше 3 лет. В возрастной группе до 1 года наиболее часто манифестировали врожденные ЭФ, которые проявлялись тотальным поражением структур головного мозга. Этиология ЭФ в 75,7% представлена вирусной, в 8,7% — бактериальной, а в 5,6% — вирусно-бактериальной инфекцией. Среди вирусных агентов доминировали вирусы семейства *Herpesviridae* (1, 2, 3, 4, 5 и 6 типов) до 76%. Наиболее час-

то ЭФ связаны с вирусом варицелла-зостер (VZV) — в 18% и смешанной герпесвирусной инфекцией — в 12% случаев. Среди бактериальных агентов до 69% составляли *Borrelia burgdorferi*. С целью максимальной расшифровки этиологии ЭФ обязательными биологическими субстратами для исследования являются кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), причем исследование целесообразно проводить различными методами, такими как ПЦР, методом иммуноцитохимии, методом иммуноферментного анализа с исследованием специфических иммуноглобулинов М и G, avidности иммуноглобулинов G. Опыт показывает, что ЭФ у детей имеют различный характер течения [3]. Преобладало острое течение (до 77%) с нарастанием симптомов в течение 3—14 дней с полным обратным регрессом в течение 1—2 месяцев. В 19% случаев имело место затяжное течение с повторными рецидивами или непрерывным прогрессированием длительностью от 2-х недель до 6 месяцев с обратным частичным или полным регрессом в течение 6—12 месяцев. У 7% детей диагностировалось хроническое течение, которое характеризовалось повторными рецидивами или непрерывным прогрессированием длительностью более 6 месяцев с последующей стабилизацией, частичным или полным регрессом в течение 1—3 лет. Установлено, что особенности клинических проявлений, характер течения и исходы ЭФ зависели от этиологии заболевания и возраста детей. При остром течении, в 50% случаев вызванном VZV, а также при затяжном течении (20%), в 1/3 ассоциированном с *B. burgdorferi*, дети младше 12 лет составляли до 80%. У детей с ветряночными энцефалитами в 82,9% случаев имела место микст-герпесвирусная инфекция (чаще в ассоциации VZV и герпес 6 типа). Необходимо отметить, что в последние годы на фоне эпидемии ветряной оспы в РФ (заболеваемость среди детей колеблется от 2000 до 5000 на 100 000 детей до 14 лет) частота поражения нервной системы составляет 27,5%, причем преобладают ЭФ. Хроническое течение ЭФ в 76% случаев было связано с вирусами Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирусом герпеса 6 типа (ВГ-6 типа) и превалированием заболевания среди детей старше 13 лет. ПЭ, как правило, имели место при заболеваниях, вызванных вирусом клещевого энцефалита и энтеровирусами, а ПАНЭ — в 82% врожденной герпесвирусной инфекцией. Учитывая скудность и ограниченность противовирусных препаратов, разрешенных к применению у детей, а также частоту герпесвирусных инфекций в развитии ЭФ у детей, нами отработана следующая тактика ведения. При подозрении на герпесвирусную природу ЭФ или при неясной этиологии стартовым препаратом является зовиракс 30—45 мг/кг/сутки в/в капельно на 3 раза в сочетании с препаратом рекомбинантного интерферона альфа 2b вифероном в свечах по 500 000 — 1 млн. МЕ 2 раза/день, 10—14 дней. Интерфероны оказывают прямое противовирусное действие за счет блокирования транскрипции, подавление пролиферации клеток, активация функций НК клеток,

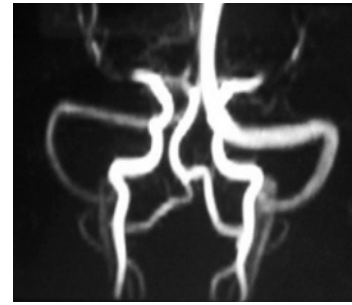


Рисунок 3. МР-ангиография больного Щ., 5 лет. Диагноз: Вирусный энцефалит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр. Церебральный васкулит. Ишемические нарушения мозгового кровообращения, окклюзия средне-мозговых артерий с двух сторон

усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса [13]. Альтернативной схемой лечения вирусных энцефалитов является применение рибавирина, оказывающего прямое противовирусное действие на ДНК-овые и РНК-овые вирусы в дозе 10 мг/кг/сут внутрь в сочетании с препаратами рекомбинантного интерферона альфа 2b. При подозрении на бактериальную природу ЭВ рекомендуется назначать цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон 100 тыс. ед/кг/сут). При остром течении ЭФ продолжительность этиотропного лечения составляет 2—4 недели в зависимости от тяжести заболевания, при затяжном — до 1,5—2 месяцев, при хроническом — до 3—4 месяцев. Учитывая продолжительность этиотропного лечения при затяжном и хроническом течении ЭФ, параллельно нами применяются системные энзимы, такие как вобэнзим в дозе 1 таблетка на 6 кг массы тела в сутки. Энзимы системного действия являются биологическими катализаторами биохимических процессов в организме, оказывают противовоспалительное, противоотечное, иммунорегуляторное действие, улучшают реологию крови, потенцируют действия противовирусных препаратов и антибиотиков, снижают их токсичность и побочное действие [14]. Благодаря многолетним научным исследованиям, установлено, что в патогенезе ЭФ в 75% случаев имеет значение развитие васкулита церебральных сосудов, приводящего к формированию очаговых изменений, как в сером, так и в белом веществе (рис. 3). Васкулит при ЭФ проявляется в большинстве случаев поражением мелких пенетрирующих сосудов, а более редко — окклюзией средних и крупных сосудов (3,3%) (рис. 4). Благодаря наблюдению пациентов в остром периоде и катамнезе на протяжении 5 лет и более, выявлено, что хроническое течение ЭФ у детей с трансформацией в рассеянный склероз имело место в 7,5% случаев (6 чел. в возрасте 13—17 лет из 80 наблюдений), причем в 5-и случаях при хронической смешанной герпесвирусной инфекции (вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 6 типа). Этот факт не является случайным, поскольку известно, что эти герпесвирусы вызывают систем-

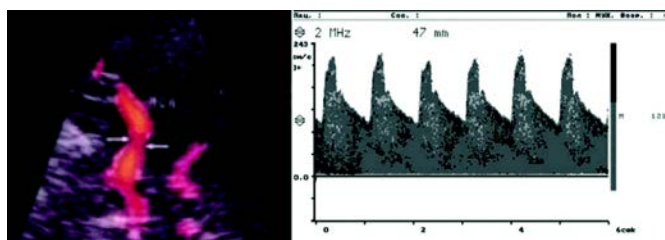


Рисунок 4. Результаты транскраниального дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга больного Р., 15 л. Диагноз: ветряночный энцефалит, церебеллярная форма. Стеноз средней мозговой артерии

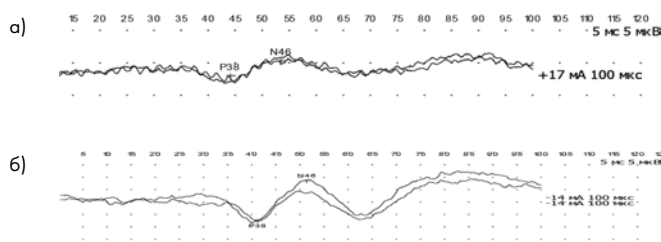


Рисунок 5. А. ССВП n. tib. больной М., 12 лет (диагноз: Герпетический энцефалит). Повышение латентности P38 на 70%, снижение амплитуды коркового ответа P38-N46 на 55%. В. ССВП в норме.

ную и интратекальную иммуносупрессию Т-клеточного звена иммунитета, нейроэндокринную дисрегуляцию половых гормонов и гормонов стресса, что является основой для запуска аутоиммунных процессов [3]. В последние годы в отделе нейроинфекций НИИДИ широко применяется метод мультимодальных вызванных потенциалов (ВП), как неинвазивный, но высокоинформативный метод диагностики [15]. Использование метода ВП головного мозга у детей с ЭФ позволило получить в дополнение к структурной (МРТ) диагностике оценку функционального состояния и функциональных возможностей головного мозга. Диагностическая значимость ВП при инфекционном поражении ЦНС значительно повышается при проведении комплексной оценки ВП с учетом не только традиционно учитываемых показателей проводимости, а также амплитудных параметров корковых ответов [15]. Собственные исследования показали, что характер изменений ВП мозга при ЭФ у детей зависит от возраста: у детей до 6 лет преобладают нарушения показателей проведения, в то время как у детей старше 12 лет — нарушения показателей амплитуд соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), степень изменений которых зависит от этиологии заболевания. В диагностике функциональных нарушений при ЭФ значимость зрительных вызванных потенциалов составляет 87,5%, ССВП n. tibialis — 76,1%, ССВП n. medianus — 51,2%, акустических стволовых ВП — 54,3%, что в совокупности позволяет увеличить на 46,6% диагностику распространенности поражения ЦНС по сравнению с данными МРТ. ВП позволяют характеризи-

вать функциональную составляющую тяжести, течения и прогноза течения ЭФ у детей (рис. 5). На основе оценки латентностей и амплитуд ВП в острый период заболевания определен нейрофизиологический профиль острого, затяжного и хронического течения ЭФ у детей. Разработаны нейрофизиологические критерии прогнозирования течения и исходов ЭФ у детей на основе показателей степени снижения амплитуд корковых соматосенсорных вызванных потенциалов и продолжительности их нарушений в комплексе с данными клинико-неврологических нарушений, что позволило достоверно уточнить исход заболевания — до 83,8% [16].

Важное значение в проблеме ИЗНС у детей занимают серозные менингиты (СМ), частота которых за последние 5 лет составила 32%. Следует отметить, что преобладают вирусные СМ (до 75%) по сравнению с бактериальными (до 25%). В этиологической структуре СМ до 61% составляют энтеровирусы, до 7% — герпесвирусы (VZV, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6 типа, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа), до 6% — вирус клещевого энцефалита, до 10% — боррелии, до 2% — иерсинии, до 1% — микобактерии туберкулеза. Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) в настоящее время является одной из приоритетных в изучении, поскольку имеет место повсеместная распространенность, клинический полиморфизм, связанный с тропностью энтеровирусов к нервной системе, высокая частота развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом. Эти обстоятельства явились основанием для введения в 2006 г. в РФ повсеместной обязательной регистрации случаев ЭВИ и энтеровирусных серозных менингитов, подтвержденных лабораторно [17]. Так, в 2012 г. в РФ заболеваемость ЭВИ составила 3,39 на 100 000 населения, а среди детей в возрасте до 14 лет — 18,29 на 100 000 детей соответствующего возраста, заболеваемость энтеровирусными СМ общая — 1,45 на 100 000 населения, среди детей до 14 лет — 7,47 на 100 000 детей до 14 лет. В связи с этиологической значимостью энтеровирусов в патологии человека в РФ в 2011 г. приняты к исполнению санитарные правила 3.1.2950–11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции», согласно которым обязательному обследованию на энтеровирусы подлежат лица с очаговой неврологической симптоматикой, менингеальными симптомами, сепсисом новорожденных небактериальной природы, ящуроподобным синдромом (HFMD-экзантема полости рта и конечностей), герпангиной, афтозным стоматитом, миокардитом, геморрагическим конъюнктивитом, увеитом, миалгией, другими заболеваниями (в том числе респираторным синдромом, гастроэнтеритом, экзантемой при возникновении групповой заболеваемости в детском организованном коллективе) [18].

Актуальная проблема нейроинфекций у детей — это невропатии, частота которых за период 2006–2012 гг., по данным НИИДИ, составила 20%, из них на долю полиневропатий приходилось 15%, остальные 85% — моно-

невропатии, связанные с поражением лицевого, тройничного нервов, седалищного и перонеального нервов. Невропатия лицевого нерва (НЛН) у детей составила до 76% среди мононевропатий, причем в 54,4% случаев заболевание имеет место у детей в возрасте 13–17 лет, в 25,3% — 8–12 лет, 10,8% — 4–7 лет, 9,5% — до 3 лет. В этиологии заболевания, наряду с преобладанием энтеровирусной природы — до 49,5%, реже определялись герпесвирусы — 11,2%, 52,6% — вирус гриппа, 11,7% — микст инфекция, 5,1% — *Borrelia burgdorferi*. Поражение нервной системы, вызванное *Borrelia burgdorferi*, является настолько патогномичным, что в РФ все больные с СМ и НЛН, поступающие в период сезонного подъема клещевых инфекций (апрель–октябрь) подлежат обязательному обследованию на *Borrelia burgdorferi*. Опыт авторов подтверждает целесообразность обследования всех пациентов с НЛН с помощью электронейромиографии (ЭНМГ) для уточнения характера поражения, тяжести и уровня поражения [18]. ЭНМГ исследование при НЛН целесообразно проводить после 5 дня от начала заболевания для получения информативной оценки не только наличия блока проведения, но и постепенно формирующегося снижения (потери) невральности возбудимости (после 4 дня болезни). Именно степень потери невральности возбудимости определяет прогноз восстановления: снижение амплитуды М-ответа не более 33% прогностически благоприятно, снижение более чем на 66% — неблагоприятно, от 33 до 66% — относительно благоприятно. Показатели проводимости (латентность М-ответа) при НЛН у детей практически не нарушаются и диагностически не значимы. В восстановительный период наиболее информативным показателем мониторинга восстановления является амплитуда раннего ответа мигательного рефлекса на пораженной стороне. Показатель возбудимости лицевого нерва (амплитуда М-ответа) в этот период изменяется менее динамично. Проведение ЭНМГ при НЛН с учетом степени снижения моторных ответов m. nasalis и нарушения проведения по мигательному рефлексу позволяет установить степень поражения лицевого нерва уже в ранние сроки заболевания, что способствует определению объема проводимой терапии и прогнозированию течения и исходов заболевания. При тяжелых поражениях лицевого нерва ЭНМГ в восстановительный период заболевания способствует выявлению ранних признаков контрактуры мимической мускулатуры и патологической синкинезии вследствие аберрантной реиннервации мышц.

О заболеваемости полиневропатиями (ПНП) среди детей в РФ можно судить только по фрагментарным и расчетным сведениям, поскольку официальная регистрация отсутствует. Так, по России заболеваемость среди детей до 15 лет приблизительно составляет 0,1 на 100 000 детей до 15 лет, а летальность колеблется от 2 до 11% в зависимости от региона, тогда как в Санкт-Петербурге заболеваемость составляет 0,2 на 100 000 детей до

15 лет, летальных исходов за последние 15 лет среди детей не наблюдалось [19]. Проблеме ПНП у детей до 15 лет в последние годы уделяется пристальное внимание, поскольку ПНП входят в перечень заболеваний, которые подлежат регистрации как острый вялый паралич (ОВП) у детей до 15 лет, согласно эпиднадзору за ОВП и входят в статистику ОВП, наряду с такими заболеваниями, как полиомиелит, острый миелит, острая мононевропатия, травматическая невропатия и опухоль спинного мозга. В этой связи в рамках эпиднадзора за ОВП все пациенты с ПНП до 15 лет подлежат обязательному обследованию (фекалии) на полиовирусы двукратно в региональной референс лаборатории, ЭНМГ обследованию и наблюдению в катамнезе через 60 дней [19]. Ежегодно в клинику нейроинфекций поступает до 50–80 детей с подозрением на ОВП, из них частота диагностических ошибок составляет 48,2%, однако данный факт не отражает уровень квалификации врачей, а лишь подтверждает настороженность медицинского персонала в отношении своевременной диагностики полиомиелита, что обеспечивает качество эпиднадзора. Среди 387 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОВП в нашу клинику, до 34% составили дети с ПНП (44 чел). За период 2005–2012 гг. в клинике нейроинфекций наблюдалось 80 детей с ПНП. Среди заболевших до 55% составили дети до 12 лет, до 31% — 12–18 лет, 12% — до 7 лет, 2% — до 3 лет. Клинические варианты ПНП были различными: до 42% составили инфекционно-аллергические демиелинизирующие ПНП с подострым началом и нормальным ликвором, до 28% — синдром Гийена-Барре с подострым началом и белково-клеточной диссоциацией в ликворе, 11% — синдром Ландри, 7% — синдром Миллера Фишера, 12% — синдром Баннварта. В этиологии ПНП до 48% занимали энтеровирусы, 14% — вирус Эпштейна-Барр и вирус варицелла зостер, 3% — герпес 6 типа, 3% — иерсинии, 1% — кампилобактер еюни, 15% — *Borrelia burgdorferi*, 12% — неуточненной этиологии. Преобладало острое течение до 82%, подострое — 6%, хроническое — 12%. Хроническое течение имело место при ПНП, вызванной в 33% случаев боррелиями, в 33% — энтеровирусами, в 17% — вирусом Эпштейна-Барр, которые выявляли методом ПЦР и ИФА в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). При проведении ЭНМГ мониторинга у детей с ПНП выявлено, что у пациентов с острым течением в ранний период нарастания симптомов имело место снижение аксональной возбудимости нервов нижних конечностей и наличие блоков проведения в проксимальных отделах нервов верхних конечностей, что является нейрофизиологическим критерием демиелинизирующего поражения. В период нарастания клинических симптомов отмечается отрицательная динамика большинства ЭНМГ показателей невральности проводимости, кроме показателя скорости проведения импульса (СПИ), который отстает от динамики клинических симптомов. В восстановительный период отмечается наиболее значимая динамика

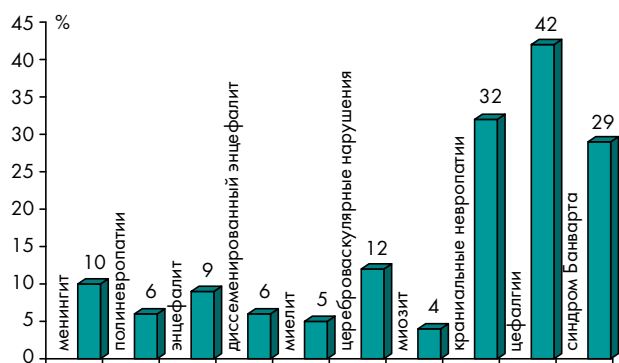


Рисунок 6. Структура нейроборрелиоза у детей (НИИДИ, 2011)

Н-рефлекса и удельного показателя временной дисперсии (УПВД). Поверхностная ЭМГ информативна для оценки распространенности поражения мышц верхних и нижних конечностей, игольчатая ЭМГ позволяет оценить аксональный характер поражения преимущественно в восстановительный период ПНП. Особенностью поражения верхних конечностей является нарушение проводимости в проксимальных отделах нервов, в то время как для нижних конечностей преобладает нарушение возбудимости дистальных отделов нервов. Авторами предложен удельный показатель временной дисперсии — интегральный показатель невралной проводимости, позволяющий не только повысить чувствительность ЭНМГ метода в диагностике ПНП, включая субклиническую стадию, но и оценить динамику течения заболевания и эффективность терапии ПНП [18]. В ходе многолетнего исследования выявлено, что модальность и характер невралного поражения ПНП определяется этиологией ПНП: при иерсиниозной и гриппозной ПНП больше страдают сенсорные волокна, при герпетической — моторные. Аксональный характер поражения преобладает при боррелиозных и герпетических ПНП. При иерсиниозной инфекции выявлена сенсорная полинейропатия, преимущественно аксонального характера, со снижением амплитуд сенсорных ответов у 77% пациентов ниже нижней границы нормы для икроножного нерва (< 30 мкВ) и снижением СПИ сенсорной у 31% (< 34 м/с). Авторами разработаны ЭНМГ критерии оценки начальных признаков восстановительных процессов при ПНП, которые включают положительную динамику показателей невралной проводимости по медленно- и быстропроводящим волокнам на трех участках нервов (дистальном, среднем и проксимальном) минимум 2-х ЭНМГ показателей более чем на 10% хотя бы по одному нерву [15, 18].

Особое место в последние годы нами уделяется проблеме полиневропатии критических состояний (ПКС), под которой понимается полиневропатия, возникающая как следствие системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности у пациентов, находящихся в коме при длительном пребывании на ИВЛ. По данным НИИ

детских инфекций за период 2009—2011 гг. частота ПКС составила 19% (12 пациентов из 62 детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии), причем имело место ее развитие на 5—7 день пребывания больных на ИВЛ. Клиническими проявлениями являлись развитие диффузной мышечной слабости, слабости дыхательных мышц, развитие парезов и параличей, мышечной атонии, снижение сухожильных рефлексов. Следствием развития ПКС явилась невозможность снять пациентов с искусственной вентиляции легких после выхода из комы. Электромиографическая картина является основой диагностики ПКС. Авторами установлено, что ПКС характеризовалась снижением амплитуд мышечных ответов (М-ответов) и сенсорных потенциалов нервов, сохранностью скорости проведения импульса (СПИ) по нервным волокнам. В настоящее время уточняются причины развития ПКС и отрабатывается тактика ведения этих пациентов: раннее назначение антихолинэстеразных препаратов, витаминов группы В (В1, В6, В12) при выявлении ЭНМГ-признаков ПКС [11].

Инфекционное поражение спинного мозга у детей выявлялось в 2% случаев в структуре ИЗНС (за период 2006—2012 гг. 98 пациентов из 4900 детей с нейроинфекциями). Из 98 детей с поражением спинного мозга из них острый поперечный миелит имел место в 13,3% наблюдений, вакцинассоциированный полиомиелит в периоде реконвалесценции в 7,1%, инфекционные миелопатии или согласно МКБ X (G 56.9 — G 57.9) мононевропатия конечностей у детей (ранее именуемые полиомиелитоподобные заболевания у детей раннего возраста) — в 80%. Заболеваемость вакцинассоциированным полиомиелитом в РФ в последние годы сведена к нулю, поскольку в 2008 году введена вакцинация инактивированной полиомиелитной вакциной, однако в 2006 г. имело место 9 случаев, в 2007 г. — 6 случаев, в 2008 г. — 3 случая, в 2009 — 0, в 2010 г. — 5 случаев, 2011 и 2012 гг. — 0 случаев. Случаи поперечного миелита были обусловлены в 65% — энтеровирусами, в 13% — вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом варицелла зостер, в 7% — боррелией, в 16% — неуточненная этиология. Причиной развития инфекционных миелопатий в 72% были энтеровирусы (в 77% — 68—71 серотипов), в 19% — герпесвирусы, реже боррелии (4%), вирусы гриппа (1,6%), иерсинии (3%).

Инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, у детей составили 15,2%, причем в структуре до 79% занимает боррелиоз, до 12% — клещевой энцефалит, до 9% — микст инфекция. Однако на территории РФ установлено, что на 100 укушенных клещами приходится 1 случай клещевого энцефалита (КЭ), до 7—10 случаев иксодового клещевого боррелиоза, 3 случая — эрлихиоза, 2 случая риккетсиоза, 1 случай бабезиоза, 1 случай гранулоцитарного анаплазмоза. Заболеваемость (ИКБ) в РФ имеет региональные особенности. Так, заболеваемость по РФ среди детей в возрасте до 14 лет составила в

2012 г. — 3,61, в Санкт-Петербурге — 10,25. Зараженность клещей боррелиями на территории Санкт-Петербурга и пригородов составила в 2012 г. 28,1%. У детей на долю эритемных форм приходилось 66%, 34% — безэритемные формы. В последние годы, наряду с заболеваниями, вызванными *Borrelia burgdorferi*, в 5% случаев диагностирована *Borrelia miyamotoi*, вызвавшая безэритемные формы боррелиоза [20]. Частота нейроборрелиоза у детей в период диссеминации (ИКБ) составила 32%, причем в структуре до 42% составили цефалгии, до 29% — синдром Баннварта (рис. 6). Анализ случаев хронических форм ИКБ, прошедших через клинику нейроинфекций НИИДИ, позволил выявить преобладание нейроформ (до 54,1%) по сравнению с поражением кожи (12,5%), сердца и суставов (10,4%), печени (2%). В структуре хронического нейроборрелиоза преобладали энцефалопатии (37,1%), полирадикулонейропатии (34,2%), эпилептический синдром (8,6%), демиелинизирующие лейкоэнцефалиты (5,7%), лейкомиелиты (5,7%), цереброваскулярные нарушения (8,7%). Цереброваскулярные нарушения при ИКБ закономерны, поскольку многочисленными исследованиями доказано развитие васкулитов при боррелиозной инфекции. У детей обращало на себя внимание наличие преходящих ишемических нарушений, развившихся на фоне умеренных менингеальных симптомов, постоянных или преходящих парезов черепных нервов. С помощью МРТ диагностики выявлялись тромбозы магистральных сосудов, что представлено на рис. 7 у больного Ф., 5 лет, находившегося на лечении в НИИ детских инфекций с диагнозом: Первично-хроническое течение ИКБ. Нейроборрелиоз. Церебральный васкулит. Описаны случаи развития бокового амиотрофического синдрома при ИКБ, развитие нервно-мышечных заболеваний [21]. Доказано существование боррелий в виде вегетативных форм, у которых наряду с отсутствием клеточной стенки имеет место ее наличие, в виде L-форм, персистенция боррелий в эндотелии сосудов, с чем связана хронизация заболевания и необходимость длительной антибактериальной терапии [22]. Авторами отработана и на протяжении 11 лет применяется двухэтапная тактика антибактериального лечения детей с ИКБ: на первом этапе применяются цефалоспорины 3 поколения (внутримышечно цефтриаксон, 10—14 дней), после окончания курса вводятся пенициллины пролонгированного действия (ретарпен, экстенциллин) 1 раз в 2 недели длительностью 3—9 мес. в зависимости от особенностей течения и органности поражения с целью закрепления основного эффекта и полной санации организма от боррелиозной инфекции [21]. В связи с социальной значимостью ИКБ с 2011 г. в РФ введена химиопрофилактика ИКБ, которая проводится при укусе инфицированным клещом. Опыт авторов свидетельствует об эффективности схемы, предполагающей либо парентеральное введение цефалоспоринов в течение 3 дней, либо однократное введение пенициллинов пролонгированного действия. Среди инфекций,

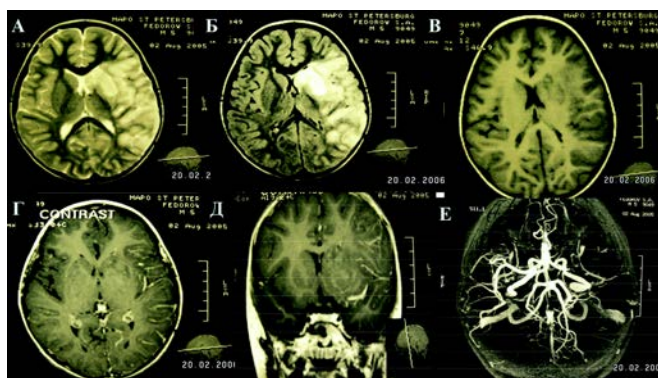


Рисунок 7. МРТ больного Ф., 5 лет. Диагноз: Первично-хроническое течение ИКБ. Нейроборрелиоз. Церебральный васкулит. Окклюзия левой средне мозговой артерии. Ишемический инсульт слева. А) T2-ВИ, аксиальная плоскость, Б) FLAIR-ВИ, аксиальная плоскость, В) T1-ВИ, аксиальная плоскость, до контрастирования, Г) T1 ВИ, аксиальная плоскость, после контрастирования, Д) T1 ВИ, корональная плоскость, после контрастирования Е) МР-ангиография. Окклюзия левой средне мозговой артерии

передаваемых клещами, КЭ у детей занимает второе место. На территории РФ циркулируют все 3 известных штамма вируса КЭ: западно-европейский генотип вируса с прототипным штаммом «Найдорфл», сибирский генотип вируса: восточно-сибирский с прототипным штаммом «Айна», урало-сибирский с прототипным штаммом «Лесопарк-11», дальневосточный генотип вируса с прототипным штаммом «Софьин». Заболеваемость КЭ детей в возрасте до 14 лет в 2012 г. составила 1,38 на 100 000 детей соответствующего возраста. Ежегодно через клинику нейроинфекций проходит от 10 до 20 случаев КЭ у детей. За 10 лет наблюдалось 192 случая заболевания, из них 33% имели место среди детей 7—9 лет, 22,9% — 10—12 лет, 13% — 13—15 лет, 17,2% — 4—6 лет, 16—18 лет — 9,3%, 4,2% — до 3 лет. В структуре клинических форм на



Рисунок 8. Больной В., 15 лет. Диагноз: Клещевой энцефалит, полиоэнцефаломиелитическая форма, вторично-прогредиентное хроническое течение, амиотрофическая форма

Таблица 1. Частота клинических синдромов при менингоэнцефалитической и полиоэнцефаломиелитической формах КЭ у детей

Формы КЭ Клинические синдромы	Менингоэнцефалитическая форма (n = 18)		Полиоэнцефаломиелитическая форма (n = 6)	
	n	%	n	%
1. Лихорадка выше 38°C	18	100,0	6	100,0
2. Общемозговые симптомы:	18	100,0	5	83,3
• рвота	18	100,0	4	66,6
• головная боль	18	100,0	5	83,3
• нарушение сознания	18	100,0	4	66,6
— сомноленция	10	55,6	2	33,3
— сопор	6	33,3	2	33,3
— кома	2	11,1	0	0
3. Судороги:	12	66,7	1	16,6*
• генерализованные тонико-клонические	11	61,1	0	0
• фокальные (джексоновские, адверсивные)	5	27,8	1	16,6
4. Акинетико-ригидный синдром	3	16,6	0	0
5. Центральные парезы и параличи	18	100,0	1	16,6*
6. Вялые парезы и параличи:	0	0	6	100,0
• мышц шеи	0	0	5	83,3
• верхних конечностей и плечевого пояса	0	0	5	83,3
• нижних конечностей и тазового пояса	0	0	1	16,6
7. Мозжечковые расстройства	14	77,7	3	50,0
8. Нарушение функции черепных нервов (3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12)	4	22,2	6	100,0*
9. Гиперкинезы (миоклонические, хореоформные)	3	16,6	1	16,6
10. Кортиковые нарушения:	5	27,8	0	0*
• амнезия	5	27,8	0	0
• афазия	3	16,6	0	0
• аграфия	3	16,6	0	0
• акалькулия	3	16,6	0	0

* — достоверные различия при $p < 0,05$

долю очаговых форм приходится 17%, менингеальных форм — 32%, лихорадочных форм — 51%. Очаговые формы отличались преобладанием менингоэнцефалитической формы (75%), реже полиоэнцефаломиелитической (25%). Особенности клинических проявлений в зависимости от формы КЭ представлены в таблице 1. Наиболее тяжело протекали случаи с развитием в остром периоде миоклоний в паретичных конечностях, в мимической мускулатуре лица и более редко — глазных яблок [21]. Миоклонии обычно распространялись с дистальных отделов конечностей на проксимальные, развивались по гемитипу, у 9 детей усиливались и перерастали в эпилептический припадок. При таком течении можно говорить о развитии эпилепсии Кожевникова уже в остром периоде заболевания. Кроме миоклоний имели место у трети детей развитие гиперкинезов другого характера — хореоататоза, торсионной дистонии, у двух больных воз-

ник акинетико-ригидный синдром. Летальность при менингоэнцефалитической форме КЭ в РФ составляет 5—15%, прогрессирующее течение встречается у 1—15% пациентов. Хронически-прогрессирующее течение заболевания является одним из самых тяжелых исходов КЭ и у детей имело место в 7,8% случаев (15 детей из 192), причем первично-хроническое течение имело место в 13% (2 случая) и вторично-хроническое в 87% (13 случаев). Хроническое течение характеризовалось развитием синдрома эпилепсии Кожевникова (5 детей), гиперкинетической формы (3 чел.), прогрессирующего полиоэнцефаломиелита (4 чел.). Изолированное нарастание вялых параличей является более редкой формой хронизации КЭ и характеризуется развитием парезов мышц шеи, рук, нарушением функции 7, 5, 9, 10, 11 и 12 черепных нервов, что указывает на амиотрофическую форму КЭ, которая имела место у 3-х пациентов среди наших наблю-

дений (рис. 8). Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) при КЭ в 60—84% случаев выявляет очаги, локализующиеся в подкорковых структурах, в таламусах, реже — в стволе, спинном мозге и кортикально-субкортикальных отделах белого вещества больших полушарий. Авторами отработана и внедрена в практику терапевтическая тактика КЭ у детей, предполагающая обязательное проведение комплексной терапии: этиотропной, патогенетической и симптоматической. Этиотропная противовирусная терапия включает применение рекомбинантного интерферона (виферона в свечах, интераль, реаферон и др.) в сочетании с пероральным курсом рибавирина, оказывающего прямое противовирусное действие на РНК- и ДНК-вирусы. Сроки и дозы определяются возрастом ребенка и клинической формой заболевания. Для закрепления терапевтического эффекта и для коррекции дефицита клеточного Th1 типа иммунного ответа и поддержания противовирусного иммунитета в период ранней реконвалесценции после основного курса этиотропной терапии рекомендуется назначение противовирусного препарата анаферон детский, причем при лихорадочной форме в течение 1 месяца, при менингеальной форме — в течение 3 месяцев, при очаговых и хронических формах до полугода. Сроки назначения определяются средними сроками персистенции вируса КЭ при разных формах, а также сроками сохранения в крови специфических иммуноглобулинов М до сероконверсии в иммуноглобулин G, выявляемой в динамике заболевания. При очаговых формах в острый период проводится пульс-терапия гормонами до 3—5 дней, применяются внутривенные иммуноглобулины G. Патогенетическая терапия предполагает применение ИВЛ, противоотечных (маннитол, дексазон, диакарб), в сочетании с энергетическими (карнитин и его аналоги, элькар), ноотропными препаратами комплексного действия (глиатилин, пантогам 50—70 мг/кг/сут), антигипоксантных (цитоплавин в дозе 0,6 мл/кг/сут № 7—10, актовегин), сосудистых (цитоплавин, сулодексид), цитокинотерапию рекомбинантным интерлейкином 2 (ронколейкин в дозе 0,5 мг/сутки № 3—5 в зависимости от тяжести КЭ) [23]. Опыт показывает, что данная терапевтическая тактика способствует предупреждению хронизации инфекционного процесса, ранее достигающей 25% при очаговых формах на фоне традиционного применения противоклещевого иммуноглобулина. С 2003 г. авторами отработана и внедрена в практику тактика неспецифической химиопрофилактики КЭ, предполагающая при покусе клеща, инфицированного вирусом КЭ, применение противовирусного препарата анаферон детский 21 день [21].

Заключение

Таким образом, нейроинфекции у детей остаются самой тяжелой социальной проблемой. Причинно-следственная связь между инфекционным фактором и заболеванием нервной системы у детей является ключевой в

формировании особенностей течения и исходов заболевания. Этиологический и клинический полиморфизм инфекционных заболеваний нервной системы определяет проблемные вопросы их диагностики и лечения, основными путями решения которых являются непрерывный клинико-лабораторный и эпидемиологический мониторинг с анализом характеристик возбудителя и современных особенностей течения инфекционного процесса, определение приоритетного звена патогенеза и адресное совершенствование терапевтической тактики с использованием новых медикаментозных средств, что способствует улучшению исходов. Только консолидация усилий педиатров, неврологов, инфекционистов, реаниматологов, эпидемиологов, вирусологов, микробиологов позволит решать проблемные вопросы в перспективе.

Литература:

1. Неврология. Национальное руководство / под ред. Гусева Е.И. и др. Раздел «Нейроинфекции» Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скрипченко Н.В. — С. 853—890. [Neurology. National guideline / under red. Gusev E. I. et al. Division «Neuroinfections» Skoromets A.A., Skoromets A.P., Skripchenko N.V. — P. 853—890.]
2. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. — М.: Медицина. — 2003. — 376 с. [Sorokina M.N., Ivanova V.V., Skripchenko N.V. Bacterial purulent meningitis in children. — M.: Medicine. — 2003. — 376 p.]
3. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. — М.: Медицина. — 2004. — 346 с. [Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. — M.: Medicine. — 2004. — 346 p.]
4. Егорова Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. — СПб., 2010. — 22 с. [Egorova E.S. Clinical and laboratory characteristics of vasculitis in children with neuroinfections / synopsis PhD. St. Petersburg, 2010. — 22 p.]
5. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. Ж-л Инфектологии. — Т. 2. — № 1. — 2010. — С. 7—18. [Skripchenko N.V., Trofimova T.N., Egorova E.S. Infectious vasculitis: their role in organ pathology. J Infectology. — V. 2. — № 1. — 2010. — P. 7—18.]
6. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. с соавт. Цитокинотерапия бактериальных гнойных менингитов у детей. Научно-практический журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста». — № 4. — 2011. — С. 39—48. [Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. et al. Cytokine therapy of bacterial purulent meningitis in children. Scientific-practical journal «Neurosurgery and neurology of children's age». — № 4. — 2011. — P. 39—48.]
7. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Факторы иммунной защиты в цереброспинальной жидкости при вирусных инфекциях центральной нервной системы. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — № 4. — С. 83—88. [Geleznikova G.F., Skripchenko N.V. Factors of immune protection in cerebrospinal liquid in viral infections of central nervous system. J Neurology and psychiatry named by S. S. Korsakov. — 2012. — V. 112. — № 4. — P. 83—88.]
8. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae*, клиническая значимость результатов. Антибиотики и химиотерапия. —

2010. — Т. 55. — № 1–2, 12–20. [Savinova T.A., Sidirenko S.V., Budanov S.V., Grudinina S.A. Dynamics of beta-lactame antibiotic resistance among *Streptococcus pneumoniae*, clinical meaning of the results. *Antibiotics and chemotherapy*. — 2010. — V. 55. — № 1–2. — P. 12–20.]
9. Бактериальные менингиты у детей. Медицинское пособие / Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Команцев В.Н. с соавт. — СПб., 2012. — 66 с. [Bacterial meningitis in children. Medical guideline / Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Komantsev V.N. et al., St. Petersburg. — 2012. — 66 p.]
10. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика). Методические рекомендации / под ред. академика РАМН Лобзина Ю.В., СПб. — 2009. — 60 с. [Meningococcal infection in children (epidemiology, clinic, diagnostics, therapy and prophylaxy). Medical guideline / under red. academician RAMS Lobzin Y.V., St. P. — 2009. — 60 p.]
11. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия): Медицинское пособие / Скрипченко Н.В., Команцев В.Н., Вильниц А.А. с соавт. — СПб. — 2013. — 72 с. [Medical emergency in neuroinfections in children (clinic, pathogenesis, diagnostics, therapy). Medical guideline / Skripchenko N.V., Komantsev V.N., Vilnits A.A. et al., St. P.: — 2013. — 72 p.]
12. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика. Учебное пособие для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное / под ред. академика РАМН Лобзина Ю.В. — СПб. — 2013. — 102 с. [Congenital infections: clinic, diagnostics, treatment, prophylaxis. Textbook for doctors. 2 edition, mended and completed /under red. academician RAMS Lobzin Y.V., St. Petersburg. — 2013. — 102 p.]
13. Малиновская В.В., Деленя Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон: руководство для врачей. — М., 2007. — 87 с. [Malinovskaya V.V., Denelyan N.V., Arnenko R.Y. Viferon: Medical guideline. — M., 2007. — 87 p.]
14. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Иванова М.В. с соавт. Тактика системной энзимотерапии при нейроинфекциях у детей. Ж-л Нейроиммунология, том X. — № 1–2. — 2012. — С. 47–54. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Ivanova M.V. et al. System enzyme therapy tactics in neuroinfections in children. *J Neuroimmunology*. — V. 10. — № 1–2. — 2012. — P. 47–54.]
15. Команцев В.Н. Способ оценки тяжести инфекционного поражения ЦНС у детей / В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, М.В. Савина, Г.П. Иванова // Патент Российской Федерации № 2295281. — 20.03.2007 г. — 9 с. [Komantsev V.N. Evaluation method of severity of inflectional defeat CNS in children / V.N. Komantsev, N.V. Skripchenko, M.V. Savina, G.P. Ivanova // Patent of Russian Federation № 2295281. — 20.03.2007. — 9 p.]
16. Скрипченко Н.В. Способ прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей № 2008116896 от 15.04.2009 г. (Скрипченко Н.В., Савина М.В., Иванова Г.П., Григорьев С.Г.) [Skripchenko N.V. Prognistic method of viral encephalitis outcomes in children № 2008116896 from 15.04.2009. (Skripchenko N.V., Savina M.V., Ivanova G.P., Grigorjev S.G.)]
17. Энтеровирусные инфекции. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А., СПб. — 2012. — 432 с. [Enteroviral infection diseases. Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Murina E.A., St. Petersburg. — 2012. — 432 p.]
18. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей — М.: Медицина. — 2006. — 567 с. [Skripchenko N.V., Komantsev V.N. Infection diseases of peripheral nervous system in children. — M.: Medicine. — 2006. — 567 p.]
19. Приказ МЗ РФ № 56 от 24.02.1997 г. «О введении регистрации острых вялых параличей». [Order of Ministry of Health RF № 56 от 24.02.1997 «About the start of acute flaccid paralysis registration».]
20. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Клинико-лабораторные особенности иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B.miyamotoi* у детей. Ж-л Инфектологии. — Т. 2. — № 2. — 2010 С. 35–40. [Skripchenko N.V., Balinova A.A. Clinical and laboratory features of ixodes tick-born *B.miyamotoi* borreliosis in children. *J Infectology*. — V. 2. — № 2. — 2010. — P. 35–40.]
21. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. — М.: Медицина. — 2008. — 422 с. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Tick-born infections in children. — M.: Medicine. — 2008. — 422 p.]
22. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. Журнал Инфектологии. — Т. 4. — № 2. — 2012. — С. 5–15. [Skripchenko N.V., Balinova A.A. Latest conception about ixodes tick-born borreliosis. *J Infectology*. — V. 4. — № 2. — 2012. — P. 5–15.]
23. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. с соавт. Цитокино-терапия при лейкоэнцефалитах у детей Ж-л Нейроиммунология. — Т. 8. — № 3–45. — 2010. — С. 31–39. [Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. et al. Cytokine therapy in leukoencephalitis in children. *J Neuroimmunology*. — V. 8. — № 3–45. — 2010. — P. 31–39.]

Уважаемые коллеги!

Убедительная просьба придерживаться правил оформления статей!

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

Статьи направлять по электронной почте,

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

Роль инфекционных заболеваний в развитии рассеянного склероза в республике Северная Осетия — Алания

Е. И. Гусев¹, А. Н. Бойко¹, М. А. Ходова³, Н. Ф. Смирнова¹, С. А. Сиверцева⁴, А. В. Смирнов²

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета¹, кафедра инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета², Москва, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ³, ГБОУ ВПО ТюмГМА МЗ РФ, Тюмень⁴

Под наблюдением находились 220 человек, из них 110 больных рассеянным склерозом (РС) и 110 пациентов контрольной группы, попарно подобранных друг к другу по полу, возрасту (± 5 лет), национальности (все — осетины) и месту рождения. Нами был применён наиболее удобный и часто используемый метод случай-контроль.

Была выявлена достоверная связь РС с перенесёнными в возрасте от 7 до 15 лет инфекционным мононуклеозом и мононуклеозоподобными заболеваниями, хроническими тонзиллитами и синуситами, а также с перенесённой в возрасте от 0 до 7 лет ветряной оспой.

Ключевые слова: рассеянный склероз, инфекционные заболевания, инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа, хронический тонзиллит, синусит

The Role of Infectious Diseases in the Development of Multiple Sclerosis in North Ossetia – Alania Republic

E. I. Gusev¹, A. N. Boyko¹, M. A. Khodova³, N. F. Smirnova¹, S. A. Sivertseva⁴, A. V. Smirnov²

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of Department of General Medicine¹, Department of Children's Infectious Diseases № 1 of Pediatric Faculty, Moscow², South-Osetian State Medical Academy, Vladikavkaz³, Tyumen State Medical Academy, Tyumen⁴

The article describes a research which comprised 220 people, including 110 patients with multiple sclerosis (MS) and 110 control patients who were matched in pairs according to sex, age (± 5 years), ethnicity (all — Ossetians) and place of birth. The authors applied the most convenient and commonly used method of case-control study.

The authors revealed a reliable link between multiple sclerosis and infectious mononucleosis or mononucleosis-like diseases, chronic tonsillitis and sinusitis that occurred between the ages of 7 and 15 years as well as varicella that occurred from 0 to 7 years.

Keywords: multiple sclerosis, infectious diseases, infectious mononucleosis, varicella, chronic tonsillitis, sinusitis

Контактная информация: Гусев Евгений Иванович — профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова; г. Москва, Ленинский проспект, дом 8, корп. 8; 8 (499) 236-92-28, n.f.smirnova@rambler.ru

УДК 616.921.5:616.832-004.2

Рассеянный склероз (РС) — одна из наиболее тяжелых форм органической патологии нервной системы. РС болеют преимущественно лица молодого возраста.

Патоморфологически заболевание характеризуется множественным мелкоочаговым разрушением миелиновой оболочки в белом веществе центральной нервной системы. Клинически болезнь проявляется рассеянной неврологической симптоматикой с вовлечением нескольких функциональных систем, что приводит к ранней инвалидизации больных в трудоспособном возрасте.

РС встречается сейчас практически во всех популяциях мира, лечение более 2,5 миллионов пациентов обходится в миллиарды долларов. Это обуславливает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость проблемы [1].

Большое внимание этиологии РС стало уделяться во второй половине 20 века [2–7]. Тем не менее, вопрос этиологии этого заболевания остается открытым уже в течение двух столетий. Результаты многочисленных эпиде-

миологических исследований не привели к окончательно установленной этиологии рассеянного склероза. В связи с этим, в течение двух последних десятилетий интерес к эпидемиологии РС заметно уменьшился и исследователи сконцентрировались на вопросах иммунологии, генетики и лечения рассеянного склероза. Однако, проведенные должным образом эпидемиологические исследования могут быть полезны в различных аспектах. Например — в решении вопроса о возможной инфекционной природе этого заболевания, установлении роли и взаимного влияния факторов окружающей среды и генетических характеристик на развитие РС в различных географических зонах. Особенно могут способствовать этому эпидемиологические исследования, проводимые в регионах с необычно низкой и необычно высокой частотой заболевания [8].

В зависимости от задач и используемых методов эпидемиологические исследования подразделяются на описательные и аналитические.

Таблица 1. Демографические и социально-экономические характеристики 110 больных РС, включенных в аналитическое эпидемиологическое исследование по методу случай-контроль

Показатель	Характеристики больных РС
Женщины	72 (65,5%)
Мужчины	38 (34,5%)
Средний возраст	37,9 ± 7,3
Образование:	
Высшее	96 (87,3%)
Специальное среднее	12 (10,9%)
Среднее	2 (1,8%)
Основные профессии:	
Инженеры	30 (27,2%)
Врачи	19 (17,3%)
Учителя и преподаватели	19 (17,3%)
Медицинские сестры и фельдшеры	11 (10,0%)
Служащие	26 (23,7%)
Военные	2 (1,8%)
Рабочие	3 (2,7%)
Уроженцы РСО — Алания	65 (59,1%)
Национальность: осетины	110 (100%)

Показателями описательных эпидемиологических исследований, рассчитываемых для данной популяции на данной территории в определенный период времени являются: 1) распространенность (число всех случаев в популяции), 2) заболеваемость (число новых случаев РС), 3) смертность (число случаев смерти больных с данным диагнозом) и др. Показатели рассчитываются на 100 тысяч населения и чаще всего за временной интервал — 1 год.

Задача аналитических эпидемиологических исследований заключается в выяснении причины заболевания, иными словами в исследовании этиологических факторов. Исследования этиологических факторов РС можно условно разделить на два основных направления: 1) изучение наследственных факторов и 2) изучение внешних факторов.

Среди внешних факторов риска развития РС наибольшее внимание уделяется инфекционным агентам, образу питания, физическим и химическим воздействиям в зоне проживания больного РС.

Вирусные и бактериальные инфекции являются логическими кандидатами на роль триггерных факторов окружающей среды. Однако, изучение многих аспектов патогенеза, предположительно связанных с формированием специфических аутоиммунных заболеваний (на основании результатов серологических, морфологических или вирусологических исследований) не привело к окончательным выводам об их этиологической роли в форми-

Таблица 2. Клинические характеристики 110 больных РС, включенных в аналитическое эпидемиологическое исследование по методу случай-контроль

Показатель	Характеристика больных РС
Достоверный РС	110 (100%)
Тяжесть РС:	
СНД в баллах по FS	10,9 ± 0,53
Средний балл по EDSS	3,1 ± 0,17
Течение РС:	
Ремитирующее	98 (89,1%)
Обострения без вторичного прогрессирования	65 (59,1%)
Вторичное прогрессирование	33 (30,0%)
Первично прогрессирующее	12 (10,9%)
Средняя длительность ремиссии (в мес., при ремитирующем течении):	
Первой	43,26 ± 4,83
Второй	29,19 ± 2,63
Средняя длительность заболевания (в годах):	8,78 ± 0,62
Средний индекс прогрессирования	1,35 ± 0,74

вании РС. Трудность идентификации одного микроорганизма-возбудителя может указывать на то, что парадигма Коха «один микроорганизм — одно заболевание» неприменима к таким сложным заболеваниям. В связи с этим, рационально предположить, что сразу несколько различных повсеместно распространенных инфекционных агентов могут вызывать РС, либо утяжелять его течение, характеризуясь при этом высокой распространенностью в популяции. Свидетельства о том, что какая-либо из обычных инфекций является этиологическим фактором РС, часто не убедительны. Тем не менее, по крайней мере для 14 инфекций была продемонстрирована ассоциация с РС, на основании серологических характеристик. Исследование «РС-ассоциированных» инфекций может привести к идентификации специфических антигенных детерминант, приводящих и поддерживающих эту иммунную дисрегуляцию [9].

Материалы и методы исследования

Клиническое обследование проведено у 220 человек, из них 110 больных рассеянным склерозом и 110 пациентов контрольной группы, попарно подобранных друг к другу по полу, возрасту (± 5 лет), национальности (все — осетины) и месту рождения. Нами был применён наиболее удобный и часто используемый при РС метод случай-контроль, когда на основе данных о группе больных подбирается группа контроля, соответствующая больным по ряду

параметров. Далее проводится сравнение частоты воздействия внешнего фактора в обеих группах, единый анализ факторов риска, собранных с использованием анкеты, разработанной Международной рабочей группой по изучению РС [7], адаптированной к использованию у наших пациентов.

Первая группа из 110 человек (72 женщин и 38 мужчин) включала больных с достоверным диагнозом рассеянного склероза (РС) по критериям G. Schumacher et al. (1966), и С. М. Poser et al. (1983), несомненным диагнозом РС по критериям Хондариана А. О. и др. (1983), с подтвержденным диагнозом методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Достоверный диагноз рассеянного склероза устанавливался с учетом современных критериев Мак Дональда [10, 11].

Основной подбор и опрос больных РС проводился среди пациентов, наблюдавшихся и/или получающих лечение в Республиканской клинической больнице Минздрава РСО — Алания г. Владикавказа, также больные наблюдались в Узловой больнице на «ст. Владикавказ» ОАО РЖД г. Владикавказа, в Моздокской районной больнице РСО — Алания.

В связи с особенностями метода обследования выбирались больные, способные отвечать на поставленные в анкете вопросы, без нарушений памяти и других высших корковых функций. На момент первичного обследования возраст больных был от 15 до 60 лет (в среднем $37,9 \pm 7,3$ лет), длительность заболевания от 1 года до 30 лет (в среднем $9,31 \pm 0,92$ года). Социальные и демографические характеристики группы больных рассеянным склерозом представлены в таблице 1.

Тяжесть клинического состояния больных оценивали с помощью двух шкал, составленных на основе соответствующих шкал J. F. Kurtzke 1983 в модификации Н. L. einer и G. W. Ellison. Первая шкала — Functional System scales (FS). Вторая шкала — Expanded Disability Status scale (EDSS).

Проведенный анализ выраженности неврологического дефицита у больных РС выявил, что средний показатель по шкале EDSS составил $3,1 \pm 0,17$ баллов, что говорит о преобладании пациентов с умеренной степенью инвалидизации. Сумма неврологического дефицита (СНД) по функциональным системам (FS), как показатель глубины поражения структур нервной системы, в среднем составила $10,9 \pm 0,53$ балла. В качестве дополнительной характеристики введен индекс прогрессирования заболевания как отношение показателя FS к длительности заболевания. Этот показатель отражает скорость нарастания неврологического дефицита. Средний индекс прогрессирования (СИП) заболевания у больных РС составил $1,35 \pm 0,74$. От дебюта до заболевания временной интервал составил в среднем $43,26 \pm 4,83$ месяцев.

Клинические характеристики больных РС представлены в таблице 2.

Таблица 3. Характеристики 110 контролей по наличию у них заболеваний

Заболевание	Количество пациентов контрольной группы
Вторичные корешковые симптомы различной локализации	19 (17,3%)
Вегетативно-сосудистая дисфункция	27 (24,5%)
Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	55 (50,0%)
Последствия нетяжелой травмы головы	9 (8,2%)

Таблица 4. Характеристики 110 контролей, включенных в аналитическое эпидемиологическое исследование по методу случай-контроль

Показатель	Характеристики контролей
Женщины	72 (65,5%)
Мужчины	38 (34,5%)
Средний возраст	$33,09 \pm 7,05$
Образование:	
Высшее	67 (60,9%)
Среднее	17 (15,5%)
Специальное среднее	26 (23,6%)
Основные профессии:	
Инженеры	16 (14,5%)
Врачи	15 (13,6%)
Учителя	5 (4,5%)
Военные	6 (5,5%)
Медицинские сестры и фельдшеры	18 (16,5%)
Служащие	27 (24,5%)
Рабочие	23 (20,9%)
Уроженцы РСО — Алания	74 (67,3%)
Национальность: осетины	110 (100%)

Вторую группу контроля составили также 110 человек (72 женщины и 38 мужчин). В группу контроля были включены больные с другими заболеваниями нервной системы, получающие лечение в Республиканской клинической больнице Минздрава РСО — Алания г. Владикавказа, а также больные в Узловой больнице на «ст. Владикавказ» ОАО РЖД г. Владикавказа и в Моздокской районной больнице РСО — Алания.

Для группы контроля подбирались пациенты с не аутоиммунными и не наследственными заболеваниями нервной системы (табл. 3).

Возраст представителей группы контроля колебался в тех же крайних пределах, что и в группе больных (средний возраст $33,09 \pm 7,05$). Социальные и демографиче-

Таблица 5. Наличие в анамнезе у 110 больных РС и 110 контролей детских инфекционных заболеваний: кори, краснухи, ветряной оспы, эпидемического паротита, коклюша, скарлатины, дифтерии

Заболевания и возрастной период	Больной	Контроль	ПС (ИД)	χ^2	Уровень P
Корь					
1. Нет	67	69	0,93 (0,52—1,65)	0,02	0,8896
2. От 0 до 7 лет	29	24	1,28 (0,66—2,50)	0,40	0,5282
3. От 7 до 15 лет	11	13	0,83 (0,33—2,09)	0,05	0,8287
4. После 15 лет	3	4	0,74 (0,13—4,05)	0,00	1,0000
Краснуха					
1. Нет	74	80	0,77 (0,41—1,43)	0,54	0,4619
2. От 0 до 7 лет	19	16	1,23 (0,56—2,69)	0,14	0,7123
3. От 7 до 15 лет	15	10	1,58 (0,63—4,00)	0,72	0,3954
4. После 15 лет	2	4	0,49 (0,06—3,20)	0,17	0,6831
Эпидемический паротит					
1. Нет	67	69	0,93 (0,52—1,65)	0,02	0,8896
2. От 0 до 7 лет	22	19	1,20 (0,58—2,50)	0,12	0,7291
3. От 7 до 15 лет	14	16	0,86 (0,37—1,98)	0,04	0,8442
4. После 15 лет	7	6	1,18 (0,34—4,12)	0,00	1,0000
Коклюш					
1. Нет	93	99	0,61 (0,25—1,46)	1,02	0,3117
2. От 0 до 7 лет	14	9	1,64 (0,63—4,32)	0,78	0,3781
3. От 7 до 15 лет	3	2	1,51 (0,20—13,23)	0,00	1,0000
4. После 15 лет	0	0			
Скарлатина					
1. Нет	90	99	0,50 (0,21—1,17)	2,40	0,1210
2. От 0 до 7 лет	13	10	1,34 (0,52—3,48)	0,19	0,6594
3. От 7 до 15 лет	4	1	4,11 (0,42—98,24)	0,82	0,3692
4. После 15 лет	3	0	4,11 (0,42—98,16)	1,35	0,3693*
Дифтерия					
1. Нет	106	110	0,19 (0,01—1,74)	2,29	0,2124*
2. После 15 лет	4	0	5,19 (0,58—119,28)	2,29	0,2124*

ские характеристики группы контроля представлены в таблице 4.

Парный метод рандомизации позволил подобрать группу контролей, практически полностью соответствующих группе больных РС по основным характеристикам, которые являются или могут явиться самостоятельными факторами риска развития РС или влиять на вероятность контакта респондента с тем или иным внешним фактором (т. е. выступать в качестве кофаундера).

После математической обработки данных по основным группам была произведена вторичная группировка пациентов. Были выделены группы больных и парных к ним контролей в возрасте до 35 лет (39 человека больных рассеянным склерозом и 53 здоровых пациентов). Группы больных и контролей в возрасте равном или более 35 лет включали 71 пациента с рассеянным склерозом и 57 пациента контрольной группы. Также была произведена

вторичная группировка по полу: 72 больных рассеянным склерозом и 72 контролей женского пола, и 38 больных рассеянным склерозом и 38 контролей мужского пола. По всем группам был произведен расчет достоверности различий в показателях внешних воздействий.

Результаты и их обсуждение

В анкету были включены вопросы о перенесенных детских инфекциях и других инфекционных заболеваниях. Для того, чтобы выявить, влияет ли возраст перенесения детской или другой инфекции на возникновение впоследствии РС и на его течение, в вопросах анкеты была введена градация по возрасту. Учитывался период от рождения до 7 лет, школьный возраст с 7 до 15 лет, от 15 лет и до заболевания РС и для пациентов группы больных РС период основного заболевания. Учитывая возможную «ошибку воспоминания» к ответам на этот и другие ряды

Таблица 6. Наличие заболеваний, вызванных представителями герпетических инфекций, в том числе — инфекционным мононуклеозом, среди 110 больных РС и 110 пациентов контрольной группы

Заболевания и возрастные периоды	Больной	Контроль	ПС (ИД)	χ^2	Уровень P
Вирус простого герпеса					
1. Нет	72	60	1,58 (0,88—2,82)	2,29	0,1300
2. От 0 до 7 лет	9	5	1,87 (0,55—6,68)	0,69	0,4073
3. От 7 до 15 лет	10	8	1,27 (0,44—3,72)	0,06	0,8056
4. После 15 лет	30	38	0,71 (0,38—1,31)	1,04	0,3071
Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобные заболевания					
1. Нет	96	109	0,06 (0,00—0,47)	10,30	0,0013
2. От 0 до 7 лет	0	0			
3. От 7 до 15 лет	14	1	15,90 (2,13—329,91)	10,30	0,0013
4. После 15 лет					
Ветряная оспа					
1. Нет	31	46	0,55 (0,30—0,99)	3,92	0,0478
2. От 0 до 7 лет	56	32	2,53 (1,40—4,58)	10,02	0,0015
3. От 7 до 15 лет	16	24	0,61 (0,29—1,29)	1,50	0,2210
4. После 15 лет	7	8	0,87 (0,27—2,75)	0,00	1,0000

вопросов привлекались родственники опрашиваемых и использовались данные медицинских документов.

1) Первым в анкете был вопрос о перенесенных кори и краснухе и о возрасте, в котором они были перенесены. По данным литературы, вирусы, вызывающие эти заболевания, описываются как возможные факторы риска РС. Однако, не все авторы разделяют это мнение [12].

Учитывая проводимую в нашей стране с 1968 года массовую вакцинацию против кори, в настоящее время выявляются лишь спорадические случаи заболевания. Это может затруднять оценку влияния вируса кори на развитие РС. Влияние вируса краснухи на развитие РС может быть более вероятным и подлежащим оценке, так как массовая вакцинация против этой инфекции в нашей стране начата позже, чем против кори, лишь с 2002 года и охватывает, в основном, детские контингенты [13].

Результаты проведенных нами исследований не выявили достоверных различий в частоте заболеваемости корью и краснухой между больными РС и контролями (табл. 5).

2) По данным ряда исследователей больные РС чаще, чем не страдающие РС болели в детстве коклюшем и скарлатиной. Широкая специфическая профилактика коклюша в нашей стране начала проводиться с 1959—1960 гг. Это привело к значительному снижению заболеваемости в 70—80 годы прошлого столетия. Однако, в 90-е годы прошлого столетия охват населения вакцинацией против коклюша снизился, кроме того, выявлено, что распространение коклюша возможно среди привитых. Активная иммунизация против скарлатины в настоящее время не разработана [13].

Учитывая вышеизложенное, целесообразным является изучение этих инфекций в качестве фактора риска развития РС. Результаты проведенных нами исследований не выявили достоверных различий в частоте заболеваемости коклюшем и скарлатиной между больными РС и контролями (табл. 5).

3) Другими учитываемыми детскими заболеваниями являлись эпидемический паротит, дифтерия. В связи с широким применением активной иммунизации против этих инфекций заболеваемость среди детей снизилась, но увеличился удельный вес взрослых. При этом, в 90-е годы прошлого столетия отмечался подъем заболеваемости этими инфекциями во всех возрастных группах, что было связано со снижением охвата населения нашей страны вакцинацией. Возможно также распространение этих заболеваний среди привитых. В связи с этим, изучение роли данной инфекционной патологии в возникновении РС также представляется актуальным [13].

По нашим результатам не получено достоверных различий в частоте этих детских инфекционных заболеваний между больными РС и контролями (табл. 5).

4) За последние годы накоплено большое количество данных о возможном влиянии герпесвирусных инфекций на развитие РС [14—19]. Группа герпетических вирусов представлена вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ 1, 2), вирусом варицелла-зостер (ВЗВ), вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусами герпеса человека (ВГЧ) 6, 7 и 8 типов.

Хотя инфицированность этими вирусами в популяции достигает 80—90%, клинически выраженные формы болезни формируются далеко не у всех.

Таблица 7. Частота ответов на вопрос о заболевании гнойным менингитом, пневмониями и пиелонефритом среди 110 больных РС и 110 пациентов контрольной группы

Заболевания и возрастные периоды	Больной	Контроль	ПС (ИД)	χ^2	Уровень P
Менингит					
1. Нет	99	101	0,80 (0,29—2,20)	0,06	0,8145
2. От 0 до 7 лет	3	3	1,00 (0,16—6,37)	0,17	0,6789
3. От 7 до 15 лет	4	2	2,04 (0,31—16,39)	0,17	0,6831
4. После 15 лет	4	4	1,00 (0,20—4,91)	0,13	1,0000
Пневмонии					
1. Нет	82	79	1,15 (0,61—2,18)	0,09	0,7608
2. От 0 до 7 лет	12	11	1,10 (0,43—2,83)	0,00	1,0000
3. От 7 до 15 лет	18	15	1,24 (0,56—2,77)	0,14	0,7057
4. После 15 лет	9	12	0,73 (0,27—1,95)	0,21	0,6463
Пиелонефриты					
1. Нет	103	106	0,56 (0,13—2,19)	0,38	0,5361
2. От 0 до 7 лет	0	0			
3. От 7 до 15 лет	7	4	1,80 (0,46—7,58)	0,38	0,5361
4. После 15 лет	0	0			

Для оценки влияния герпетических вирусов на развитие РС мы сочли возможным выделить три группы заболеваний: 1) инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, 2) ветряная оспа, 3) инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобные заболевания. Последняя группа заболеваний является этиологически неоднородной. Наиболее частым этиологическим фактором мононуклеозоподобных заболеваний является вирус Эпштейна-Барр, реже — вирус герпеса человека 6 типа, цитомегаловирус, а также микст-инфекции ЭВВ, ВГЧ6, ЦМВ [13].

Анализ частоты заболевания ВПГ инфекцией среди больных и группы контроля не показал статистически достоверных различий (табл. 6) в настоящей работе.

Тогда как ветряная оспа достоверно чаще наблюдалась в возрасте от 0 до 7 лет у больных с РС, и достоверно чаще отсутствовала в группе контролей в целом (табл. 6). Подобная закономерность наблюдалась и в отношении инфекционного мононуклеоза и мононуклеозоподобных заболеваний, которые выявлялись в возрасте от 7 до 15 лет достоверно чаще среди больных РС по сравнению с больными из группы контроля, которые достоверно чаще, по сравнению с больными РС, давали отрицательный ответ о перенесении этих заболеваний (табл. 6).

5) Группа бактериальных инфекций включала гнойные менингиты, пневмонии и пиелонефриты (табл. 7). По данным опроса не получено достоверной разницы в частоте ответов на этот вопрос ни в целом, ни по возрастным подгруппам.

6) Далее была проанализирована частота ответов на вопрос о перенесенных или имеющихся тонзиллитах, отитах и синуситах. Бактериальная инфекция также описывается в литературе как фактор риска РС [20—23]. При анализе частоты ответов на вопросы о тонзиллите получена сильная достоверная связь РС с перенесенными

в возрасте от 7 до 15 лет хроническими тонзиллитами и синуситами (табл. 8).

Таким образом, из данных таблицы 8 видно, что бактериальная инфекция верхних дыхательных путей в возрастной интервал от 7 до 15 лет, то есть в школьном возрасте, является наиболее связанной в дальнейшем с высоким риском развития РС.

При объединении двух возрастных интервалов дошкольного и школьного периода и перерасчете данных получается высоко достоверная, сильная связь РС и бактериальных инфекций (87 больных РС из 110 болели синуситами и тонзиллитами в возрасте до 15 лет и 58 пациента из 110 контрольной группы, ПС — показатель соотношения при этом равен 3,39, ИД — интервал 95% достоверности = (1,80—6,42), $\chi^2 = 15,86$, уровень $P = 0,0000682$).

Отиты также относились к разряду возможных факторов риска развития демиелинизирующего процесса нервной системы [23]. Однако при обработке наших данных не получено статистически достоверной разницы в частоте ответов на данный вопрос среди основной и контрольной групп больных РС (табл. 8).

7) Далее было проанализировано возможное влияние туберкулезной инфекции, ревматизма на развитие РС. Данные расчетов частоты ответов 110 больных РС и 110 контролей не показали статистически достоверной связи туберкулеза и РС.

8) При анализе частоты ответов на вопросы о перенесенных абсцессах кожи, остеомиелите, циститах, дизентерии и других кишечных инфекций, а также инфекционных заболеваний глаз также не было выявлено статистически достоверной связи с РС.

9) Среди инфекционных заболеваний учитывалась частота заболевания вирусными гепатитами (А, В, С, D и

Таблица 8. Частота ответов на вопрос о хронических тонзиллитах, отитах и синуситах среди 110 больных РС и 110 пациентов контрольной группы

Заболевания и возрастные периоды	Больной	Контроль	ПС (ИД)	χ^2	Уровень P
Хронические тонзиллиты					
1. Нет	53	54	0,96 (0,55–1,69)	0,00	1,0000
2. От 0 до 7 лет	15	19	0,82 (0,32–1,81)	0,11	0,7367
3. От 7 до 15 лет	47	29	2,08 (1,14–3,83)	5,81	0,0159
4. После 15 лет	14	11	1,31 (0,53–3,28)	0,18	0,6709
Отиты					
1. Нет	83	88	0,77 (0,39–1,52)	0,42	0,5168
2. От 0 до 7 лет	7	12	0,56 (0,19–1,60)	0,92	0,3370
3. От 7 до 15 лет	14	11	1,31 (0,53–3,28)	0,18	0,6709
4. После 15 лет	11	18	0,57 (0,24–1,35)	1,43	0,2317
Синуситы					
1. Нет	81	92	0,55 (0,27–1,11)	2,71	0,0999
2. От 0 до 7 лет	8	6	1,36 (0,41–4,60)	0,08	0,7823
3. От 7 до 15 лет	17	4	4,84 (1,46–17,71)	7,58	0,0058
4. После 15 лет	8	11	0,71 (0,24–1,43)	0,23	0,6312

неустановленной этиологии). При обработке данных не получено статистически достоверной связи перенесенных гепатитов с развитием РС.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что нами была выявлена достоверная связь РС с перенесенными в возрасте от 7 до 15 лет инфекционным мононуклеозом и мононуклеозоподобными заболеваниями, хроническими тонзиллитами и синуситами, а также с перенесенной в возрасте от 0 до 7 лет ветряной оспой.

Литература:

- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия // Ж. Неврология и психиатрия (спец. выпуск «Рассеянный склероз»). — 2007; 4: 4–13.
- Бойко А.Н. Внешние и наследственные факторы риска и их роль в этиологии, иммунопатогенезе и клинике рассеянного склероза: Автореф. дисс. ... д. м. н. — Москва, 1997.
- Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Монография изд. «Нефть и газ». — Москва, 1997.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Демина Т.Л. Факторы риска развития рассеянного склероза в Московской популяции. I. Экзогенные факторы риска // Ж. Неврологии и психиатрии. — 1999. — 5: 32–40.
- Granieri E., Casetta I., Tola M.R. Epidemiology of multiple sclerosis in Italy and in southern Europe // Acta Neural Scand. — 1995. — 91 (Suppl. 161): 60–70.
- Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies // Acta Neural Scand. — 1995. — 91 (Suppl. 161): 77–88.
- Riise T., Boiko A., Granieri E. et al. The epidemiologic study of etiological factors in multiple sclerosis // Neurology. — 1997 (special suppl.)
- Koch-Henriksen N. Re: Multiple sclerosis in Malta in 1999. Examination of the low incidence of multiple sclerosis in Malta // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2002. — 73: 239–240.
- Krone B., et al. Is the risk of multiple sclerosis related to the «biography» of the immune system? // J Neurol. — 2009. — 256 (7): 1052–1060.
- McDonald W., Compston A. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on

the diagnosis of multiple sclerosis // Ann Neurol. — 2001: 50: 121–127.

- Polman C. H., Kappos L., Thompson A. J. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Annals of Neurology. — 2011. — 69 (2): 292–302.
- Bager P. et al. Childhood infections and risk of multiple sclerosis // Brain (2004). — 127 (11): 2491–2497.
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 688 с.: ил.
- Ascherio A., Munger K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection // Ann. Neurol. — 2007. — 61 (4): 288–299.
- Ascherio A., Munger K.L. 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence // Clin Exp Immunol. — 2010 April; 160 (1): 120–124.
- Mikaeloff Y. et al. Clinically Observed Chickenpox and the Risk of Childhood-onset Multiple Sclerosis // Am. J. Epidemiol. — 2009. — 169 (10): 1260–1266.
- Sanadgol N., Ramroodi N. et al. Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis // New Microbiologica. — 2011. — V. 34. — P. 263–274.
- Sotelo J. et al. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis // Ann Neurol. — 2008. — 63 (3): 303–11.
- Willis S.N. et al. Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain // Brain. — 2009. — 132(Pt 12): 3318–28.
- Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания (руководство для врачей). — Москва: «Миклош», 2004.
- Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз (клиническое руководство). — Москва: «Реал тайм», 2011.
- Сиверцева С.А. Эпидемиологические и иммуногенетические особенности рассеянного склероза в Тюменском регионе: Автореф. дисс. ... д.м.н.:14.00.13. — Москва, 2009.
- Frutos-Alegria M. T. et al. A control and case study of multiple sclerosis in the Alicante and Villajoyosa areas // Rev Neurol. — 2002. Jun 1–15; 34 (11): 1013–6.

Влияние вируса герпеса человека 6 типа на течение пиелонефрита у детей

Т. В. БАРХАТОВА¹, Н. Е. СЕНЯГИНА², В. В. КРАСНОВ²

ГБУ Владимирская областная детская клиническая больница¹,
ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия²

Изучена частота встречаемости маркеров инфекции вирусом герпеса человека 6 типа (HHV 6) у 207 детей в возрасте от 1-го года до 7-ми лет (126 детей с острым пиелонефритом и 81 ребенок контрольной группы без признаков инфекции мочевой системы); установлено, что $\geq 89,2\%$ пациентов с острым пиелонефритом и $\geq 65,3\%$ детей, не имеющих инфекции мочевой системы, инфицированы HHV 6. Выявлены особенности течения HHV 6-инфекции у детей с острым пиелонефритом: наличие активной вирусной репликации с обнаружением ДНК HHV 6 в крови, что свидетельствует о риске развития повторного эпизода заболевания и является показанием для назначения противовирусной и/или иммунотропной терапии. Доказана низкая прогностическая значимость выявления ДНК HHV 6 в моче у детей с острым пиелонефритом.

Ключевые слова: дети, острый пиелонефрит, HHV 6 инфекция

Infection of Human Herpes Virus Type 6 in Children with Pyelonephritis

T. V. Barkhatova¹, N. E. Senyagina², V. V. Krasnov²

Vladimir Regional City Children's Clinical Hospital¹
Nizhny Novgorod State Medical Academy²

The authors studied the incidence of detection of human herpes virus type 6 (HHV 6) infection markers in 207 children aged from 1 year to 7 years (126 children with acute pyelonephritis and 81 child in the control group with no signs of urinary tract infection). It was found out that of all the children studied $\geq 89,2\%$ of the patients with acute pyelonephritis and $\geq 65,3\%$ of the children without urinary tract infection are infected with HHV 6. The characteristic of HHV 6 infection in children with acute pyelonephritis is the presence of active viral replication with the presence of HHV 6 DNA in the blood. This fact indicates the risk of repeated episodes of the disease and is the condition for administration of antiviral and / or immunotropic therapy. The authors proved low predictive value of HHV 6 DNA detection in urine of children with acute pyelonephritis.

Keywords: children, acute pyelonephritis, 6 HHV infection

Контактная информация: Краснов Виктор Валентинович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских инфекций ГОУ ВПО Ниж ГМА; 603011, г. Н.Новгород, ул. Октябрьской революции, д. 66, Детская инфекционная больница № 8; р.т. 8 (831)248-80-09

УДК 616.022:578.825.11

Широкая распространенность герпесвирусов в популяции, множественность путей передачи, преимущественное заражение в детском возрасте, пожизненная персистенция в организме человека, пантропизм к различным органам и тканям, высокая частота внутриутробного инфицирования детей, полиморфизм клинических проявлений позволяют считать герпесвирусные инфекции (ГВИ) важной медико-социальной и педиатрической проблемой [1–5].

Доказана роль ГВИ в развитии ряда соматических заболеваний, однако не достаточно изучен вопрос о влиянии различных герпесвирусов на формирование и характер течения почечной патологии у детей [6–8].

Пиелонефриты (ПН) представляют собой наиболее распространенную клиническую проблему в детской нефрологии. В последние годы отмечается тенденция к росту частоты ПН, особенно у детей раннего возраста. Данная патология склонна к рецидивирующему течению и хронизации процесса. В настоящее время наряду с наличием бактериальной флоры многие авторы указывают на триггерную роль вирусных агентов в развитии инфекции мочевой системы [9]. В связи с чем, особый интерес приобретает изучение влияния ГВИ на формирование и характер течения ПН у детей [10, 11].

До настоящего времени в России изучение распространенности маркеров HHV 6-инфекции у детей различных возрастных групп и взрослых проводилось в ограниченном объеме [3], мало изучена роль данного герпетического вируса в развитии соматической, в том числе почечной патологии.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости маркеров HHV 6-инфекции у детей с острым пиелонеф-

ритом, определить их диагностическую значимость при прогнозировании течения заболевания и установить показания к проведению противовирусной и/или иммунотропной терапии у данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования

Обследовано 207 пациентов (76 мальчиков, 131 девочка) в возрасте от 1-го года до 7-ми лет, из них 126 детей (31 мальчик и 95 девочек) с острым ПН — 1-я (основная) группа и 81 ребенок (45 мальчиков и 36 девочек) — 2-я (контрольная) группа. Согласно данным анамнеза, никто из детей контрольной группы не имел хронической соматической патологии, в процессе обследования инфекция мочевой системы была исключена.

Для постановки диагноза «пиелонефрит» и оценки течения заболевания использованы критерии, предложенные М. С. Игнатовой и соавт. [12].

На 1-ом этапе работы проведено обследование детей основной и контрольной группы с целью установления частоты встречаемости серологических и молекулярно-генетических маркеров HHV 6-инфекции, выявления особенностей течения HHV 6-инфекции у детей раннего и дошкольного возраста с острым ПН.

В зависимости от возраста дети основной и контрольной групп были подразделены на 4 подгруппы:

- 1 «а» — основная группа в возрасте от 1-го до 3-х лет;
- 1 «б» — основная группа в возрасте от 3-х до 7-ми лет;
- 2 «а» — контрольная группа в возрасте от 1-го до 3-х лет;
- 2 «б» — контрольная группа в возрасте от 3-х до 7-ми лет.

В процессе катamnестического наблюдения за детьми с острым ПН в течение 12 мес., исходя из характера

Таблица 1. Частота выявления маркеров HHV-6 инфекции у анти-HHV 6 IgG (+) детей 1 группы (n = 113) и 2 группы (n = 60) в зависимости от возраста (в %)

Маркеры HHV 6-инфекции	Группы детей							
	1 «а» группа n = 74 (1)		1 «б» группа n = 39 (2)		2 «а» группа n = 32 (3)		2 «б» группа n = 28 (4)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
ДНК HHV 6 в крови	61	82,3р* = 0,0001	30	76,9р* = 0,0001	5	15,6	4	14,3
ДНК HHV 6 в моче	45	60,8	22	56,4	19	59,4	20	71,4

p* — достоверность различий между группами (1) — (3); (2) — (4)

течения заболевания, все пациенты с ПН были разделены на две группы:

группа «А» — 30 детей с наличием повторных эпизодов острого ПН в течение 12 мес. катamnестического наблюдения;

группа «В» — 96 пациентов без повторных эпизодов острого ПН в течение 12 мес. катamnестического наблюдения.

На 2-ом этапе работы у пациентов с острым ПН, инфицированных HHV 6, имеющих повторные эпизоды заболевания и без них, ретроспективно проведен сравнительный анализ частоты выявления серологических маркеров и вирусных антигенов в крови и моче с целью определения лабораторных критериев, свидетельствующих о риске развития повторного эпизода ПН, и установления показаний для назначения противовирусной и/или иммуномодулирующей терапии.

Серологическая диагностика герпесвирусных инфекций включала определение анти-HHV 6 IgG методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Векто HHV-6-IgG», производства ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Выявление ДНК HHV 6 в крови и моче проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-систем «АмплиСенс® HHV6-скрин-FL», производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москва.

Обработка цифрового материала полученных результатов проводилась с помощью программы обработки прикладных программ — «STATISTIKA 6.0». Для сравнения показателей между группами использовали критерий χ^2 с поправкой на критерий Фишера. Определение значимых различий между связанными совокупностями осуществлялось с использованием коэффициента ранговой корреляции Кендалла. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При изучении частоты выявления анти-HHV 6 IgG у обследованных детей независимо от возраста установлена высокая частота инфицирования как детей основной, так и контрольной группы. Так, у пациентов 1-й и 2-й групп в возрасте от 1-го до 3-х лет и от 3-х до 7-ми лет анти-HHV 6 IgG выявлены соответственно в 89,2% (74 из

83) и 90,7% (39 из 43), в 65,3% (32 из 49) и 87,5% (28 из 32) случаев.

При сравнительном анализе течения заболевания у детей основной и контрольной групп установлено, что для детей с острым ПН было характерно наличие маркеров, свидетельствующих об активном инфекционном процессе, выявление признаков репликации HHV 6. Так, у пациентов в 1 «а» и 1 «б» группах ДНК HHV 6 обнаруживалась в $\geq 69,8\%$ случаев, в то время как у детей контрольной группы, во все наблюдаемые возрастные периоды в $\leq 12,5\%$ случаев (рис. 1).

При изучении возрастных особенностей течения HHV 6-инфекции у детей раннего и дошкольного возраста с острым ПН статистически достоверной разницы частоты выявления HHV 6 в крови и моче у анти-HHV 6 IgG-позитивных детей не выявлено: у пациентов 1 «а» и 1 «б» групп ДНК HHV 6 в крови и ДНК HHV 6 в моче выявлялись соответственно в $\geq 76,9\%$, $\geq 56,4\%$ случаев ($p > 0,05$) (табл. 1). У анти-HHV 6 IgG позитивных детей без инфекции мочевой системы ДНК HHV 6 в моче также выявлялись с одинаково высокой частотой как в возрасте от 1-го до 3-х, так и от 3-х до 7-ми лет, при этом активность инфекционного процесса у большинства детей отсутствовала. В ходе сравнительного анализа частоты обнаружения вирусного антигена в моче у пациентов с острым ПН и детей контрольной группы достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Одна-

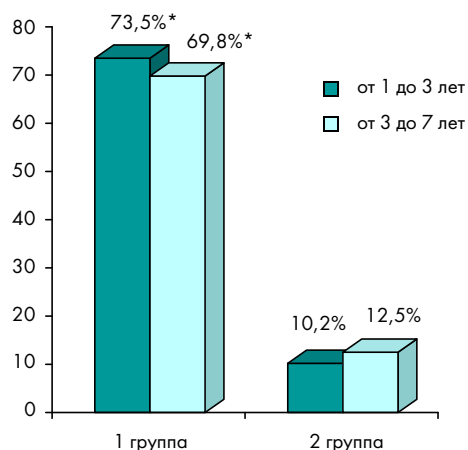


Рисунок 1. Частота выявления ДНК HHV 6 в крови у детей основной и контрольной групп в зависимости от возраста (в %), * — достоверность различий между группами, $p_{1-2} < 0,05$

Таблица 2. Частота выявления маркеров HHV 6-инфекции у анти-HHV 6 IgG (+) детей (n = 113) групп «А» и «В» (в %)

Маркеры HHV 6-инфекции	Группы детей				AP, %	p ₁₋₂
	группа «А» анти-HHV 6 IgG (+) n = 30		группа «В» анти-HHV 6 IgG (+) n = 83			
	абс.	отн., %	абс.	отн., %		
ДНК HHV 6 в крови	29	96,7	62	74,7	22	0,020
ДНК HHV 6 в моче	22	73,3	45	54,2	19,1	—

p — достоверность различий между группами; AP — атрибутивный риск

ко, в отличие от детей контрольной группы, для пациентов с острым ПН в обеих возрастных группах была характерна активная репликация HHV 6, диагностируемая на основании выявления вирусного антигена в крови. Так, у детей 1 «а» и 1 «б» групп ДНК HHV 6 в крови выявлена соответственно в 82,3% и 76,9% случаев, что существенно чаще, чем в группах 2 «а» и 2 «б» (соответственно 15,6% и 14,3%, $p = 0,0001$) (табл. 1).

На втором этапе проведенного исследования определялись различные маркеры HHV 6-инфекции у детей с острым ПН, имеющих повторные и единственный эпизод данной мочевой инфекции. В результате сравнительного анализа частоты выявления HHV 6-виремии у наблюдаемых детей удалось доказать, что активная HHV6-инфекция имела место у большинства (96,7%) пациентов раннего и дошкольного возраста с повторными эпизодами острого ПН (группа «А»), а выявление ДНК HHV 6 в крови является маркером, свидетельствующим о риске их развития. Так, установлено, что у детей с повторными эпизодами ПН ДНК HHV 6 в крови выявлялась достоверно чаще, чем в группе, имеющей один эпизод заболевания (группа «В») (табл. 2).

Доказано, что у детей с острым ПН выявление ДНК ВГЧ6 в крови коррелировало с наличием его повторных эпизодов ($\chi^2 = 0,98$, $p < 0,05$).

При этом, несмотря на то, что у детей с повторными эпизодами ПН ДНК HHV 6 в моче выявлялась в 1,4 раза чаще, чем у пациентов с однократными проявлениями данной патологии, статистически значимых различий частоты выявления вирусного антигена в моче у детей двух групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, в ходе проведенного исследования изучена частота встречаемости маркеров HHV 6-инфекции и выявлены ее особенности у детей с острым ПН, определена прогностическая значимость различных маркеров HHV 6-инфекции и определены показания для назначения противовирусной и/или иммуноотропной терапии у данной категории пациентов.

Выводы

1. Серологические маркеры HHV 6-инфекции (анти-HHV 6 IgG) у детей раннего и дошкольного возраста с острым пиелонефритом выявляются в $\geq 89,2\%$ случаев, в 1,4 раза чаще, чем у детей, не имеющих инфекции мочевой системы.

2. Для детей от 1-го до 7 лет с острым пиелонефритом, характерно наличие активной вирусной репликации HHV 6 с обнаружением ДНК HHV 6 в крови ($\geq 69,8\%$).

3. У детей с острым пиелонефритом, выявление ДНК HHV 6 в крови свидетельствует о риске развития повторного эпизода заболевания (AP = 22%, $p = 0,020$), HHV6-вирусемия отмечается в 1/2—1/3 случаев и не имеет прогностического значения.

4. Установление диагноза «острый пиелонефрит» у детей раннего и дошкольного возраста диктует необходимость обследования пациентов на маркеры активности HHV 6-инфекции: определение ДНК HHV 6 в крови; HHV 6-виремия должна рассматриваться как показание для назначения противовирусной и/или иммуноотропной терапии.

Литература:

1. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей / С.М. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: «Медицина», 2004. — 416 с.
2. Герпесвирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: методические рекомендации. — М., 2007. — 120 с.
3. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: Спец Лит., 2006. — 300 с.
4. Белозеров Е.С. Болезни герпесвирусной группы / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. — Элиста: Джангар, 2005. — С. 36—45.
5. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей: Диагностика, клиника и лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей. — М.: МАКС Пресс, 2008. — 144 с.
6. Герпес-вирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И.Ф. Баринский, Т.А. Посева, Н.В. Шабалина, А.Никитина // Вопросы вирусологии. — 2005. — Т. 50. — С. 35—36.
7. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулярной терапии: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 1993.
8. Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 38—40.
9. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению / А.Н. Горяинова, И.Н. Захарова, Н.А. Корovina, Э.Б. Мумладзе // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15. — № 21. — С. 1533—1543.
10. Орехова С.Б. Особенности течения пиелонефрита у детей, инфицированных герпесвирусами, и тактика ведения с использованием иммуномодулятора: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2010. — 24 с.
11. Сафина А.И. Клинико-патогенетическая роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Н. Новгород, 2005. — 47 с.
12. Детская нефрология: руководство для врачей / под ред. М.С. Игнатовой. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 696 с.

Рецидивирующий круп у детей

С. Л. ПИСКУНОВА, А. В. ГОРДЕЕЦ, А. А. ЧЕРНИКОВА

ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток

В статье представлены данные исследования 1849 детей, поступивших в детское инфекционное отделение г. Владивостока с клиникой крупа вирусной этиологии. Даны клинические особенности первичного и рецидивирующего крупа. Частота рецидивирующего крупа (РК) в г. Владивостоке составила 8%. Дети с РК имелиотягощенный преморбидный фон, а также персистенцию герпетических инфекций (ЦМВ в 42,9% случаев, ЦМВ + ВПГ-1 в 21,4%). Частота крупов существенно повышалась в период эпидемии гриппа.

Ключевые слова: острые репаративные вирусные инфекции, стенозирующий ларинготрахеит, дети, герпетические инфекции

Recurrent Croup in Children

S. L. Piskunova, A. V. Gordeets, A. A. Chernikova

Pacific State Medical University, Vladivostok

The article presents the results of examination of 1849 children, entering children's infectious hospital of Vladivostok with the clinical picture of croup of viral etiology. The clinical features of primary and recurrent croup are described. Frequency of recurrent croup in Vladivostok is 8%. Children with a recurrent croup had the burdened premorbid background, and also persistent herpetic infections (cytomegalic infection in 42,9% cases, cytomegalic infection in combination with the herpes simplex virus -1). Frequency of croups substantially rose in the period of epidemic of influenza.

Keywords: acute viral respiratory infections, stenosing laryngotracheitis, children, herpes infections

Контактная информация: Гордеец Альвина Васильевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета; 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2, ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России; all-39@mail.ru; (423) 232-55-69

УДК 616.22-022

Круп (стенозирующий ларинготрахеит) — синдром, диагностируемый по ряду клинических признаков — появлению грубого «лающего» кашля, осиплости голоса и инспираторной одышки. Это — чрезвычайно распространенная инфекционная патология, которая может повторяться у одного и того же ребенка неоднократно. Повторным считается круп, который возникает у ребенка до 3-х раз в год, рецидивирующий — более 3 раз за год [1].

Отличительной особенностью течения стенозов гортани в настоящий момент является его склонность к рецидивированию и возможность трансформации в бронхиальную астму, поэтому ряд авторов предлагают рассматривать рецидивирующие крупы как состояние преастанмы [2]. Согласно современной концепции патогенеза, рецидивирующий круп (РК) возникает у детей, страдающих атопией с депрессией клеток системы мононуклеарных фагоцитов, Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, интерферонотенеза и гиперпродукции провоспалительных цитокинов при длительном воздействии триггерных факторов (в основном инфекционных), способствующих формированию хронического аллергического воспаления с исходом в поствоспалительный фиброз дыхательных путей (Ф. С. Харламова и др., 2007) [3]. Показано, что у этих детей в эпителии слизистой носоглотки персистируют антигены вируса гриппа А, В, парагриппа, РС-вируса и их ассоциаций. Кроме того, клетки слизистой эпителия носо- и ротоглотки часто являются мишенями широко распространенных герпесвирусов [1, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей рецидивирующих форм стенозирующего ларинготрахеита у детей в условиях г. Владивостока.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 1849 детей, поступившие в период с 2009 по 2012 гг. в детское инфекционное отделение г. Владивостока, имевшие клинику крупа на

фоне ОРВИ. Из них первичный круп (ПК) наблюдался в 82,3% случаев (1521 больных), повторный — в 9,7% (180) и рецидивирующий круп (РК) развивался в 8,0% случаев (148).

Исследование проведено в соответствии с Конституцией РФ, глава 2, ст. 21; Хельсинской декларацией; Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине». Все дети и их родители были информированы о целях и задачах работы, получено их согласие на проведение необходимых диагностических мероприятий (протокол № 5 заседания Независимого междисциплинарного этического комитета ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава от 04.05.2009).

Результаты и их обсуждение

Частота рецидивирования крупа за год у наблюдавшихся нами 148 детей составила: 3 раза в год у 56,7% больных (84 ребенка), 4 раза в год — в 31,1% случаев (46), более 4 рецидивов в год было отмечено в 12,2% случаев (18). Круп I степени диагностирован в 43,2% случаев (64 пациента), круп II степени — в 56,8% случаев (84 пациента), пациентов с крупом III степени не наблюдалось. Следует подчеркнуть увеличение частоты рецидивирующего крупа в последние годы: 2009 — 13,5% (20), 2010 — 14,9% (22) случаев, 2011 — 33,8% (50) и 2012 — 37,8% (56) случаев. Дети со стенозирующим ларинготрахеитом поступали круглогодично, однако наиболее часто госпитализировались в эпидемический период с октября по первую декаду декабря (до 50% всех пациентов). Второй пик заболевших приходился на март-апрель (37%).

Проведён детальный анализ клинической картины у 74 пациентов с рецидивирующим крупом, из них 32 пациента с клиникой крупа I и 42 больных с клиникой крупа II степени.

Клиническая картина рецидивирующего крупа II степени имела некоторые особенности по сравнению с

Таблица 1. Клиника первичного и рецидивирующего крупа II степени

Симптомы	Первичный круп (n = 90)		Рецидивирующий (n = 42)		p
	абс.	M ± m%	абс.	M ± m%	
Температура тела до 38°C	21	23,3 ± 4,5	12	28,6 ± 6,9	> 0,5
Температура тела от 38,1°C до 39°C	58	64,4 ± 5,1	24	57,1 ± 7,6	> 0,5
Температура тела выше 39,1°C	11	12,3 ± 3,6	6	14,3 ± 5,4	> 0,5
Гиперемия ротоглотки слабая	25	27,8 ± 4,7	20	47,6 ± 7,7	> 0,05
Гиперемия ротоглотки яркая разлитая	65	72,2 ± 4,7	22	52,4 ± 7,3	> 0,05
Отделяемое из носа	62	68,9 ± 4,8	38	90,5 ± 4,5	< 0,05
Выраженная интоксикация	43	47,8 ± 5,2	32	76,2 ± 6,6	< 0,01
Снижения аппетита	84	93,3 ± 2,6	24	57,1 ± 7,6	< 0,001

Таблица 2. Преморбидный фон у детей с рецидивирующим и первичным крупом

Факторы, предрасполагающие развитию крупа	Первичный круп (n = 249)		Рецидивирующий круп (n = 74)		p
	абс.	M ± m%	абс.	M ± m%	
Аллергия (пищевая, лекарств., дерматит)	66	26,4 ± 2,8	52	70,3 ± 5,3	< 0,001
Раннее искусств. вскармливание	74	29,6 ± 2,9	42	56,8 ± 5,8	< 0,05
Дистрофия по типу гипотрофии	24	9,6 ± 1,9	7	9,5 ± 3,4	> 0,5
Дистрофия по типу паратрофии	57	22,8 ± 2,7	18	24,3 ± 4,9	> 0,5
Анемия	25	10,0 ± 1,9	14	18,9 ± 4,6	> 0,05
Пневмония в период новорожденности	17	6,8 ± 1,6	28	37,8 ± 5,6	< 0,001
А/бактериальная терапия в период новорожденности	78	31,2 ± 2,9	48	64,9 ± 5,6	< 0,01
Частые ОРВИ	99	39,5 ± 3,1	43	58,1 ± 5,7	> 0,05
Отягощенный акушерский анамнез	22	8,8 ± 1,8	12	16,2 ± 4,3	> 0,05
Пре-и постнатальная энцефалопатия	32	12,8 ± 2,11	10	13,5 ± 3,9	> 0,5
Курение родителей	43	17,2 ± 2,39	34	45,9 ± 5,8	< 0,001

p — достоверность различия показателей у больных ПК и РК

впервые возникшим стенозом гортани и характеризовалась симптомами, представленными в табл. 1.

Температура тела от 38,1°C до 39,0°C была в 57,1 ± ± 7,6% случаев при рецидивирующем крупе и в 64,4 ± ± 5,1% случаев при первичном крупе. Субфебрильная температура тела была одинаково выражена при рецидивирующем крупе — в 28,6 ± 6,9% случаев и в 23,3 ± ± 4,5% при первичном крупе (p > 0,05). У больных с рецидивирующим крупом отмечались более часто симптомы интоксикации (76,2 ± 6,6%), в сравнении с больными, госпитализированными с первичным крупом (47,8 ± ± 5,2%) (p < 0,05). Обильное отделяемое из носа встречалось в 90,5 ± 4,5% случаев у пациентов с РК II степени, а у детей с первичным крупом II степени данный синдром был менее выражен — в 68,9 ± 4,8% случаев (p < 0,05).

Развитию инфекционного рецидивирующего крупа предшествовала, как правило, симптоматика ОРВИ или гриппа: повышение температуры тела, катаральные явле-

ния. Кашель ни в одном случае не был первым проявлением рецидива. У 26 пациентов (35,1%) был отмечен феномен транзиторной одышки, которая возникала за 4–8 часов до развития клиники крупа в виде инспираторной одышки, осиплости голоса, иногда кашля, проходящего самостоятельно в течение не более часа (т. е. обратимого ларингоспазма).

Продолжительность стеноза гортани I или II степени у больных с РК отмечалась до 1-х суток в 70,3% (52) случаев, до 2-х суток — в 13,5% (10) случаев, до 3-х суток — в 10,8% (8) случаев и в 5,4% (4) случаев — более 3-х суток. Для сравнения, из 163 случаев крупа I–II степени у детей с первичным крупом, продолжительность стеноза гортани до 1-х суток составила 67,5% (110) случаев, до 2-х суток — 31,9% (52) случаев и до 3-х суток — 1,6% (1) случаев. Длительность купирования стеноза гортани I–II степени у детей с первичным крупом более 3-х суток ни у одного пациента не наблюдалась. То есть приступ РК в

целом продолжался дольше, чем аналогичные проявления ПК.

Анализ этиологической структуры ОРВИ с клиникой крупа показал, что выявление как первичного, так и рецидивирующего крупа чаще на современном этапе наблюдалось при ОРВИ респираторно-синтициальной природы (27,1%), парагриппозной (21,6%), аденовирусной (18,9%). Грипп также сопровождался развитием синдрома крупа [5]. При этом в 16,2% был выявлен вирус гриппа В, в 10,8% — сезонный грипп А (H3N2) и у 5,4% детей — грипп А swin (H1N1/9 Калифорния).

Исследование преморбидного фона детей с рецидивирующим крупом показало (табл. 2), что он был чаще отягощён у детей атопией (пищевая, медикаментозная, наследственная) в $70,3 \pm 5,3\%$ случаев, в сравнении с детьми с впервые возникшим крупом ($26,4 \pm 2,8\%$).

Раннее искусственное вскармливание детей зарегистрировано в $56,8 \pm 5,8\%$ случаев у больных с рецидивирующим крупом. Это почти в два раза чаще, чем у детей с первичным крупом ($29,6 \pm 2,9\%$).

Отмечено частое применение антибактериальной терапии в период новорожденности и в первые 3 месяца жизни у детей с рецидивирующим крупом, что существенно чаще, чем у детей с впервые возникшим крупом ($64,9 \pm 5,6\%$ против $31,2 \pm 2,9\%$, $p < 0,001$).

Часто ($58,1 \pm 5,7\%$) дети с рецидивами крупа имели в анамнезе повторные ОРВИ, число которых составило от 3 до 5 раз в год. Вредные привычки родителей, в частности, курение одного из них, было отмечено в $45,9 \pm 5,8\%$ случаев, а у детей с первичным крупом — в $17,2 \pm 2,4\%$ случаев ($p < 0,01$). Дистрофия по типу гипотрофии была у детей с РК в $9,5 \pm 3,4\%$ случаев, а по типу паратрофии — в $24,3 \pm 4,9\%$ ($p < 0,05$). Анемия зарегистрирована в $18,9 \pm 4,6\%$ случаев, пре- и постнатальная энцефалопатия — в $13,5 \pm 3,9\%$. Эти показатели не отличались от таковых у детей с первичным крупом.

Многие авторы считают, что механизмы рецидивирования крупа основаны на изменённой реактивности организма, связанной как с инфекционными, так и не инфекционными агентами. Причиной рецидивов крупа может быть длительная персистенция в организме инфекционных агентов, в частности вирусов семейства герпеса, хламидий и др. [4].

Нами был проведено исследование сывороток крови больных с ПК и РК на наличие антител к вирусам герпеса 1 и 6 типа, ЦМВ. Для диагностики данных возбудителей, мы использовали иммуноферментный анализ (ИФА), определяли в венозной крови пациентов антитела иммуноглобулинов класса М и G (IgM и IgG). У 14 (73,7%) из 19 обследованных больных была выявлена активация этих вирусов в виде нарастания IgM.

Этиология рецидивирующего крупа (РК) у детей представлена на рисунке 1. Как видно из представленных данных, в большинстве случаев выявлялась цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) — в $42,9 \pm 13,1\%$ случаев, в $21,4 \pm 10,9\%$ вместе с ЦМВ был обнаружен вирус простого герпеса (ВПГ-1), а в $14,3 \pm 9,3\%$ вместе с ЦМВ были вы-

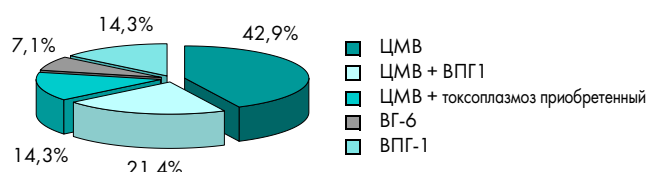


Рисунок 1. Структура герпетических вирусов у больных с рецидивирующим крупом

явлены антитела к токсоплазмам. ВПГ-1 регистрировался самостоятельно в $14,3 \pm 9,3\%$ случаев, а в $7,1 \pm 6,8\%$ у детей с рецидивирующим крупом (РК) выявлялся только вирус герпеса человека 6-го типа. У детей с ПК персистенция герпес-вирусов не выявлялась.

Можно думать, что наличие дополнительной антигенной нагрузки у детей с рецидивирующим крупом (РК) на фоне ОРВИ поддерживает определенный уровень сенсибилизации организма.

Заключение

Таким образом, в течение последних трех лет ОРВИ сопровождалось клиникой рецидивирующего крупа, частота которого в г. Владивостоке составила 8% от всех стенозов гортани вирусной этиологии. Клиника рецидивирующего крупа мало отличалась от первичного, также как и этиология ОРВИ, их вызывающая. Однако больные с рецидивирующим крупом отличались отягощенным преморбидным фоном, а также персистенцией герпетической инфекции (ЦМВ в 42,9% случаев, ЦМВ + ВПГ-1 в 21,4%). Было отмечено, что частота крупов существенно повышалась в период эпидемии гриппа (как за счет бактериальных осложнений, так и в результате развития крупа вирусной этиологии). Снижение возникновения как ПК, так и РК может быть достигнуто благодаря проведению ежегодной противогриппозной вакцинации с одномоментным введением вакцин против пневмококковой и Hib-инфекции [4, 6].

Литература:

1. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 1. — С. 133–138.
2. Студеникин М.Я., Корюкина И.П., Каплин В.Н. Острые стенозы верхних дыхательных путей у детей. — Пермь, 1992. — 144 с. ил.
3. Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений // Лечащий врач. — 2007. — № 1. — С. 34–40.
4. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах / Л.С. Намазова и др. // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 49–52.
5. Особенности течения гриппа А у детей / Л.Г. Ерохина, С.Л. Пискунова, Е.В. Тыртышева, Т.О. Свирикова // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 60–61. // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 49–52.
6. Фармакоэкономические аспекты пневмококковой вакцинации детей в России / А.В. Рудакова и др. // Инфектология. — 2011. — Т. 3. — № 4. — С. 78–83.

Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с хронической ЛОР-патологией

С. Н. БЕНИОВА¹, С. В. ТАРАНОВА², А. Л. СИЗОНЕНКО², С. В. БАБКО¹

Дальневосточный Федеральный университет, кафедра внутренних болезней Школы биомедицины¹, Тихоокеанский государственный медицинский университет, кафедра оториноларингологии², Владивосток

Представлены результаты изучения клинико-иммунологической эффективности использования вакцины «Пневмо-23» у детей 3–7 лет, страдающих хроническими заболеваниями носоглоточного кольца пневмококковой этиологии. Выявлено снижение частоты обострений основного заболевания, присоединения ОРЗ, уменьшение основных клинических симптомов хронического аденоидита и хронического тонзиллита, а также достоверный двукратный прирост специфических IgM-АТ и IgG-АТ к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо 23».

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, дети, вакцинация

Prophylactic Efficacy of Vaccination against Pneumococcal Infection in Children with Chronic Adenotonsillar Diseases

S. N. Beniova¹, S. V. Taranova², A. L. Sizonenko², S. V. Babko¹

Far-Eastern Federal University, Department of Internal Diseases of School of Biomedicine¹
Pacific State Medical University, Department of Otolaryngology, Vladivostok²

The article presents the results of study of clinical and immunological effectiveness of the application of the vaccine «Pneumo-23» for children of 3–7 years old, suffering from chronic nasopharyngeal ring diseases of pneumococcal etiology. The authors revealed reduction of the frequency of cases of the main disease exacerbation and cases of ARI adjoining. Reduction of the main clinical symptoms of chronic adenoiditis and chronic tonsillitis was registered. Number of specific IgM- and IgG- AT to PS of the vaccine doubled reliably.

Keywords: pneumococcal infection, children, vaccination

Контактная информация: Бениова Светлана Николаевна — д. м. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней Школы биомедицины Дальневосточного Федерального университета; г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8; 8 (902) 521-46-97, e-mail: snbeniova@mail.ru

УДК 615.371:616.98

Хронические заболевания назально-ассоциированной лимфоидной ткани (ХЗ НАЛТ) являются одной из наиболее распространенных причин повышенной заболеваемости у детей, особенно дошкольного возраста. На рецидивирующие и хронические заболевания носоглотки приходится до 20% общей заболеваемости детей и 22% временной нетрудоспособности матерей, связанной с уходом за больными детьми. Длительное время развитие хронических заболеваний лимфоидного кольца и их осложнений связывали с бета-гемолитическим стрептококком группы А, однако последние исследования показывают, что до 60% хронических аденоидитов и тонзиллитов в детском возрасте вызваны *Str. pneumoniae* [1]. Рост резистентности патогенной микрофлоры на фоне чрезмерного и бесконтрольного использования антибактериальных препаратов диктуют необходимость поиска методов профилактики неинвазивных форм пневмококковой инфекции у детей [2].

В настоящее время доказана профилактическая эффективность вакцинации у детей группы риска по развитию тяжелых форм пневмококковой инфекции, в т.ч. страдающих сахарным диабетом, болезнями почек, соединительной ткани, ревматическими, хроническими заболеваниями легких, бронхиальной астмой, ВИЧ-инфекцией [3], однако работ, посвященных изучению эффективности

вакцинопрофилактики заболеваний НАЛТ у детей, мы не встретили.

Цель исследования — изучить клинико-иммунологическую эффективность вакцины «Пневмо-23» у детей дошкольного возраста, страдающих хроническими заболеваниями носоглоточного кольца пневмококковой этиологии.

Материалы и методы исследования

В 2008–2011 гг. проведено обследование и динамическое наблюдение за 34 детьми в возрасте 3–7 лет, находящихся на диспансерном учете в детских поликлиниках г. Владивостока по поводу хронических заболеваний НАЛТ, вызванных *Str. pneumoniae*. Наиболее часто у детей выявляли признаки хронического тонзиллита (ХТ) — в 23 случаях, что составило 67,6%, 7 детей (20,6%) наблюдались по поводу хронического аденоидита (ХА), 4 (11,8%) имели сочетанную патологию — хронический аденоидит и тонзиллит (ХАТ).

Этиологическую верификацию ХЗ НАЛТ у всех детей проводили с использованием бактериологического метода исследования. Культуральные исследования мазков с поверхности миндалин, задней стенки глотки и слизистой носа выполнены в бактериологической лаборатории Детской городской клинической больницы г. Владивостока (главный врач — В.В. Антонова) и частично в бактериоло-

Таблица 1. Уровни специфических антител (в ед. ОП) у детей с ХЗ НАЛТ

ПС различных серотипов <i>S. pneumoniae</i>	Уровень IgM-АТ		Уровень IgG-АТ	
	Дети с ХЗ НАЛТ (n = 34)	Контрольная группа (n = 20)	Дети с ХЗ НАЛТ (n = 34)	Контрольная группа (n = 20)
T-3	0,48 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,68 ± 0,07*	0,40 ± 0,03
6-B	0,49 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,21 ± 0,01*	1,09 ± 0,02
9-N	0,49 ± 0,02*	0,70 ± 0,02	0,41 ± 0,01*	0,89 ± 0,02
23-F	0,46 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,44 ± 0,01*	0,50 ± 0,02
Смесь ПС, входящих в состав вакцины «Пневмо 23»	0,59 ± 0,08*	0,70 ± 0,04	0,44 ± 0,05*	0,7 ± 0,03

Достоверность различий с группой сравнения: * — $p < 0,001$

гической лаборатории отдела микробиологических исследований (руководитель д.м.н., проф. С.В. Сидоренко) Государственного Научного Центра по антибиотикам (г. Москва).

Современные исследования, проведённые в Приморском крае, указывают на широкое распространение и высокую вирулентность штаммов 3, 6-B, 9-N среди взрослых [4], поэтому для изучения состояния специфического иммунитета к *Str. pneumoniae* нами был исследован уровень IgG-, IgM-АТ у детей с ХЗ НАЛТ, ассоциированных с пневмококком, к полисахаридам (ПС), входящим в состав вакцины «Пневмо-23» и серотипов 3, 6B, 9N, 23F, до вакцинации и через 1 месяц после вакцинации детей. Уровень специфических противопневмококковых антител определяли методом ИФА, разработанным в лаборатории иммунохимической диагностики ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН (зав. лаб. к.м.н. Н.Е. Ястребова).

Вакцинацию 18 детей с ХЗ НАЛТ проводили в Краевом центре вакцинопрофилактики г. Владивостока (зав. центром — Е.М. Ибрагимова). Клиническая эффективность вакцинации оценивалась по частоте обострений ХЗ НАЛТ у детей и эпизодов острых респираторных заболеваний (ОРЗ), а также динамики основных клинических проявлений ХЗ НАЛТ. Сравнительное изучение частоты обострений и эпизодов присоединения ОРЗ проведено при катamnестическом обследовании привитых детей через год после вакцинации в сравнении с показателями заболеваемости за год, предшествующий вакцинации.

Контрольную группу составили 20 здоровых, не вакцинированных против *Str. pneumoniae* детей.

Статистическую обработку материала выполняли с помощью специализированных пакетов прикладных программ для исследований («Excel-2007» и «Statistica 6.0» for Windows).

Результаты и их обсуждение

При исследовании уровня специфических противопневмококковых антител у детей с ХЗ НАЛТ, достоверно ($p < 0,001$) низкий (по сравнению с контрольной группой) уровень IgM-АТ к полисахаридам *Str. pneumoniae* зарегистрирован только к ПС серотипа 9-N и к

ПС, входящим в состав вакцины, тогда как IgG-АТ-ответ характеризовался достоверными ($p < 0,001$) различиями ко всем исследуемым антигенам. Определено повышение уровня IgG-АТ к серотипу Т-3 и снижение к серотипам 6-B, 9-N, 23-F и вакцинальным ПС (табл.1).

Доказано, что именно IgG-АТ при инфекционном процессе определяют наибольшую специфичность иммунных реакций, эффективно усиливают фагоцитоз и комплементзависимый лизис пневмококка. Кроме того, IgG-АТ сравнительно легко выходят из кровотока в тканевые жидкости, участвуя в нейтрализации адгезивных молекул патогена на местном уровне [5]. По-видимому, при хронических заболеваниях НАЛТ у детей *Str. pneumoniae*, колонизируя слизистую носоглотки, не стимулирует в достаточной степени выработку специфических антител, факторов местного иммунитета, не обеспечивая тем самым адекватную антибактериальную и антитоксическую защиту, что может способствовать сохранению хронического воспалительного процесса и развитию тонзиллогенных осложнений.

Для изучения профилактического влияния на течение хронических заболеваний НАЛТ, 18 детей были иммунизированы вакциной «Пневмо-23», из них у 11 (61,1%) наблюдался ХТ, у 5 (27,7%) — ХА, у 2 детей (11,1%) диагностирован хронический аденотонзиллит. Поствакцинальный период в 88,9% случаев протекал без осложнений. У 2 детей (11,1%) наблюдали поствакцинальные реакции: в одном случае у ребёнка развилась лёгкая общая реакция в виде подъёма температуры тела до 37,6°C, которая сохранялась в течение 24 часов, и у 1 ребёнка отмечалась незначительная местная поствакцинальная реакция в виде небольшой гиперемии и болезненности в месте инъекции. Данные реакции не требовали назначения дополнительной медикаментозной терапии.

В течение года, предшествующего вакцинации, у большинства детей (13/72,2%) регистрировались 3 и более обострений хронического заболевания НАЛТ в год, и только у 5 детей (27,8%) — 1—2 раза в год. После вакцинации положительная динамика отмечалась у 12 из 18 детей, что составило 66,7%. Из них у 7 детей (38,9%) обострения ХЗ НАЛТ отмечались 1—2 раза в течение

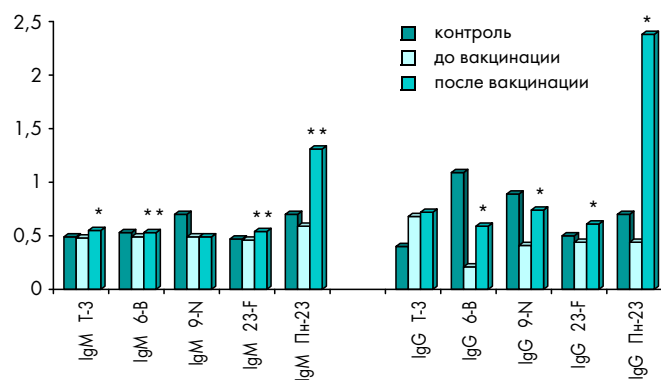


Рисунок 1. Динамика уровней специфических антител в сыворотке крови у детей с ХЗ НАЛТ, * — достоверность различий с исходным уровнем ($p < 0,001$); ** — достоверность различий с исходным уровнем ($p < 0,01$)

года, у 5 детей (27,8%) обострений в течение года не наблюдали. У 3 детей (16,7%) частота обострений не изменилась и сохранялась на прежнем уровне — 3 и более раз в год. И только в трех случаях регистрировали увеличение частоты обострений ХЗ НАЛТ (до 5 раз), однако отмечали более легкое и кратковременное проявление клинических симптомов болезни в сравнении с довакцинальным периодом.

До вакцинации количество эпизодов ОРЗ в анамнезе у 14 детей (77,8%) составляло 3 и более раз в год и лишь в 4 случаях (22,2%) регистрировали 1–2 случая ОРЗ в течение года. После проведенной вакцинации частота ОРЗ у наблюдаемых нами детей снизилась, при этом повысилась доля детей с обращением к врачам по поводу ОРЗ 1–2 раза в течение года (55,5%), а 1 ребенок (5,6%) не болел ОРЗ. У 7 детей (38,9%) частота эпизодов ОРЗ не изменилась.

При изучении динамики основных клинических проявлений ХЗ НАЛТ после проведения вакцинации выявлено, что симптомы ХА (гнойное отделяемое из носа, стекание гноя по задней стенке глотки, продуктивный кашель) — уменьшились у 4 детей (57,1% от всех детей с ХА), у 3 детей (42,9%) остались без изменения. Носовое дыхание через год после введения вакцины улучшилось у 5 детей (71,4%), у 2 детей (28,6%) осталось без изменений. Размеры небных миндалин у детей с ХТ уменьшились на I–II степени в 7 случаях (25,9% от всех детей с ХТ), увеличения лимфоидной ткани мы не отметили ни в одном случае. У 16 вакцинированных детей (88,9%) до вакцинации пальпировались увеличенные подчелюстные и переднешейные лимфатические узлы, через год после вакцинации у половины детей (9 человек или 56,3% от всех детей с данной патологией) размеры лимфоузлов уменьшились, в 7 случаях (43,7%) остались без динамики.

Одним из методов оценки эффективности вакцинации является определение уровня антител до и после вакцинации, так как он строго коррелирует с риском инфекции [6]. Через 1 месяц после иммунизации детей с ХЗ НАЛТ, ассоциированных с *Str. pneumoniae*, препаратом «Пневмо-23» (рис.1) мы зарегистрировали достоверное ($p <$

$< 0,05$) нарастание IgM-АТ к ПС серотипов Т-3, 6-В, 23-F ($0,55 \pm 0,01$, $0,53 \pm 0,01$, $0,54 \pm 0,02$ ед. ОП против исходных $0,48 \pm 0,01$, $0,49 \pm 0,01$, $0,46 \pm 0,02$ ед. ОП) и к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23» ($1,31 \pm 0,18$ против $0,59 \pm 0,08$ ед. ОП, $p \leq 0,01$). Идентичная динамика в сторону увеличения выявлена и по отношению уровня IgG-АТ к серотипам 6-В, 9-Н и 23-F через месяц после вакцинации ($0,59 \pm 0,01$, $0,74 \pm 0,01$, $0,61 \pm 0,01$ ед. ОП против исходных значений $0,21 \pm 0,01$, $0,41 \pm 0,01$, $0,44 \pm 0,01$ ед. ОП соответственно, $p < 0,001$). Выраженное нарастание IgG-АТ отмечалось и к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо 23»: с $0,44 \pm 0,05$ до $2,38 \pm 0,16$ ед. ОП, $p < 0,001$).

При бактериологическом исследовании мазков с поверхности миндалин, задней стенки глотки и слизистой носа через 1 месяц после вакцинации у 14 детей (77,8% от всех вакцинированных) роста *Str. pneumoniae* не выявлено.

Заключение

Таким образом, наш опыт свидетельствует, что применение полисахаридной пневмококковой вакцины «Пневмо 23» у детей с хроническими аденонозиллярными болезнями пневмококковой этиологии приводит к снижению частоты обострений основного заболевания в 66,7% случаев, эпизодов ОРЗ в 50,0% случаев; положительно влияет на уменьшение основных клинических симптомов (выраженность местных воспалительных изменений лимфоидной ткани носоглотки) хронического аденоидита в 57,1% случаев, хронического тонзиллита — в 25,9% случаев; способствует санации очага инфекции в 77,8% случаев, а также достоверному двукратному (по сравнению с исходными значениями) приросту IgM-АТ и IgG-АТ к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо 23». Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение однократной вакцинации препаратом «Пневмо-23» детей с ХЗ НАЛТ пневмококковой этиологии в период полной клинико-лабораторной ремиссии при снижении уровня специфических IgG-АТ к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо-23», ниже 0,5 ед.

Литература:

1. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоплатов миндалин у детей с патологией лимфаденоидного глоточного кольца / Ю.Ю. Русецкий, Т.К. Седых, И.О. Чернышенко, В.А. Смирнова // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 2. — С. 52–56.
2. Баранов А.А. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения / А.А. Баранов, Л.С. Намазова, В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5. — № 1. — С. 1–3.
3. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушением состояния здоровья / Под ред. М.П. Костинова. — М.: Медицина для всех, 2006. — 176 с.
4. Мартынова А.В. Эпидемиологические аспекты пневмококковых инфекций и молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*: Автореф. дисс. ... д.м.н. — СПб., 2008. — 37 с.
5. Zoguerh D. Immunosuppression and vaccinations/ D. Zoguerh, J. M. Ruiz // Sante. — 2010. — V. 10. — № 3. — P. 211–219.
6. Cripps A.W. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? / A.W. Cripps, D.C. Otczyk, J.M. Kyd // Vaccine. — 2005. — V. 23, 17–18. — P. 2304–2310.

Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований

Е. С. ЖАВБЕРТ, Ю. Л. ДУГИНА, О. И. ЭПШТЕЙН

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва

В ходе доклинических и клинических исследований препаратов (ренгалин, эргоферон), содержащих релиз-активные (P-A) антитела к гистамину, была подтверждена их способность оказывать противовоспалительное и противоаллергическое действие. В основе механизма действия релиз-активных антител к гистамину лежит их влияние на гистамин-зависимую активацию рецепторов гистамина. Показано, что P-A антитела к гистамину способны эффективно устранять сопутствующие инфекционным заболеваниям аллергические и воспалительные реакции.

Ключевые слова: релиз-активные антитела к гистамину, аллергические заболевания, ренгалин, эргоферон

Anti-inflammatory and Anti-allergic Features of Antibodies to Histamine in Release-active form: Review of Experimental and Clinical Researches

E. S. Zhavbert, Yu. L. Dugina, O. I. Epshtein

NPF Materia Medica Holding, Moscow

Preclinical and clinical studies of medical preparations (rengalin, ergoferon) containing release-active (P-A) antibodies to histamine confirmed their ability to provide anti-inflammatory and anti-allergic effect. The mechanism of action of release-active antibodies to histamine is based upon their influence on histamine-dependent activation of histamine receptors. It is shown that P-A antibodies to histamine can effectively eliminate associated allergic infections and inflammatory reactions.

Keywords: antibodies to histamine in release-active form, allergic diseases, rengalin, ergoferon

Контактная информация: Дугина Юлия Леонидовна — к. м. н., начальник отдела организации доклинических исследований, ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»; 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9; (495) 684-43-33

УДК 615.37-097

Распространенность аллергических заболеваний во всем мире неуклонно растет, представляя собой серьезную социальную, эпидемиологическую и медицинскую проблему. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ — Институте иммунологии МЗ РФ, в различных регионах России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 15 до 35% [1]. Известно, что одним из важнейших медиаторов аллергического воспаления, лежащего в основе ринита, астмы и др., является гистамин — биогенное соединение, образующееся при декарбоксилировании аминокислоты гистидина и являющееся одним из медиаторов, участвующих в регуляции жизненно важных функций организма. На сегодняшний день известно четыре типа гистаминовых рецепторов: H_1 , H_2 , H_3 и H_4 [2–4]. Связывание гистамина с H_1 -гистаминовыми рецепторами приводит к спазму мышечной ткани бронхов и трахеи, повышает сосудистую проницаемость, а также усиливает зуд и замедляет атриоventрикулярную проводимость. Взаимодействие гистамина с H_2 -гистаминовыми рецепторами стимулирует синтез катехоламинов, желудочную секрецию, расслабляет мышцы матки и гладкую мускулатуру бронхов, увеличивает сократимость миокарда. Посредством влияния на H_3 -рецепторы осуществляется регуляция активности гистамина и других нейротрансмиттеров в ЦНС [5]. H_4 -рецепторы гистамина были обнаружены на гематопозитиче-

ских клетках, где они принимают участие в развитии воспаления, и в центральной нервной системе, проявляя при стимуляции антиноцицептивную, антиамнестическую, анксиолитическую и анорексигенную активность [6, 7]. H_4 -рецепторы гистамина участвуют в активации лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [8], доказана их роль в развитии аллергических заболеваний, таких как ринит, экзема, астма, атопический дерматит [9].

Гистамин влияет на многие иммунные процессы, включая регуляцию Т лимфоцитов, изотипов антител, антигенпрезентирующих клеток, и толерантности периферических Т лимфоцитов. Известен эффект гистамина на субпопуляции Th1/Th2, он передает ответ с Th1 на Th2. В то время как роль H_2 -рецепторов на Т лимфоцитах хорошо изучена (стимуляция этого рецептора гистамином приводит к активации Т-супрессоров), нет единого мнения о функции H_1 -рецепторов при регуляции Т клеток. Исследователи полагают, что Th1 лимфоциты характеризуются высокой экспрессией H_1 -рецепторов, а Th2 лимфоциты содержат H_2 -рецепторы. Показано, что гистамин угнетает экспрессию Th1 цитокинов и стимулирует секрецию Th2 цитокинов, влияя на H_2 -рецепторы.

Большой интерес вызывает роль в регуляции иммунного ответа и воспаления недавно обнаруженных H_4 -рецепторов. H_4 -рецепторы найдены в костном мозге и селезенке, в тонком и толстом кишечнике, они экспрессируются

на эозинофилах, базофилах, тучных, дендритных и других иммунокомпетентных клетках [10, 11], где принимают участие в хемотаксисе и в высвобождении медиаторов воспаления и аллергии [12, 13]. В ряде исследований было показано, что вызванная гистамином миграция тучных клеток опосредована именно H_4 -рецептором [14], что крайне важно для патогенеза аллергического ринита и других видов аллергии, при которых обнаруживается повышение численности тучных клеток [15–17]. Кроме того, H_4 -рецептор контролирует индуцированное гистамином высвобождение из CD8+ Т-клеток IL-16, фактора являющегося хемоаттрактантом для CD4+ лимфоцитов [18]. Выявленные эффекты активации H_4 -рецептора указывают на его важную роль в развитии адаптивного иммунного ответа. На уровень экспрессии H_4 -рецептора могут влиять различные воспалительные стимулы [19, 20], а антагонисты H_4 -рецептора, в свою очередь, оказывают противовоспалительное действие [8, 14].

Гистамин, как и ряд других медиаторов нецитокиновой природы, является не только медиатором ранней фазы воспаления, но и важнейшим фактором, участвующим в регуляции синтеза иммуноглобулина E (IgE), гиперпродукция которого лежит в основе аллергического ринита и астмы [21]. Преимущественно через H_1 -рецепторы осуществляется положительная регуляция, а через H_2 -негативная регуляция синтеза IgE [22]. В последнее время стало известно, что не только H_1 - и H_2 -рецепторы принимают участие в регуляции синтеза IgE, а также и $H_3/4$ -рецепторы [23]. Кроме того гистамин может увеличивать продукцию IgE и IgG1 через стимуляцию синтеза интерлейкина-4.

Интересно, что гистамин в зависимости от связывания с тем или иным рецептором способен проявлять диаметрально противоположные свойства. Через H_2 -рецепторы гистамин способен угнетать функции нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и лимфоцитов, выступая при этом как иммуносупрессивный и противовоспалительный модулятор [24]. Гипотеза о дуалистической (про- и противовоспалительной) роли гистамина делает молекулярное взаимодействие гистамина с его рецепторами крайне интересной мишенью для создания лекарственных средств.

В последние годы широко используются в клинической практике препараты нового класса, содержащие релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью, а также практически полным отсутствием нежелательных лекарственных явлений. Среди таких уже хорошо зарекомендовавших себя препаратов анаферон, анаферон детский, импаза, афала, тенотен, артрофоон и многие другие. Данные препараты произведены путем технологической обработки аффинно очищенных антител, в результате чего в конечном препарате антитела присутствуют в релиз активной форме. Релиз-активность (Р-А) генерируется исходной субстанцией, но при этом не является его дозой, так как понятие доза подразумевает часть вещества, воспроизводящая его базовые

свойства, а в ходе последовательного уменьшения концентрации исходное вещество переходит в новую физическую форму, свойства которой не зависят от присутствия молекул исходного вещества [25].

Одним из Р-А препаратов на основе разведенных аффинно очищенных антител являются Р-А антитела к гистамину. Механизм действия Р-А антител к гистамину связан с модификацией гистамин-зависимой активации H_1 -рецепторов и снижением тонуса гладкой мускулатуры бронхов, уменьшением проницаемости капилляров и развития отека. Эффект обусловлен влиянием на синтез и высвобождение гистамина из тучных клеток. Р-А антитела к гистамину ослабляют развитие анафилактической реакции, а также снижают степень дегрануляции тучных клеток.

В серии экспериментальных исследований было показано, что Р-А антитела к гистамину обладают противоаллергическим, противовоспалительным, спазмолитическим и противокашлевым действием.

На модели анафилактического шока у сенсibilизированных мышей и морских свинок отмечено антианафилактическое действие Р-А антител к гистамину: препарат значительно уменьшал гибель мышей (на 30%) и морских свинок, снижал тяжесть симптомов и выраженность анафилактической реакции в целом [26].

На модели пассивной кожной анафилаксии у нелинейных мышей и крыс отмечено влияние Р-А антител к гистамину на продукцию аллергенспецифических IgE и IgG1-антител при различных режимах иммунизации. На фоне сенсibilизации лошадиной сывороткой введение препарата снижало IgE-зависимую дегрануляцию тучных клеток в присутствии аллергена и выработку аллерген-специфических антител (IgE, IgG1) [27]. Кроме того, в исследовании *in vitro* при использовании функционального анализа GTPγS, было показано антагонистическое влияние препарата на H_4 -рецептор гистамина (неопубликованные данные). Учитывая роль H_4 -рецептора в регуляции синтеза IgE [28], логично предположить, что эффект Р-А антител к гистамину может быть обусловлен также влиянием на продукцию аллергенспецифических IgE и IgG1-антител, за счет взаимодействия с H_4 -рецептором гистамина.

На модели воспаления, вызванного введением гистамина, брадикинина, серотонина, введенного под апоневротическую пластинку задней лапы мыши, Р-А антитела к гистамину оказывают противовоспалительное действие и предотвращают в равной степени развитие отека, вызванного любым из исследуемых медиаторов воспаления [29].

В исследовании *in vitro*, проведенном на гладкомышечном препарате изолированной трахеи морской свинки, отмечено торможение развития сократительной реакции гладких мышц трахеи как в условиях однократного, так и курсового введения препарата [30].

Введение Р-А антител к гистамину оказывало противокашлевое действие на моделях кашля, вызванного лимонной кислотой и капсаицином [30, 31]. При изучении дей-

ствия препарата в данных моделях была выявлена четкая гетерогенность кашлевой реакции. По характеру изменения кашля на фоне введения Р-А антител к гистамину животные экспериментальных групп разделились на 2 подгруппы. Так, у ареактивных животных среднее число кашлевых толчков практически не изменялось или несколько увеличивалось после введения препарата. У высокореактивных животных под влиянием Р-А антител к гистамину отмечалось существенное подавление кашлевой реакции на раздражитель: торможение кашля, вызванного капсаицином под влиянием препарата составило от 48 до 58% в зависимости от дозы вводимого препарата. В условиях модели с использованием лимонной кислоты антитела к гистамину оказывали менее выраженное действие: в подгруппе высокореактивных животных торможение кашля под воздействием препарата достигало 30,3%.

На основе Р-А антител к гистамину был создан препарат прогистам (РN000463/01 от 09.04.2008), который прошел полный цикл доклинических исследований, и исследовался в клинической практике при ряде нозологий. В клинических исследованиях была показана эффективность прогистама в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков [32, 33]. У пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита (зуда в носу, чихания, ринореи, конъюнктивита). Препарат улучшал качество жизни пациентов с аллергическим ринитом, восстанавливал возможность заниматься видами деятельности, ранее ограниченными вследствие ринита. По клинической эффективности препарат несколько уступал антигистаминному средству второго поколения кестину и сравним по эффективности с мебгидролином [32].

Необходимо отметить, что прогистам характеризовался хорошей переносимостью, на фоне введения препарата не было зарегистрировано ни одного случая возникновения нежелательных явлений [32, 33].

Широкий спектр фармакологических эффектов Р-А антител к гистамину и высокий профиль их безопасности открывают перспективы для использования Р-А антител к гистамину не только в качестве самостоятельного лекарственного средства, но и в составе комплексных препаратов в качестве компонента, снижающего аллергические проявления инфекционных заболеваний, оказывающего противовоспалительный и спазмолитический и противокашлевой эффекты. Р-А антитела к гистамину были включены в состав комплексного препарата ренгалин (ЛСР-006927/10 от 21.07.2010), предназначенного для лечения непродуктивного и продуктивного кашля, сопровождающего инфекционно-воспалительные и аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

Другим препаратом, в состав которого входят Р-А антитела к гистамину, является эргоферон (ЛСР-007362/10 от 29.07.2010), содержащий, помимо Р-А антител к гистамину, аффинно очищенные Р-А антитела к ИФН- γ и CD4. Эргоферон обладает противовирусной, иммуномо-

дулирующей, противовоспалительной и противоаллергической активностью и применяется для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Целый ряд клинических исследований показал, что прием препарата для лечения гриппа и ОРВИ способствует значимому снижению продолжительности катаральных, респираторных симптомов и общей интоксикации, предупреждает развитие бактериальных осложнений и обострений хронических заболеваний и характеризуется отсутствием нежелательных явлений [34–39]. В клинических исследованиях на фоне приема эргоферона у пациентов с ОРВИ было отмечено снижение на 26,4% уровня гистамина в сыворотке крови в период реконвалесценции по сравнению с группой пациентов, не получавших эргоферон [40], что подтверждает наличие у Р-А антител к гистамину антигистаминных свойств.

Воспалительные изменения респираторного тракта при ОРВИ часто сопровождаются поражением нижних отделов дыхательных путей с инфильтрацией слизистой бронхов и альвеол нейтрофилами, лимфоцитами и эозинофилами, и увеличении гиперреактивности бронхов. Р-А антитела к гистамину в составе эргоферона влияют на инфекционно-воспалительный процесс в респираторном тракте, снижают отек, гиперемия и спазм гладкой мускулатуры посредством влияния на H_1 , H_2 , H_4 опосредованные эффекты гистамина.

Противовоспалительная активность эргоферона и его влияние на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) была изучена в ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е. Д. Гольдберга» СО РАМН в 2013 году. На модели каррагенинового и формалинового отеков было показано противовоспалительное действие эргоферона, сравнимое по выраженности с препаратом сравнения индометацином. В ГЗТ было показано активирующее влияние эргоферона на клеточный иммунный ответ, в частности на Th1-лимфоциты, по-видимому, за счет входящих в его состав РА антител к ИФН- γ . В 2014 году при исследовании влияния эргоферона на гистамин-индуцированное сокращение ткани легкого в компании Eurofins Panlabs, Inc (США) было обнаружено, что эргоферон регулирует гистамин-зависимую активность H_1 -рецепторов.

Результаты, полученные в ходе доклинических и клинических исследований препаратов, содержащих Р-А антитела к гистамину, показывают, что Р-А антитела к гистамину являются эффективным средством лечения аллергических заболеваний и способны эффективно устранять сопутствующие инфекционным заболеваниям аллергические и воспалительные реакции.

Литература:

1. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // Российская ринология. — 1999. — № 1. — С. 23–25.
2. Hill S.J. et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors // Pharmacol Rev. — 1997. — 49: 253–278.
3. Jutel M. et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors // Nature. — 2001. — 413: 420.

4. Akdis C.A., Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112. — P. 15–22.
5. Леонова М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений // *Фарматека.* — 2011. — № 10 — С. 26–32.
6. Connelly W.M. et al. The histamine H4 receptor is functionally expressed on neurons in the mammalian CNS // *Br J Pharmacol.* — 2009. — May; 157 (1): 55–63.
7. Galeotti N., Sanna M.D., Ghelardini C. Pleiotropic effect of histamine H4 receptor modulation in the central nervous system // *Neuropharmacology.* — 2013. — Aug; 71: 141–7.
8. Takeshita K., Sakai K., Bacon K.B., Gantner F. Critical Role of Histamine H4 Receptor in Leukotriene B4 Production and Mast Cell-Dependent Neutrophil Recruitment Induced by Zymosan in Vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — 307 (3), 1072–1078.
9. Lazewska D., Kiec-Kononowicz K. Azines as histamine H4 receptor antagonists // *Front Biosci (Schol Ed).* — 2012. — Jan 1; 4: 967–987.
10. Leite-de-Moraes M.C., Diem S., Michel M.L., Ohtsu H., Thurmond R.L., Schneider E. Dy M. Cutting edge: histamine receptor H4 activation positively regulates in vivo IL-4 and IFN-gamma production by invariant NKT cells // *J Immunol.* — 2009. — 182 (3): 1233–6.
11. Buckland K.F., Williams T.J., Conroy D.M. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H4 receptor // *Br J Pharmacol.* — 2003 — V. 40. — P. 1117–1127.
12. Manzoor M. Khan Effects of Histamine on Lymphocytes // *Biomedical Aspects of Histamine.* — 2011. — P. 151–174.
13. Zhang M., Thurmond R.L., Dunford P.J. The histamine H(4) receptor: a novel modulator of inflammatory and immune disorders // *Pharmacol Ther.* — 2007. — Mar; 113 (3): 594–606.
14. Thurmond R. L. et al. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2004. — 309: 404–413.
15. Kirby J.G., Hargreave F.E., Gleich G. J., O'Byrne P. M. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects // *Am Rev Respir Dis.* — 1987. — 136: 379–383.
16. Crimi E., Chiaramondia M., Milanese M., Rossi G.A., Brusasco V. Increased numbers of mast cells in bronchial mucosa after the late-phase asthmatic response to allergen // *Am Rev Respir Dis.* — 1991. — 144: 1282–1286.
17. Amin K., Lúdvíksdóttir D., Janson C., Nettelbladt O., Björnsson E., Roomans G.M., Boman G., Sevés L., Venge P. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2000. — Dec. — 162 (6): 2295–2301.
18. Gantner F., Sakai K., Tusche M. W., Cruikshank W. W., Center D. M., Bacon K. B. Histamine H4 and H2 receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8+ T cells // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2002. — 303: 300–307.
19. Cogé F., Guénin S.P., Rique H., Boutin J.A., Galizzi J.P. Structure and expression of the human Histamine H4-Receptor gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — 284: 301–309.
20. Morse K.L. et al. Cloning and characterization of a novel human histamine receptor // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2001. — 296: 1058–1066.
21. Котова Н.В. Роль медиаторов нецитокиновой природы в регуляции синтеза IgE в норме и при атопии: Автореф. дисс. ... к.м.н. (14.00.36). — Ростов-на-Дону, 2001.
22. Sachs B., Hertfi M., Merk H.F. Histamine receptors on lymphocytes: distribution and functional significance // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* — 2000. — № 13 (6). — P. 313–323.
23. Khanferyn R., Lesik D., Milchenko N., Schunack W. The influence of histamine H3 receptor antagonists on IgE syntesis // *Abstr. XXXIII Meeting of the EHRS. Dusseldorf / Koln, Germani.* — 2004. — P. 62.
24. Elizondo G., Ostrosky-Wegman P. Effects of metronidazole and its metabolites on histamine immunosuppression activity // *Life Sci.* — 1996. — 59 (4): 285–97.
25. Эпштейн О.И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств // *Бюл. exper. биол. и мед.* — 2012. — № 7. — С. 62–67.
26. Агафонов В.И. и др. Влияние сверхмалых доз антител к гистамину на развитие анафилактического шока // *Бюл. exper. биол. и мед.* — 2001. — Прил. 3. — С. 46–48.
27. Агафонов В. И. и др. Сверхмалые дозы антител к гистамину: влияние на продукцию аллергенспецифических антител // *Бюл. exper. биол. и мед.* — 2003. — Прил. 1. — С. 58–60.
28. Mirzahasseini A., Dalmadi B., Csutora P. Histamine receptor H4 regulates mast cell degranulation and IgE induced FcεRI upregulation in murine bone marrow-derived mast cells // *Cell Immunol.* — 2013. — May-Jun; 283 (1–2): 38–44.
29. Агафонов В.И., Бельский Ю.П., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Экспериментальное исследование механизмов действия прогистама // *Тез. докл. XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».* — М., 2005. — С. 630–631.
30. Зак М.С. Противокашлевая активность сверхмалых доз к брадикинину, гистамину и серотонину: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2003.
31. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.Б., Дугина Ю.Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // *Бюл. exper. биол.* — 2003. — Прил. 1. — С. 61–64.
32. Мартюшев-Поклад А.В., Смоленов И.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Прогистам — новое антиаллергическое средство: сравнительное исследование // *Тез. докл. Третьей Международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств».* — М., 2003. — С. 256–258.
33. Петров В.И., Смоленов И.В., Сапунова Н.И., Котельникова М.П., Эпштейн О.И. Прогистам в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков: простое слепое рандомизированное сравнительное исследование // *Тез. докл. II Всероссийского конгресса по детской аллергологии.* — М., 2003. — С. 164.
34. Аверьянов А.В. и др. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2012. — Т. 57. — № 7–8. — С. 23–30.
35. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы // *Поликлиника.* — 2012. — № 3. — С. 92–95.
36. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // *Инфекционные болезни.* — 2011. — Т. 9. — № 4. — С. 29–34.
37. Ржанникова Н.И., Ржаникова А.Н., Соловьева Е.Ю. Клиническая эффективность Эргоферона при острых респираторных вирусных инфекциях у пожилых // *Академический журнал Западной Сибири.* — 2012. — № 3. — С. 45.
38. Степанищева Л.А., Сосновских И.В., Кучина Т.Ф., Кремер О.А., Кузин В.Ф., Карташова Н.В. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Результаты рандомизированного клинического исследования // *Доктор.ру.* — 2012. — Специальный выпуск. — С. 31–38.
39. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Минакова Е.Ю., Судакова А.П., Нургуалиева Р.Н. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний // *Доктор.ру.* — 2012. — № 8 (76). — С. 44–47.
40. Веревищikov В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2011. — Т. 56. — № 9–10. — С. 23–26.

30-летний опыт применения рибосомальной вакцины в педиатрической практике

О. В. ШАМШЕВА, С. А. СОКОЛОВ, И. В. ПОЛЕСКО

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

Опыт применения Рибомунила в отечественной педиатрической практике показал его высокую профилактическую эффективность при респираторных инфекциях, особенно у часто болеющих детей с различной соматической патологией, в том числе и в поствакцинальном периоде. Пероральное введение Рибомунила, его низкая токсичность, способность создать перекрестный иммунитет к различным серотипам возбудителя, делает его незаменимым в педиатрической практике.

Ключевые слова: часто болеющие дети, Рибомунил, рибосомальная вакцина, иммунитет

Thirty Years of Experience of Ribosomal Vaccine Application in Pediatrics

O. V. Shamsheva, S. A. Sokolov, I. V. Polesko

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

The experience of Ribomunyl application in domestic pediatrics has shown its high preventive efficacy at respiratory infections, especially in sickly children with various somatic pathologies even in postvaccinal period. Peroral administration of Ribomunyl, its low toxicity, capability for creating cross-immunity to various serotypes of the pathogen, makes it indispensable in pediatric practice.

Keywords: sickly children, Ribomunyl, ribosomal vaccine, immunity

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

УДК 615.371:616.916.1

За последние годы в характеристике здоровья детского населения РФ появился ряд негативных тенденций, а именно сокращается число здоровых детей; растет первичная и общая заболеваемость, а также количество детей, формирующих хроническую патологию с раннего возраста. В структуре первичной заболеваемости инфекционные болезни занимают устойчивое второе место, при этом наблюдается тенденция роста заболеваемости пневмококковой инфекцией, ротавирусным гастроэнтеритом, остается стабильно высокой заболеваемость ветряной оспой, коклюшем у детей школьного возраста, сохраняется угроза заноса на территорию и распространения таких инфекций, как полиомиелит, корь, краснуха, эпидемический паротит, дифтерия. По-прежнему актуальны респираторные инфекции. Ежегодный ущерб от инфекционных заболеваний составляет более 4 млрд. руб. [1].

На современном этапе развития общества основой борьбы с инфекционными болезнями является иммунопрофилактика, которая продемонстрировала успехи в снижении заболеваемости, смертности детского населения от управляемых инфекций. Однако дальнейшее улучшение здоровья детского населения, требует совершенствования методов иммунопрофилактики, как то расширения числа инфекций, управляемых средствами специфической профилактики; внедрения комбинированных вакцин; изучения эффективности различных тактик и стратегий иммунопрофилактики, в том числе у лиц с нарушенным состоянием здоровья. Накопленный мировой опыт свидетельствует о хорошей переносимости и достаточно высокой эффективности иммунизации таких детей. Тем не менее, перед врачом практического звена здравоохранения всегда остро стоит вопрос о возможности введения им вакцинных препаратов. Речь идет в первую очередь, о детях, страдающих частыми респираторными заболеваниями, с аллергопатологией, заболеваниями со стороны бронхолегочного аппарата и других органов.

В лечении детей с хроническими соматическими заболеваниями метод иммунокоррекции занимает особое место, он выделен как самостоятельное направление этиотропной терапии, обеспечивающей наилучшие результаты лечения и профилактики инфекций у ослабленных часто болеющих детей (ЧБД).

Основная задача иммунокорректоров — восстановление функций иммунной системы. Разнообразные изменения иммунного статуса могут выявляться при частых респираторных инфекциях, которые являются основанием для назначения иммуномодуляторов. Таких детей принято называть «иммунокомпрометированными» или, что является синонимом, дети с вторичными иммунодефицитными состояниями. Иммунологами были выявлены следующие нарушения у таких детей, но без статистической достоверности:

- селективный дефицит IgA и IgG2;
- недостаток секреторного IgA;
- дисиммуноглобулинемия;
- снижение абсолютного количества В лимфоцитов;
- незначительное (менее чем на 20 %) снижение различных параметров иммунограммы—CD3, CD4, CD16;
- сниженный фагоцитоз;
- нарушение процессов интерферонообразования;
- снижение синтеза лизоцима;
- нарушение ферментных систем на уровне клетки (снижение активности миелопероксидазы и повышение активности щелочной фосфатазы);
- снижение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов;
- повышение уровня общего IgE.

Подобные нарушения получили название «минорных», они могут хорошо компенсироваться другими звеньями иммунитета.

М.Н. Ярцев и др. считают, что повышенная восприимчивость к инфекциям развивается лишь при действии дополнительных неиммунологических факторов, например,

социально-гигиенических, наличии хронических очагов инфекции, соматических заболеваний и тому подобное [2]. Конкретные причины повышенной заболеваемости, как правило, неосложненными респираторными инфекциями, в большинстве случаев остаются неясными, поэтому решение о назначении иммуномодулирующих препаратов должно основываться на клинических показаниях.

В настоящее время врачами-клиницистами проведено довольно внушительное число исследований, посвященное изучению иммунитета и способов его коррекции у часто болеющих детей. Показано, что частые и длительные ОРЗ наблюдаются у детей с наследственной, врожденной или приобретенной патологией. Важными факторами, влияющими на частоту респираторных заболеваний, являются возраст ребенка, проживание в экологически неблагоприятных районах, осложненное течение перинатального периода, возраст матери старше 35 лет, недоношенность.

Развитие иммунных нарушений или вторичных иммунодефицитов (ВИД) происходит как за счет самого патологического процесса, так и за счет терапии. Причиной иммуносупрессии могут быть и экзогенные факторы, к которым относятся микробные агенты, подавляющие функции иммунитета, различные техногенные воздействия, неадекватное питание, действие психоэмоциональных стрессов [3].

Большинством отечественных исследователей продемонстрирована относительная недостаточность специфического иммунного ответа на вакцины календаря профилактических прививок у детей из группы часто болеющих [4]. У них имеет место незрелость или транзиторная дисфункция местного иммунитета некоторых фрагментов клеточного иммунитета и фагоцитоза. В первую очередь для детей данной группы характерна недостаточность мукосоассоциированной иммунной системы, определяющей выработку секреторных иммуноглобулинов. Практически у всех ЧБД имеется низкая концентрация сывороточного IgA, по сравнению со здоровыми детьми. Н.А. Коровина и соавторы считают, что даже в клинически благополучном периоде у данной группы детей сохраняются признаки дисфункции клеточного иммунитета в виде снижения Т- и В- лимфоцитов, уменьшение продукции альфа и гамма интерферона и более чем у 80% детей отмечается снижение функциональной активности фагоцитов [5]. У ЧБД имеет место гиперпродукция IgE, а также чаще встречаются положительные кожные пробы к пищевым, реже к дыхательным аллергенам. Такая особенность иммунной системы приводит к преобладанию Th2- иммунного ответа и угнетению Th1, необходимого для выработки антител. К причинам, способствующим формированию группы часто болеющих детей относятся неблагоприятные факторы перинатального периода, такие как недоношенность, внутриутробные инфекции, гипотрофия, анемия, рахит, раннее искусственное вскармливание, перинатальная энцефалопатия. Различные формы диатезов (экссудативно-катаральный, лимфатический) также способствуют частым вирусным и бактериальным инфекциям

дыхательных путей. Аллергия, как извращенная реакция на определенные факторы внешней и внутренней среды организма сопровождается иммунными нарушениями. Поэтому дети с респираторными аллергозами и аллергодерматозами чаще подвержены рецидивирующим респираторным инфекциям. Дисбактериозы слизистых, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и иной локализации также способствуют изменению иммунологической реактивности организма, в то время как ранняя социализация детей, неблагоприятное эпидемиологическое окружение и плохая экология усугубляют патологический процесс, приводя к формированию повышенной чувствительности организма к вирусным и бактериальным инфекциям. Повторные инфекции способствуют возникновению хронической бронхолегочной патологии, являются причинами острых и хронических синуситов, тонзиллитов, отитов, формируют аллергическую патологию, приводят к вторичной иммуносупрессии и, как следствие, служат причиной медицинских отводов от профилактических прививок в декретированные сроки.

Несмотря на вышеперечисленные особенности иммунной системы у детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, страдающими частыми респираторными инфекциями, способность к антителообразованию на вакцинные антигены у них сохраняется. При этом имеются некоторые особенности в формировании поствакцинального иммунитета, как, например, более поздний старт в индукции защитных титров антител против кори и гепатита В у детей с аллергической патологией, что однако не требует предварительного исследования иммунного статуса.

С другой стороны, отклонение некоторых иммунологических параметров у ЧБД может снижать сопротивляемость ребенка к инфекциям и способствовать осложненному течению поствакцинального периода в связи с наложением острого заболевания или обострением хронического. Известно, что достоверно чаще интеркуррентные инфекции развиваются у часто болеющих детей (37,8%) и пациентов с аллергическими заболеваниями (20,9%), чем у здоровых детей (2,1%). Истинные поствакцинальные осложнения составляют всего 9% госпитализаций с диагнозом «поствакцинальная реакция», в большинстве же случаев имеют место интеркуррентные заболевания, не связанные с вакцинацией [6]. Однако осложненное течение поствакцинального процесса может вызвать негативное отношение родителей к продолжению вакцинации, что может впоследствии отразиться на здоровье часто болеющего ребенка.

На современном этапе актуальным является поиск схем и методов иммунизации детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, страдающими частыми респираторными инфекциями, в декретированные сроки с минимальным риском побочных реакций. Широко обсуждается вопрос о возможности и эффективности вакцинации на фоне иммуномодулирующих препаратов. Известно, например, что гриппозные вакцины, со-

держающие РНК вируса гриппа, сами по себе являются сильными интерферонотропами. Повышение ИФН после введения вакцины может предотвратить заражение другими респираторными вирусами. Определенную роль играет поликлональная активация иммунной системы и стимуляция механизмов иммунологической памяти в отношении других возбудителей, с которыми ребенок встречался ранее. С другой стороны, наплыв иммуномодулирующих препаратов, предлагаемых отечественной и зарубежной фармакологической индустрией, требует проведения исследований по изучению их влияния на иммунную систему. В первую очередь это касается иммуномодуляторов, несущих в своем составе патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs) микроорганизмов.

Анализ международных клинических исследований с использованием иммуностимуляторов у детей с позиций доказательной медицины, включавший в себя 34 исследования (в общей сложности 3 727 детей и 1 мета-анализ), показал, что применение бактериальных иммуностимуляторов, представляющих собой лизат бактерий или экстракт рибосом, позволяет снизить заболеваемость острыми респираторными инфекциями в 1,7 раз (95% доверительный интервал 1,54-1,86) при низкой частоте нежелательных явлений, не отличающейся от группы плацебо [7].

По данным мета-анализа, проведенного B. Del Rio Navarro et al. (2006), прием бактериальных иммуностимуляторов приводит к сокращению числа острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) у часто болеющих детей на 38,06% (95% доверительный интервал 29,99–46,14%) [8].

Несомненным преимуществом в линейке иммуномодуляторов, содержащих в своем составе микробные компоненты, распознаваемые паттерн-распознающими рецепторами (PRR) индукторов врожденного иммунитета, обладает известный иммунокорректор Рибомунил, представляющий собой экстракт рибосом *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae*, титрованных до 70% РНК и протеогликанов мембраны *Klebsiella pneumoniae*.

Рибосома — важнейший органоид живой клетки сферической или слегка эллипсоидной формы, диаметром 100–200 ангстрем, состоящий из большой и малой субъединиц. Рибосомы служат для биосинтеза белка из аминокислот по заданной матрице на основе генетической информации, предоставляемой матричной РНК, или мРНК.

Иммуногенные свойства рибосом являются объектом исследования более 40 лет. За это время изучение иммунопротективных свойств рибосом оформилось в самостоятельное направление современной вакцинологии. Впервые иммуногенные свойства рибосом были описаны у *Mycobacterium tuberculosis*. Далее в эксперименте на мышах было показано, что рибосомы *E.coli* MRE600 70S и 50S обладают иммуностимулирующим эффектом, тогда как малые субъединицы 30S оказывают иммуносупрессивный эффект в отношении абсолютного количества

лимфоцитов, лимфоцитов, экспрессирующих E-рецептор, и нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови, а также фагоцитарной активности [9].

В эксперименте было также показано, что C-70S рибосомы и их более мелкие фрагменты, независимо от способа введения в организм, избирательно накапливаются в органах иммунной системы, прежде всего, в костном мозге, тимусе, а затем в лимфоузлах и селезенке [10].

Было также высказано предположение, что сильный неспецифический иммунный ответ вызывается белком А протеогликана (KpOmpA), выделенного из мембраны *Klebsiella pneumoniae*, являясь по сути адьювантом. Интересно, что KpOmpA был ранее описан как активатор Toll рецептора-2 (TLR-2) на клеточной поверхности [11]. Кроме того, экстракт рибосом регулирует экспрессию поверхностных молекул дендритными клетками (CD83, CD86, HLA II), участвующих в презентации антигена. Доказано *in vivo* и *in vitro* способность рибосом усиливать продукцию дендритными клетками провоспалительного ИЛ-12 — ключевого цитокина для усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной противинфекционной защиты против вирусов, бактерий, грибов и простейших. Один из важнейших эффектов ИЛ-12 — способность поворачивать дифференцировку Th0 в сторону Th1. Помимо усиления клеточного звена иммунитета рибосомальный экстракт вызывает специфический иммунный ответ, усиливая антителообразование, преимущественно класса IgA.

Таким образом, было продемонстрировано, что аналогично другим иммуномодуляторам бактериального происхождения, усиливающих неспецифический иммунный ответ, успех лечения экстрактом рибосом зависит от его способности активировать НК-клетки, лимфоциты, дендритные клетки, стимулировать фагоцитоз, а также вызывать поликлональную активацию лимфоцитов. Важным является то, что неспецифически активированные В и Т клетки в дальнейшем принимают участие в антителообразовании и презентации антигена.

По существу Рибомунил является рибосомальной вакциной, вызывающей специфический и неспецифический иммунный ответ. Он разрешен к применению во многих странах мира и используется для профилактики рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей и взрослых уже более 30 лет [12].

В организме человека рибосомальный иммунокорректор Рибомунил вызывает выработку специфических гуморальных и секреторных антител к четырем штаммам бактерий, входящих в состав препарата.

Анализ 19-ти двойных слепых, рандомизированных, плацебо контролируемых, международных исследований у 1215 детей и 902 взрослых, выполненных между 1983 и 1994 годами, выявил сокращение числа рецидивов инфекционных заболеваний ЛОР-органов и приема антибактериальных препаратов после 3-х и 6-ти месячных курсов приема Рибомунила. Терапевтический эффект проявлялся уже после 3-х месячного курса

лечения Рибомунилом, а после 6 месяцев приема он даже усиливался [13].

Рибосомальный иммунокорректор был также эффективен у детей с микст-инфекциями ЛОР-органов и бронхолегочной системы, уменьшая число рецидивов на 32—61% по сравнению с плацебо. У детей со средними отитами рибосомальный иммунокорректор уменьшал число рецидивов на 10—53% и также снижал продолжительность эпизодов инфекционного заболевания, антибактериальной терапии и число оперативных вмешательств.

Более чем 20-летний опыт применения Рибомунила в отечественной педиатрической практике касается, прежде всего, лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей (ЧБД). Свидетельством выраженного влияния Рибомунила на иммунную систему является повышение концентраций антител в сыворотке крови к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae* уже к 24-му дню от начала терапии. Параллельно этому формируется и местный иммунитет, а именно увеличение в тонзиллярной ткани числа лимфоцитов, продуцирующих специфические антитела к этим возбудителям и значительное увеличение содержания секреторного IgA в бронхиальном секрете [14]. В монографии Ю. Л. Мизерницкого, И. М. Мельниковой «Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями» представлены результаты многочисленных исследований по клинической эффективности рибомунилотерапии в нашей стране. В целом они сводятся к тому, что применение Рибомунила в течение 3-х месяцев у детей с частыми заболеваниями органов дыхания в среднем приводит к снижению частоты и тяжести течения инфекций в 2 раза, при этом уменьшается продолжительность антибактериальной терапии и частота в её потребности [15]. У детей с хроническими заболеваниями в носоглотке рекомендуется проведение более длительного курса (до 6 мес.). Эффективна и комбинация Рибомунила с гриппозной вакциной. Так, проведенные нами ранее исследования показали, что прием препарата в течение 5 месяцев вакцинированными от гриппа детьми с различными соматическими заболеваниями приводит к сокращению заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в 2,5 раза при отсутствии случаев гриппа в эпидемический период [16].

Еще более впечатляющие результаты получены проф. А.Л. Заплатниковым, выявившем сокращение случаев ОРЗ в 6,7 раз у ЧБД на фоне приема Рибомунила, а также продолжительности респираторного заболевания в 3,9 раз и длительности курсов антибиотикотерапии в 4—5 раз [17].

В 3-х летнем отечественном исследовании заболеваемость ОРИ детей, принимавших Рибомунил в течение 3 мес., уже в первый год снизилась на 45%, продолжительность лихорадочного периода — на 63%, а средняя длительность ОРИ — на 38%, необходимость в назначении антибактериальной терапии сократилась на 43%. Индекс эпидемиологической эффективности Рибомунила в период сезонного повышения заболеваемости респираторными инфекциями в первый год составил 1,8. Данные тенденции сохранялись и во второй год наблюдения — число ОРИ в основной группе составило 2,17 на 1 ребенка, тогда как в контрольной — 3,11. Лишь на 3-м году различия в значениях этих показателей становились менее значимыми. В целом у детей, использовавших в комплексной терапии Рибомунил, темпы оздоровления опережали аналогичные показатели группы сравнения на 1—1,5 года [14].

Интересны результаты по профилактическому использованию бактериального иммуномодулятора в сочетании со светодиодным излучением и рефлексотерапией у детей с частыми ОРЗ с бронхообструктивным синдромом. Эффективность проводимых профилактических мероприятий состояла в уменьшении в течение года в 4 раза числа рецидивов по сравнению с контрольной группой, а также сокращении на 14,95 дня амбулаторно-поликлинического этапа лечения [18].

Известно влияние Рибомунила на носительство гемофильной палочки в популяции часто болеющих детей при сочетанном использовании Рибомунила и вакцины «Акт-ХИБ». Иммунизация детей раннего возраста как вакциной «Акт-ХИБ», так и препаратом Рибомунил в закрытых коллективах является высокоэффективной в клинико-эпидемиологическом и иммунологическом аспектах, что отразилось в практически полной ликвидации бактерионосительства *Hib* в исследуемой популяции, повышении уровня антител различных классов у привитых и резком уменьшении среди них количества случаев *Hib*-заболеваний. Полученные данные позволяют считать не только «Акт-ХИБ», но и Рибомунил средством специфической профилактики *Hib*-инфекции [19].

С другой стороны, своевременное назначение Рибомунила, начатое за 2—3 месяца до проведения плановых прививок, позволило вакцинировать всех детей в декретированные сроки и сформировать мощный коллективный иммунитет. С.М. Харит показано, что использование Рибомунила в поствакцинальном по кори периоде у ЧБД предупреждало наложение интеркуррентных заболеваний на протяжении месяца после прививки и обеспечивало гладкое течение поствакцинального периода, такого же, как у здоровых детей [20]. При этом титры специфических антител к вакцинному антигену у часто болеющих детей, привитых на фоне приема Рибомунила, были выше, чем у здоровых.

Способность Рибомунила перестраивать Th2 иммунный ответ на Th1, и, тем самым, снижать аллергическую настроенность организма и оптимизировать процесс выработки специфических антител была доказана многими исследователями [21—23]. Функциональная недостаточность иммунной системы у детей с аллергическими заболеваниями, проявляющаяся тенденцией к снижению уровня иммуноглобулинов классов А и G в сыворотке крови, секреторных иммуноглобулинов, нарушениями дифференцировки иммунокомпетентных клеток, требует также назначения иммунокорректоров с целью профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций, как

важнейших факторов в развитии аллергии. Отмечена высокая эффективность Рибомунила как в качестве противовоспалительного, так и противоаллергического метода лечения [24]. При этом препарат вызывал усиление функциональной активности противовоспалительных цитокинов, активизировал гуморальное и клеточное звено иммунитета, стимулировал продукцию интерферона и синтез секреторного иммуноглобулина А.

Показано, что у детей с atopическим дерматитом с фоновыми соматическими хроническими заболеваниями включение Рибомунила в комплексную терапию обеспечило более длительную ремиссию по сравнению с группой контроля (более 3-х месяцев) и восстановление основных иммунологических показателей [25].

Таким образом, в настоящее время собрана доказательная база, включающая в себя зарегистрированные и опубликованные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, что позволяет рекомендовать широкое применение Рибомунила у часто болеющих детей с различными соматическими заболеваниями. В первую очередь это касается профилактики респираторных инфекций, в том числе в поствакцинальном периоде, что предполагает применение бактериальных вакцин против нескольких респираторных возбудителей, созданных на основе рибосомальных фракций патогенных бактерий. Пероральное введение Рибомунила в сочетании с низкой токсичностью и способностью создать перекрестный иммунитет к различным серотипам в пределах вида, делает этот препарат незаменимым в педиатрической практике.

Литература:

1. М.Г. Галицкая. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями / М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова-Баранова // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2011. — № 1. — С. 22–24.
2. М.Н. Ярцев. Иммунная недостаточность у детей: первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, «иммунокомпрометированный ребенок», подходы к иммуномодулирующей терапии / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // *Цитокины и воспаление*. — 2005. — Т. 4, №3. — С. 49–57.
3. С.И. Малахова. Коррекция нарушений секреторного иммунитета топическим иммуномодулятором у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями / С.И. Малахова, Е.С. Кириллов // *Детские инфекции*. — №3, том 10. — 2011. — С. 51–55.
4. Использование Рибомунила для повышения эффективности вакцинации против кори у часто болеющих детей / С.М. Харит и др. // *Детские инфекции*. — 2004. — №2 (7). — С. 50–53.
5. Н.А. Коровина. Патогенетические основы применения и эффективность Рибомунила у детей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // *Вопросы современной педиатрии*. — №2, том 1. — 2002. — С.19–24.
6. А. М. Федоров. Поствакцинальные осложнения / Федоров А.М., Таточенко В.К. // *Детские инфекции*. — 2004. — № 2 (7). — С.17–20.
7. А.С. Колбин. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины / А.С. Колбин, А.В. Харчев // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4, №3 — С. 27–34.
8. DelRio Navarro B. Use of OM 85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels / DelRio Navarro B., Luis Sienna Monge J., Berber A. // *AllergologiaetImmunopathologia*. — 2003. — V. 31. — P. 7–13.
9. Иммунотропная активность 70S, 50S и 30S рибосом *Esherichia Coli* в эксперименте in vivo / В.П. Крылов, С.В. Кошелева, Н.Э. Скобликов, В.Г. Орлов // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2006. — № 3–4. — С. 67–71.
10. Распределение бактериальных рибосом, меченных радиоактивным углеродом в организме экспериментальных животных / В.П. Крылов, С.В. Кошелева, В.Г. Орлов, Н.Э. Скобликов // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2006. — № 10 — С. 43–50.
11. Adriana Roży. Bacterial immunostimulants — mechanism of action and clinical application in respiratory diseases / Adriana Roży, Joanna Chorostowska-Wynimko // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2008. — №76 — P. 353–359.
12. B. J. C. Perera. Bacterial immunostimulants in recurrent paediatric respiratory infections // *Sri Lanka Journal of Child Health*. — 2011. — №40. — P. 43–44.
13. Joseph A. Bellanti. Рибосомальная иммунокоррекция (Рибомунил). Обзор исследований, изучающих его клиническую значимость в профилактике инфекций верхних и нижних дыхательных путей / Joseph A. Bellanti, Dario Olivieri, Elie Serrano // *Современная педиатрия*. — 2009. — №4 (26) — С. 21–32.
14. Комплексный подход к сезонной профилактике респираторных заболеваний у детей / И.Л. Чащина, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, О.А. Рогова // *Медицинский совет*. — 2014. — №1. — С. 16–23.
15. Ю.Л. Мизерницкий. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями / Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова. — М.: издательство «ОВЕРЛЕЙ», 2009. — С.144.
16. Использование Рибомунила в комбинированной профилактике гриппа и острых респираторных заболеваний у детей / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева, И.Н. Новикова, Е.Ю. Арзамасцева // *Педиатрия*. — 2000. — № 6. — С. 50–52.
17. А.Л. Заплатников. Рибомунил: механизм действия и клинико-иммунологическая эффективность. Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике: Пособие для педиатра. — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — С. 21–34.
18. Е.В. Гамиева. Новый метод профилактики бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Гамиева, В.В. Лазарев // *Вестник медицинских технологий*. — 2009. — Т. XVI, №4. — С. 80.
19. С.Г. Горбунов. Респираторные формы инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа «В» у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Москва, 2006.
20. Использование Рибомунила для повышения эффективности вакцинации против кори у часто болеющих детей / С.М. Харит и др. // *Детские инфекции*. — 2004. — №2 (7). — С. 50–53.
21. Bowman L.M. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunological immature rats with an orally administered bacterial extract / Bowman L.M., Holt P.G. // *Infect. Immun.* — 2001. — V. 69. — P. 3719–3727.
22. Л.Р. Селимзянова. Место топических бактериальных лизатов в педиатрической практике // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — Т. 6, № 2. — С. 26–30.
23. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей: учебное пособие / Коровина Н.А. и др. — М., 1996. — С. 7.
24. Клевцова М.Н. Рибомунил в клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. — 2008. — № 2. — С. 60–64.
25. О.Н. Мацук. Иммунотерапевтические подходы при лечении детей с разными вариантами atopического дерматита / О.Н. Мацук, Н.Д. Титова, В.И. Новикова // *Иммунотопатология, аллергология, инфектология*. — 2007. — № 2. — С. 49–55.

Иммунотерапия в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков

И. И. ЛЬВОВА, А. А. ШУРЫГИН, А. В. ДЕРЮШЕВА, Ю. А. ШАБАЛИНА

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава РФ

Комплексное обследование 62 подростков, госпитализированных по поводу туберкулеза легких, установило широкую распространенность клинико-лабораторных маркеров вторичной иммунной недостаточности: хронические заболевания ЛОР-органов (59,6%); рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (ВПГИ) (55,8%); серологическая активация ВПГИ (90,4%) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (94,2%); абсолютная лимфоцитопения (53,8%), низкий уровень и отсутствие интерферона-альфа (28,9%) и интерферона-гамма (76,9%). Обоснованность, эффективность и безопасность разработанной современной технологии иммунотерапии с применением интерферона- α -2b (ВИФЕРОН® 3 млн МЕ и 1 млн МЕ в суппозиториях) курсом 1 месяц в комплексном лечении туберкулеза легких доказана при рандомизированном исследовании по принципу «случай-контроль» на основании достоверной положительной динамики клинико-лабораторных критериев: увеличения массы тела у 84,6% подростков; уменьшения частоты аритмии; повышения абсолютного количества лимфоцитов (на 46,1%); снижения серологической активации ВПГИ (30,8%) и ЦМВИ (61,5%); повышения количества интерферона-альфа (61,5%) и интерферона-гамма (61,5%); отсутствия непереносимости и уменьшения в 3 раза нежелательных эффектов химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунная недостаточность, герпесвирусные инфекции, интерферонотерапия

Immunotherapy in Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Adolescents

I. I. Lvova, A. A. Shurigin, A. V. Deryusheva, Yu. A. Shabalina

Perm Medical State University named after E.A. Wagner

Comprehensive examination of 62 adolescents, hospitalized for pulmonary tuberculosis, established high spread of clinical and laboratory markers of secondary immune deficiency: chronic diseases of ear, throat and nose (59,6%), recurrent infection caused by the herpes simplex viruses (SPGV) (55,8%); serological SPGV activation (90,4%) and cytomegalovirus infection (CMV) (94,2%); absolute lymphopenia (53,8%), low level and lack of interferon-alpha (28,9%) and interferon-gamma (76,9%). Validity, effectiveness and safety of modern technology immunization with interferon- α -2b (VIFERON® 3 million IU and 1 million IU suppositories) in 1 month course in the complex treatment of pulmonary tuberculosis was proved with a random research by a «case-control» method. Significant positive clinical and laboratory dynamics was registered: increase in body weight in 84,6% of adolescents; reduction in the frequency of arrhythmias; increase absolute lymphocyte count (46,1%), decrease in serological SPGV activation (30,8%) and CMV infection (61,5%) increase in the amount of interferon-alpha (61,5%), and interferon-gamma (61,5%) and absence of intolerance and 3 times less undesirable effects of chemotherapy.

Keywords: pulmonary tuberculosis, immune deficiency, herpesvirus infections, interferonotherapy

Контактная информация: Львова Ирина Иосифовна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера МЗ РФ; 614010, г. Пермь, ул. Соловьева, 9 а; 8 (342) 244-05-35; iilvova@yandex.ru

УДК 615.371:616.24

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России остается напряженной: несмотря на уменьшение заболеваемости населения России в целом за период с 2002 по 2012 гг. на 13,5% (с 66,6 до 57,6 на 100 тыс. населения), аналогичный показатель в отношении подростков практически не меняется — 32,3 на 100 тыс. подросткового населения. Россия входит в число 22 стран с наибольшим бременем по туберкулезу [1]. При этом доля подростков составляет 53% от общего числа всей детской популяции [2]. Особенности этой возрастной группы — нервно-психический дисбаланс и гормональная перестройка — во многом определяют негативные клинико-эпидемиологические особенности подросткового туберкулеза. Ежегодно в России инфицируются микобактериями туберкулеза 280—290 тыс. детей в возрасте до 18 лет при показателе первичного инфицирования подростков 335 на 100 тыс. подросткового населения [3]. К особенностям клинической картины туберкулеза подростков, по сравнению с детьми других возрастов, относятся развитие тяжелых клинических форм, в т.ч. диссеминированной, преобладание распространенной инфильтративной формы туберкулеза над очаговой с распадом легочной ткани и бактериовыделением. Из-за

несвоевременности выявления случаев туберкулеза у этой социальной группы регистрируются летальные исходы, в том числе от лекарственно-резистентного туберкулеза [4].

По определению Кузнецова Е.А. (2008), туберкулез у подростков относится к мультифакторным заболеваниям, что обуславливает особенности его течения и тяжесть первичных и вторичных форм [5]. Доказано, что у большинства подростков туберкулез протекает на фоне вторичной иммунной недостаточности (ВИН), которая в начале заболевания является одним из факторов его развития, а затем и следствием болезни [6, 7]. Кроме того, комплексная химиотерапия туберкулеза, убивающая или подавляющая функциональную активность возбудителя, оказывает выраженное иммуносупрессорное действие.

В основе иммунопатологических процессов также лежит активация оппортунистических, особенно герпесвирусных инфекций. Самой клинически очерченной является рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса. Частота ее выявления у «практически здоровых» подростков Пермского края составляет 46,5% и рассматривается как региональный маркер распрост-

раненности ВИН и экологического неблагополучия [8]. Установлено, что рецидивирующие герпесвирусные инфекции увеличивают риск инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) [9]. Ретроспективный анализ здоровья подростков из группы риска, инфицированных МБТ, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра, показал, что уровень распространенности ВИН достигает 72% к 3—7 годам и увеличивается до 88% к 13-летнему возрасту, за счет рецидивирующей ВПГИ в 62,7% случаев [10]. На сегодняшний день проведено лишь одно исследование в отношении клинико-иммунологических особенностей туберкулеза при герпесвирусных инфекциях у детей раннего и дошкольного возраста [11]. Имеющая место вторичная иммунная недостаточность у подростков обосновывает включение в комплексную терапию противовирусных и иммуномодулирующих средств [15].

Цель исследования: обосновать и разработать методику иммунотерапии для оптимизации лечения туберкулеза легких у подростков.

Материалы и методы исследования

Для изучения современных клинико-лабораторных особенностей туберкулеза у подростков на фоне оппортунистических герпесвирусных инфекций проведен ретроспективный анализ историй болезни, клинико-лабораторное обследование в динамике 62 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ПК «ПКД Фтизиопульмонология» в 2008—2011 гг. Критерии включения: возраст 14—17 лет; верифицированный туберкулез легких; отсутствие в течение 3 месяцев до момента включения в исследование терапии рекомбинантными интерферонами альфа-2b или индукторами эндогенных интерферонов; информированное согласие родителей пациента или самого пациента на участие в исследовании; отсутствие ВИЧ-инфекции.

Каждому подростку, больному туберкулезом органов дыхания, проводилось обследование в соответствии с МЭС, туберкулинодиагностика и диаскинтест, а также два серологических скрининговых исследования показателей специфического иммунитета к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и интерфероновому статусу (перед началом и через 1 месяц после окончания терапии). С помощью иммуноферментного анализа (ИФА), проводимого по традиционной методике с помощью тест-систем Вектор-Бест (г. Новосибирск) в сертифицированной лаборатории «Медлабэкспресс», определялись показатели IgG с индексом авидности (ИА%) к ВПГ 1,2, к ЦМВ; IgG к VCA ВЭБ; ИФН- α , ИФН- γ , антитела к ИФН- α . Специфический иммунный ответ оценивался на основании величины титров IgG в динамике через 1 месяц при учете клинико-anamnestических данных [12, 13].

Рандомизированное исследование эффективности препарата интерферон- α 2 (ВИФЕРОН®) было проведено по принципу «случай-контроль» на 2-х группах подростков, больных туберкулезом легких, выделенных из обследованных пациентов.

Выбор препарата интерферона- α 2 (ВИФЕРОН®) в нашем исследовании был обусловлен многофункциональностью его терапевтического воздействия, в т.ч. за-

местительной, иммуномодулирующей, противовирусной и антиоксидантной активностью с хорошо изученной эффективностью в комплексной терапии различных заболеваний, включая герпесвирусные инфекции. ВИФЕРОН® выпускается в виде ректальных суппозиториев, в том числе в высоких дозах 1 000 000 и 3 000 000 МЕ, показанных для подростков со смешанными вирусно-бактериальными инфекциями. Препарат не является инвазивным; ректальное введение уменьшает нагрузку на печеночный кровоток при быстром всасывании; хорошо переносится; совместим со всеми лекарственными средствами; его цена доступна для массового применения в стационаре.

Больные основной группы (ОГ, $n = 26$) с отсутствием антител к ИФН-альфа получали ВИФЕРОН® ректально по убывающей схеме: 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз. Полный курс составил 1 месяц на фоне базисной комплексной противотуберкулезной терапии.

Больные группы сравнения (ГС, $n = 36$) виферонотерапию не получали.

Группы сопоставимы по клиническому диагнозу, показателям ОАК, уровню IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, интерфероновому статусу, по возрасту, полу и условиям проведения терапии. Рецидивов ВПГИ на момент осмотра не наблюдалось.

Оценка клинико-лабораторной эффективности иммунотерапии в комплексном лечении туберкулеза проведена по клинико-рентгено-томографическим и лабораторным критериям, включая II скрининговое ИФА-обследование на группу герпесвирусов и интерфероновый статус после виферонотерапии через 1 месяц и ОАК через 1 и 6 месяцев, в сравнении с результатами ГС.

Гипотетически не предполагалось значимого влияния виферонотерапии на течение туберкулеза легких в отношении закрытия полостей, уменьшения времени бактериовыделения, сокращения времени госпитализации. Критериями эффективности считали: нормализацию или тенденцию к нормализации отдельных клинических проявлений болезни; абсолютных значений лейкоформулы крови; снижение активности инфекционного процесса, вызванного ВПГ и ЦМВ (отсутствие рецидивов, снижение титров IgG), повышение уровня интерферонов. На основании индивидуальной оценки эффективности и по динамике групповых показателей с положительной динамикой, а также расчета величины отношения шансов было дано заключение об эффективности и безопасности виферонотерапии.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ SPSSforWindows 13,0 и Биостатистика для Windows. Для расчета относительных величин при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена. Вывод считался статистически достоверным при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных показал, что у госпитализированных подростков с впервые выявленным туберкулезом легких наиболее частыми сопутствующими заболеваниями-

ми являются хронические заболевания ЛОР-органов (60,0%) и рецидивирующая ВПГИ (54,8%), что соответствует показателям, установленным для инфицированных МБТ. Наличие двух и более сопутствующих заболеваний было зарегистрировано у 75,8% пациентов. В подавляющем большинстве случаев (98,4%) имелись отклонения параметров периферической крови, а распространенность лимфоцитопении (53,2%) соответствовала показателям наиболее значимых клинических маркеров вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Изменения в сыворотке крови выявлены у большинства подростков (96,8%) преимущественно в виде диспротеинемии за счет увеличения глобулиновой фракции (88,7%). Активность воспалительных изменений подтверждалась также повышением С-реактивного протеина у 29% и фибриногена — у 27,4% пациентов.

В результате I скринингового исследования сывороток крови пациентов методом ИФА было выявлено, что серопозитивными к ВПГ 1,2 оказались 91,9 ± 3,7%, к ЦМВ — 95,2 ± 2,7% и к ВЭБ — 100% обследованных. Высокие титры IgG к ВПГ были зарегистрированы в 90,3 ± 4,1%, к ЦМВ — в 93,6 ± 3,2% случаев (при высоких значениях ИА и отсутствии клинической картины обострения). Такая напряженность антителогенеза свидетельствует об активации хронического инфекционного процесса. Однако зависимости уровня специфических антител к ВПГ и ЦМВ от формы и распространенности туберкулезного процесса в легких не было выявлено. Вместе с тем у большинства пациентов с деструкцией легочной ткани титры IgG были выше 1:2000 к ВПГ и ЦМВ в 62,5% и 93,8% соответственно. Низкий уровень IgG к VCA ВЭБ, выявленный нами в 100% случаев, свидетельствовал о перенесенном ранее инфицировании.

Исследование интерферонового статуса показало угнетение продукции интерферонов у больных туберкулезом. Так, показатели уровня ИФН-альфа ниже нормы и нулевые имели место у 29,0% пациентов. Низкий уровень ИФН-гамма выявлялся в 48,4% случаев и был нулевым в 29,0% случаев, что свидетельствует о дефиците выработки лимфоцитарного «позднего» интерферона у 77,4% подростков с туберкулезом легких, протекающем на фоне смешанной вирусно-бактериальной инфекции, что не противоречит данным других исследователей [14].

Все вышеизложенное послужило основанием для включения препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение подростков с туберкулезом легких.

Результаты исследования показали, что через 1 месяц после окончания виферонотерапии в ОГ произошло уменьшение частоты аритмии до 15,4% против 44,4% в ГС, ($p = 0,033$); увеличение массы тела у 84,6%, в среднем, на $3,83 \pm 0,65$ кг против $1,5 \pm 0,41$ кг в ГС ($p = 0,04$); повышение абсолютного количества лимфоцитов на 46,1% против 11,2% в ГС ($p = 0,005$); снижение титров IgG к ВПГ в 30,8% случаев против 8,3% в ГС ($p = 0,051$), к ЦМВ — в 61,5% против в 30,6% в ГС ($p = 0,031$); повышение количества интерферона-альфа — в

61,5% против 22,2% в ГС ($p = 0,004$) и интерферона-гамма — в 61,5% против 30,5% в ГС ($p = 0,031$).

Очень важным результатом, свидетельствующим о пролонгированном эффекте виферонотерапии, было то, что к концу пребывания в стационаре (через 6 месяцев) у пациентов ОГ достоверным оказалось увеличение процентного (до $44,6 \pm 1,72\%$ в ОГ против $37,05 \pm 1,4\%$ в ГС, $p = 0,006$) и среднего абсолютного числа лимфоцитов ($2773,5 \pm 117,0\%$ в ОГ против $2380,6 \pm 104,0$ в ГС, $p = 0,047$) при достижении всех индивидуальных абсолютных показателей нормативного уровня, в то время как в группе сравнения исходная лимфоцитопения сохранилась у 22,2% человек.

Во время виферонотерапии в течение 1 месяца в обеих группах рецидивов ВПГИ не наблюдалось. Через 1 месяц у 1 из 15 подростков ОГ и у 3 из 20 ГС с хронической ВПГИ имели место рецидивы инфекции в орофациальной области. В дальнейшем за 5 месяцев наблюдения рецидивы наблюдались еще у 4 подростков, не получавших ВИФЕРОН®, в то время как в основной группе рецидивы не отмечались. Таким образом, доля рецидивов в ОГ составила 6,7% (1/15) против 35% (7/20) в ГС. Расчет величины шансов в отношении пользы воздействия виферонотерапии на рецидивирующую ВПГИ при туберкулезе легких: $OR = (14/1)/(13/7)$, показал, что вероятность положительной динамики в основной группе выше в 7,5 раз, чем в группе сравнения ($p = 0,05$).

При оценке безопасности терапии препаратом ВИФЕРОН® на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков было установлено, что на первом месяце стационарного лечения у пациентов ОГ было зарегистрировано в «Информационных листах» 7 нежелательных явлений (26,9%), в то время как в ГС — 29 (80,6%) ($p = 0,000$). Все нежелательные явления были связаны с противотуберкулезными химиопрепаратами. Иммуноterapia препаратом ВИФЕРОН® в это время не отменялась. В ОГ даже у подростков с кожной формой аллергии обострений не наблюдалось, в ГС у четырех пациентов на фоне приема пиразинамида отмечалось появление аллергической сыпи с умеренным зудом. Таким образом, была доказана безопасность виферонотерапии на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков, а также статистически значимое сокращение частоты побочных эффектов от традиционно назначаемых химиопрепаратов.

Результатом выполненной работы явилось внедрение виферонотерапии в практическую деятельность специализированного стационара.

Выводы

1. Обоснованием для иммунотерапии в составе комплексного базисного лечения туберкулеза легких у подростков является широкая распространенность клинико-лабораторных маркеров вторичной иммунной недостаточности в сочетании с клинической картиной рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

(54,8%), на фоне серологической активации ВПГИ (90,3%) и ЦМВИ (93,6%).

2. Доказанная эффективность и безопасность применения разработанной схемы лечения препаратом ВИФЕРОН® на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков, а также достоверное влияние на уменьшение побочных эффектов традиционно назначаемых препаратов, позволяют считать применение данного метода в практической деятельности научно обоснованным и целесообразным.

Литература:

1. Фтизиатрия: Национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. — Москва, 2007. — 435 с.
2. Здоровье и развитие подростков России / А.А. Баранов и др. — М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2010. — 54 с.
3. Аксёнова В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России / В.А. Аксёнова, Н.И. Клевно, Т.А. Севостьянова // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 22.
4. Подгаева В.А. Эпидемическая ситуация и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2009 году (Статистические материалы) / В.А. Подгаева, И.А. Черняев: под ред. проф. Д.Н. Голубева. — Екатеринбург, 2010 г. — 221 с.
5. Кузнецов Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика туберкулеза у детей старшего возраста и подростков в современных условиях: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, — 2008.
6. Фирсова В.А. Отдаленные результаты лечения туберкулеза у подростков с наличием лекарственной устойчивости МБТ / В.А. Фирсова, Ф.Г. Полуэктова // Туберкулез и болезни легких — 2011. — № 5. — С. 203–204.
7. Тюлькова Т. Е. Иммунологические критерии ранней диагностики туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 2. — С. 54–55.
8. Диагностика вторичной иммунной недостаточности в детских организованных коллективах: Метод. рекомендации / И.И. Львова, И.П. Корюкина, Н.В. Минаева, Е.Г. Фурман. — Пермь, 2009. — 32 с.
9. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с персистирующими инфекциями / М.В. Галилей и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 97.
10. Анализ здоровья подростков Пермского края, инфицированных микобактериями туберкулеза / Ю.А. Шабалина, И.И. Львова, А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2012. — № 4. — С. 13–18.
11. Панова О.В. Туберкулез у детей раннего и дошкольного возраста с герпесвирусной инфекцией: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2013. — 24 с.
12. Львова И.И. Способ оценки активности хронической рецидивирующей герпетической инфекции. Патент на изобретение № 2239840, 10.11.2004 г. / И.И. Львова, И.П. Корюкина, И.В. Фельдблюм, Т.Н. Головина.
13. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. рекомендации / Правительство Москвы. Департамент здравоохранения (составители: Каражас Н.В. и др.) — М.: Спецкнига, 2012. — 128 с.
14. Paladino P., Mossman K.L. Mechanisms employed by Herpes simplex virus 1 to inhibit the interferon response // J. Interferon cytokine Res. — 2009. — V. 29. — № 9: 599–607.
15. Применение иммунокорректирующего препарата «Виферон» в комплексной терапии детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / Е.В. Анохина и др. // Актуальные проблемы педиатрии. — 2008. — № 2. — С. 28.



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 000017/01

P N 001142/02

Виферон Суппозитории



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

Динамика активности некоторых компонентов комплемента при лечении атопического дерматита у детей

С. С. Андина¹, А. М. Бичучер¹, Н. В. Гора¹, Л. В. Козлов¹, О. В. Логунов¹,
О. А. Башкина², О. В. Рубальский², В. А. Алешкин¹

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского¹,
Астраханская государственная медицинская академия²

Разработаны иммуноферментные методы определения функциональной активности компонентов С3, С9 и С1 ингибитора системы комплемента для решения диагностических и прогностических задач при лечении больных. Исследованы активности этих компонентов, а также активности и количества С1 ингибитора в сыворотках крови детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, больных атопическим дерматитом, до и после лечения для выяснения участия системы комплемента в патогенезе этого заболевания. Разработанные методы иммуноферментного анализа для определения функциональной активности компонентов системы комплемента показали высокую чувствительность и надежность. У детей с атопическим дерматитом активность компонента С9, участвующего в мембранной атаке комплемента была существенно ниже нормы, что указывает на участие компонентов мембраноатакующего комплекса в осуществлении некротических процессов в области кожных поражений. Снижена была также активность компонента С3 ключевого компонента каскада активации, участвующего в процессах воспаления. До и в ходе лечения больных удельная активность С1 ингибитора была повышена, что свидетельствовало о повышенном биосинтезе этого белка, являющегося белком острой фазы. Прослеживаются позитивные сдвиги в сторону нормализации статуса комплемента после лечения. Полученные в работе данные указывают на участие системы комплемента в патологическом процессе при атопическом дерматите у детей.

Ключевые слова: система комплемента, компонент С3, компонент С9, С1 ингибитор, атопический дерматит

Dynamics of Activity of Some Components of Complement in Treatment of Atopic Dermatitis in Children

S. S. Andina¹, A. M. Bichucher¹, N. V. Gora¹, L. V. Kozlov¹, O. V. Logunov¹,
O. A. Bashkina², O. V. Rubalsky², V. A. Aleshkin¹

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky¹
Astrahan State Medical Academy²

The article describes immunoassay methods of determining the functional activity of the components C3 and C9 and C1 inhibitor for diagnostic and prognostic purposes in the treatment of patients. The activity of these components, as well as the activity and the amount of C1 inhibitor in the blood serum of children aged 6 months to 18 years suffering from atopic dermatitis have been analyzed before and after treatment to determine the involvement of the complement system in the pathogenesis of this disease. The developed methods of enzyme immunoassay for determination of the functional components of the complement system have shown high sensitivity and reliability. The activity of C9 component involved in the membrane attack of the complement was significantly below normal in children with atopic dermatitis. That indicates the involvement of membrane attack complex components in the skin necrotic processes. Component C3 activity is also reduced. C3 is the key component of the activation cascade involved in the inflammatory processes. Specific activity of C1 inhibitor increased before and during the treatment, indicating an increased biosynthesis of this acute phase protein. Positive tendency towards the normalization of the status of complement after treatment has been observed. Data obtained in this study indicate the involvement of complement system in the pathological process of atopic dermatitis in children.

Key words: system of complement, component C3, component C9, C1 inhibitor, atopic dermatitis

Контактная информация: Козлов Леонид Васильевич — главный научный сотрудник ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, профессор, доктор биологических наук; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; 452-38-01, lvkozlov@mail.ru.

УДК 616.5-08

Два важных патогномоничных фактора атопического дерматита: воспаление и кожные проявления не могут не отражаться на состоянии системы комплемента, а динамика изменения статуса комплемента может характеризовать этапы выздоровления больного в ходе терапии. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные о количественных изменениях компонентов комплемента в сыворотках крови больных атопическим дерматитом часто противоречивы и, кроме того, относятся в большинстве случаев лишь к количественной характеристике, но не к определению изменений функциональной активности компонентов комплемента.

Исходя из этого были разработаны новые иммуноферментные методы определения функциональной активности компонентов С3, С9 и С1 ингибитора. Такой выбор обусловлен тем, что активность компонента С3 и его потребление в ходе патологического процесса характеризует реакцию воспаления, что хорошо известно; удельная активность С1 ингибитора, как нами было показано ранее [1], является маркером острофазного состояния больного, а компонент С9 является ключевым белком мембраноатакующего комплекса и обязан участвовать в процессах некроза и апоптоза.

В литературе имеются противоречивые сведения о содержании компонента С3 и С1 ингибитора в сы-

воротке крови больных атопическим дерматитом. Было обнаружено значительное повышение содержания этих белков [2, 3]. Снижение активности С3 показано в работах [4, 5]. Никаких изменений активности С1 ингибитора не было обнаружено в работе [6]. Что касается компонента С9, то его количество у больных с аллергическими заболеваниями кожи часто имело повышенный уровень [7].

Материалы и методы исследования

Мы использовали 96-луночные плоскодонные микропанели с повышенной сорбционной емкостью (Биомедикал, Россия), Твин-20 (Sigma, США), пероксидазу хрена (Диаэм, Россия), 3,3',5,5'-тетраметил-бензидин (Medac, Германия), козы поликлональные IgG антитела к компоненту С3 человека (Sigma, США), козы поликлональные IgG антитела к компоненту С9 человека (Sigma, США), аптечный препарат тромбина, аптечный препарат дерината, набор для определения С1 ингибитора (ООО Цитокин, Санкт-Петербург).

Объектом исследования являлись дети в возрасте с 6 месяцев до 18 лет, больные атопическим дерматитом, проходившие обследование в отделении аллергологии ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой» г. Астрахани. Было проведено полное клинико-лабораторное обследование соответственно стандартам диагностики атопического дерматита с неосложненным течением заболевания и при наличии вторичного инфицирования у 98 детей в возрасте от 6 мес. до 7 лет. Лечение среднетяжелого атопического дерматита, как при наличии, так и при отсутствии вторичной инфекции, проводилось соответственно стандарту [8] с использованием антибиотиков: линкомицина, сумамеда, рулида, мази тридерм и антигистаминного препарата тавегила, согласно инструкциям по применению и в соответствии с возрастом больного.

Определение количества С1 ингибитора проводили с помощью набора (ООО Цитокин, Санкт-Петербург).

Определение функциональной активности С1 ингибитора. Растворяют препарат тромбина в 0,05 М натрий-карбонатном буфере, pH 9,5, с конечной концентрацией 15–50 мкг/мл и вносят по 100 мкл раствора в каждую лунку плоскодонного полистиролового 96-луночного планшета. Закрывают крышкой и оставляют на ночь при 4°C. Три раза отмывают планшет вероналовым буферным раствором, pH 7,4, содержащим 0,15 М NaCl, 0,15 мМ Ca²⁺ и 0,5 мМ Mg²⁺ (VBS²⁺), по 200 мкл в каждую лунку, затем планшет осушают путем вытряхивания остатка жидкости. В каждую лунку планшета вносят по 100 мкл

VBS²⁺. В лунки планшета каждого ряда вносят по 100 мкл раствора, содержащего определяемый С1 ингибитор в VBS²⁺, в виде прогрессивных двукратных разведений. После инкубации в термостате в течение 1 ч при 37°C, трехкратной отмывки фосфатным буфером, pH 7,4, содержащим 0,15 М NaCl и 0,05% Твин-20, и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл конъюгата пероксидазы с антителами против С1-ингибитора человека в том же буфере в подобранном разведении. После инкубации в термостате в течение 1 ч при 37°C, пятикратной отмывки с детергентом и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл субстратного буфера (3,3',5,5'-тетраметилбензидин в 15 мл цитратно-фосфатного буфера, pH 5,0, и 50 мкл 3% перекиси водорода). После 15–30 мин инкубации в темноте реакцию останавливают внесением в каждую лунку 50 мкл 14% серной кислоты. Результаты реакции учитывают с помощью спектрофотометра с вертикальным лучом измерением светопоглощения при 450 нм. Количество компонента С1 ингибитора рассчитывают по стандартной кривой.

Определение функциональной активности компонента С3. Растворяют аптечный препарат дерината в вероналовом буферном растворе, pH 7,4, содержащем 0,15 М NaCl, 0,15 мМ Ca²⁺ и 0,5 мМ Mg²⁺, в концентрациях 10–150 мкг/мл и вносят по 100 мкл раствора в каждую лунку плоскодонной полистироловой 96-луночной микропанели. Закрывают крышкой и оставляют на ночь при 4°C. Содержимое лунок выливают, отмывают планшет тем же буфером, затем осушают путем вытряхивания остатка жидкости. В лунки планшета вносят по 100 мкл раствора VBS²⁺, содержащего 10 мкл реагента R3 (сыворотки крови человека, лишенной активности компонента С3), и анализируемую пробу, содержащую компонент С3 с неизвестной активностью. После инкубации в термостате в течение 1 ч при 37°C, двукратной отмывки фосфатным буфером, pH 7,4, содержащим 0,15 М NaCl и 0,05% Твин-20, (ЗФР-Т) и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл конъюгата пероксидазы с антителами против компонента С3 человека в том же буфере в подобранном разведении. После инкубации в термостате в течение 1 ч при 37°C, отмывки ЗФР-Т и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл субстратного буфера с ТМБ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин в 15 мл цитратно-фосфатного буфера, pH 5,0, и 50 мкл 3% перекиси водорода). После 5–10 мин инкубации в темноте реакцию останавливают внесением в каждую лунку 50 мкл 14% серной кислоты. Результаты реакции учитывают с помощью спектро-

Таблица 1. Активность компонентов С3 и С9 в сыворотках 67 детей с atopическим дерматитом до и после лечения

С3, мг/мл, до лечения	0,80 ± 0,44	Норма 1,20
С3, мг/мл, после лечения	0,87 ± 0,39	
С9, мкг/мл, до лечения	24,0 ± 11,5	Норма 61,1
С9, мкг/мл, после лечения	25,0 ± 15,5	

фотометра с вертикальным лучом измерением светопоглощения при 450 нм. Функциональную активность препарата С2 рассчитывают по стандартной кривой.

Определение функциональной активности компонента С9. Растворяют аптечный препарат дерината в вероналовом буферном растворе, рН 7,4, содержащем 0,15 М NaCl, 0,15 мМ Ca²⁺ и 0,5 мМ Mg²⁺, в концентрациях 10–100 мкг/мл и вносят по 100 мкл раствора в каждую лунку плоскодонной полистироловой 96-луночной микропанели. Закрывают крышкой и оставляют на ночь при 4°С. Содержимое лунок выливают, трижды отмывают планшет тем же буфером, затем осушают путем вытряхивания остатка жидкости. В лунки планшета ряда вносят по 100 мкл раствора VBS²⁺, содержащего препарат морской свинки в количествах, соответствующих 0,05 мкл сыворотки морской свинки, и анализируемую пробу, содержащую компонент С9 с неизвестной активностью. После инкубации в термостате в течение 1 ч при 37°С, двукратной отмывки фосфатным буфером, рН 7,4, содержащим 0,15 М NaCl и 0,05% Твин-20, и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл конъюгата пероксидазы с антителами против компонента С9 человека в том же бу-

фере в подобранном разведении. После инкубации в термостате в течение 1 ч при 37°С, отмывки ЗФР-Т и осушения планшета в каждую лунку вносят по 100 мкл субстратного буфера с ТМБ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин в 15 мл цитратно-фосфатного буфера, рН 5,0, и 50 мкл 3% перекиси водорода). После 5–10 мин инкубации в темноте реакцию останавливают внесением в каждую лунку 50 мкл 14% серной кислоты. Результаты реакции учитывают с помощью спектрофотометра с вертикальным лучом измерением светопоглощения при 450 нм. Функциональную активность препарата С9 рассчитывают по стандартной кривой.

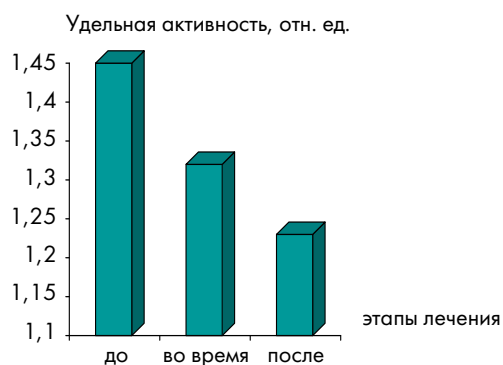
Результаты и их обсуждение

В настоящее время доступны лишь методы определения количественного содержания отдельных компонентов системы комплемента человека. Для определения активности компонентов остается пользоваться лишь гемолитическими методами, имеющими много недостатков и неудобств применения. Между тем определение лишь количественного содержания компонентов малоинформативно. Основная задача, ставившаяся при разработке методов определения функциональной активности, была — использовать доступные реагенты для инициации процесса иммуноформентного определения. Так, для связывания активного С1 ингибитора вместо труднодоступного субкомпонента С1s применили аптечный препарат тромбина, а в качестве активатора классического пути при определении С3 и С9 вместо иммуноглобулинов использовали аптечный препарат деринат.

Определение активности компонентов С3, С9 и С1 инг в сыворотках крови детей, больных atopическим дерматитом до лечения и у тех же детей в ходе и после лечения, дало следующие результаты.

В отличие от литературных данных, приведенных выше, для С1 инг, мы наблюдали пониженные уровни количества и повышенные уровни активности, что отражалось на уровнях удельной активности этого белка и объяснялось более высокой скоростью оборота ингибитора, обусловленного повышенным биосинтезом в состоянии острой фазы больного. Динамика этих изменений, показанная на рис. 1, свидетельствует о снижении острофазности и нормализации состояния к концу лечения.

Проведены определения активностей компонентов С3 и С9 в сыворотках крови 67 больных детей. Содержание активного С3 в норме принято за 1,2 мг/мл в соответствии с литературными данными [9]. Для получения значений нормальной активности С9 было проведено ее определение в сыворотках крови

**Рисунок 1.** Изменение удельной активности С1 ингибитора (отношение активного белка к его суммарному количеству) ($n = 98$, $p < 0,001$)

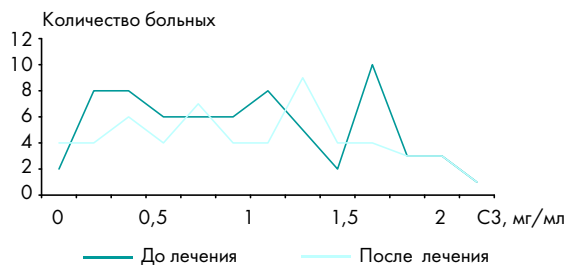


Рисунок 2. Гистограмма распределения активности компонента С3 в сыворотках больных (67 детей) до и после лечения (содержание активного С3 в норме 1,2 мг/мл)

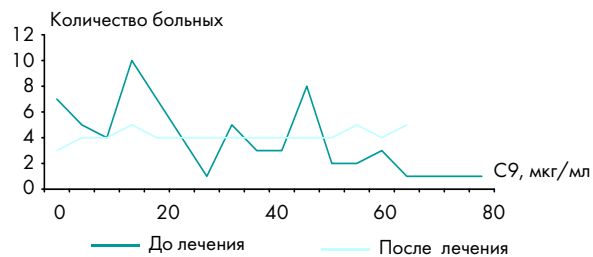


Рисунок 3. Гистограмма распределения активности компонента С9 в сыворотках больных (67 детей) до и после лечения

15 здоровых взрослых людей. Получено значение $61,1 \pm 21,5$ мкг/мл, что выше значений количественного содержания $44,5 \pm 10,6$ мкг/мл (29 человек) в работе [7].

Согласно полученным результатам активность обоих компонентов и до и после лечения была ниже нормы, что свидетельствовало о потреблении этих компонентов в ходе патологического процесса. Снижение активности компонента С3 характерно для процесса воспаления. Существенное снижение активности С9 может быть обусловлено участием в процессах некроза и апоптоза.

По данным таблицы 1, небольшое повышение активностей этих компонентов комплемента после лечения статистически не достоверно, однако характер гистограмм (рис. 2, 3) распределения активностей в сыворотках крови позволяет говорить о положительной динамике активностей.

Выводы

Разработаны новые удобные иммуноферментные методы определения функциональной активности компонентов С3, С9 и С1 ингибитора системы комплемента с использованием доступных аптечных препаратов тромбина для связывания С1 ингибитора и дерината для активации классического пути комплемента. Методы применены для характеристики состояния ключевых компонентов системы в сыворотках крови детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, больных атопическим дерматитом, до и после лечения.

Показано, что у детей с атопическим дерматитом активность компонента С9 была существенно ниже нормы, что может свидетельствовать об участии компонентов мембраноатакующего комплекса в осуществлении некротических процессов в области кожных поражений. Снижена была также активность компонента С3, участвующего в процессах воспаления. До и в ходе лечения больных удельная активность С1 ингибитора была повыше-

на, что свидетельствовало об усилении биосинтеза этого белка острой фазы. Прослеживаются позитивные сдвиги в сторону нормализации статуса комплемента после лечения. Полученные в работе данные указывают на участие системы комплемента в патологическом процессе при атопическом дерматите у детей.

Литература:

1. Активность комплемента при коклюше / О.Н. Кулешина и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — Т. 69. — № 2. — С. 46—51.
2. A. Kapp. Involvement of complement in psoriasis and atopic dermatitis — measurement of C3a and C5a, C3, C4 and C1 inactivator / A. Kapp, H. Wokalek, E. Schöpf // Arch. Dermatol. Res. — 1985. — V. 277. — № 5. — P. 359—361.
3. L. Lugović. Values of complement, T- and B-lymphocytes and immune complexes in patients with skin allergies / L. Lugović, J. Lipozencić // Acta Med. Croatica. — 1998. — V. 52. — № 4—5. — P. 203—208.
4. J. Ring. Plasma complement and histamine changes in atopic dermatitis. / J. Ring, T. Senter, R.C. Cornell, C.M. Arroyave, E.M. Tan // Br. J. Dermatol. — 1979. — V. 100. — № 5. — P. 521—530.
5. Ю.В. Сергеев. Атопический дерматит. 2. Состояние комплементарных блоков и патогенетическая роль анафилатоксинов С4а, С3а и С5а / Ю.В. Сергеев, Ю.П. Резников, Е.В. Лобанова, Н.С. Пименова // Вестн. дерматол. — 1989. — № 4. — С. 4—7.
6. K. Obtułowicz. Immunoglobulin E and complement in patients with contact allergy to nickel suffering from atopic and contact eczema / K. Obtułowicz, M. Kapusta, G. Antoszczyk, A. Obtułowicz // Przegl. Lek. — 2002. — V. 59. — № 6. — P. 427—429.
7. S. Kawachi-Takahashi. Determination of serum C9 level by immunodiffusion. Elevation in patients with infectious or allergic skin diseases / S. Kawachi-Takahashi, K. Tanaka, M. Takahashi, T. Kawashima, K. Shimada // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1975. — V. 48. — № 2. — P. 161—170.
8. Стандарт медицинской помощи больным атопическим дерматитом. Приказ № 432 от 30.05.2006 Минздравсоцразвития.
9. A.F. Hallett. Complement activation in Staphylococcus aureus bacteraemia / A.F. Hallett, R. Cooper // Clin. exp. Immunol. — 1980. — V. 40. — P. 306—311.

Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей

Н. А. АБРАМОВА¹, М. С. САВЕНКОВА², А. Д. АБРАМОВ³

Поликлиника ОАО «Газпром»¹,
Филиал № 2, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ²,
ГБУЗ Детская городская больница № 19 им. Т. С. Зацепина
департамента здравоохранения г. Москвы³

Было обследовано 143 ребенка и 376 членов семей для изучения внутрисемейного инфицирования. В группе часто болеющих детей (ЧБД) было выявлено инфицированных 100% матерей, 83,3% отцов, 100% сибсов и 100% нянь. У ЧБД преобладали герпесвирусы: ЭБВ (55,8%), ЦМВ (50,8%), ГВЧ VI (21,7%) в сочетании с внутриклеточными патогенами (хламидиями и микоплазмами). При обследовании всех членов семей было выявлено инфицирование практически теми же возбудителями. Группа контроля значительно и достоверно отличалась от группы ЧБД небольшим количеством инфицированных детей, отсутствием острых форм и преобладанием моноинфицирования.

Ключевые слова: часто болеющие дети (ЧБД), острые респираторные заболевания, герпесвирусы, хламидии, микоплазма

Role of Intrafamilial Infection of Sickly Children

N. A. Abramova¹, M. S. Savenkova², A. D. Abramov³

Polyclinic of «Gazprom» PLC, second branch¹,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov²,
City Children's Hospital № 19 named after T.S. Zatselin³

143 children and 376 of their family members were examined for the study of intrafamilial infection. The study revealed that in the families of the studied sickly children (SC) 100% of mothers, 83,3% of fathers, 100% of siblings and 100% of nannies were infected. Herpes viruses: EBV (55,8%), CMV (50,8%), HHV VI (21,7%) in combination with intracellular pathogens (Chlamydia and Mycoplasma) were prevalent in the sickly children. Examination of the family members revealed presence of the same pathogens. Control group differed significantly and reliably from the group of sickly children. There were not many infected children, no acute forms of diseases; mono-infection predominated.

Keywords: sickly children, acute respiratory infections, herpes viruses, Chlamydia, Mycoplasma

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 616.921.5-053

Известно, что доля часто болеющих детей (ЧБД) в структуре острых респираторных заболеваний занимает от 60 до 75% [1–3]. Для этой группы детей крайне важным является своевременная диагностика, а далее определение правильно составленного плана обследования и этиотропного лечения. С этой позиции понятен интерес педиатров к изучению возбудителей, провоцирующих частые респираторные заболевания у детей.

Среди этиологических факторов многие авторы отмечают острые респираторные вирусные инфекции (до 90–95%) [4–6]. На сегодняшний день насчитывается огромное количество респираторных вирусов (около 200 серотипов), с разной локализацией и тропизмом в респираторном тракте. Они имеют повсеместное распространение. Интенсивность циркуляции зависит от времени года, возрастного состава населения, климатических особенностей, что особенно актуально для жителей такого мегаполиса как Москва, в котором высокая плотность населения и тесные контакты, способствуют аэрогенному распространению респираторных возбудителей [5–7].

Однако в последние годы, в структуре возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ) у ЧБД наметился рост смешанных вирусных, бактериальных и грибковых

инфекций и их ассоциаций, что следует учитывать при проведении эффективной терапии [7–10]. В этой связи заслуживает большого внимания рост герпетических инфекций и респираторных форм внутриклеточных инфекций (хламидий и микоплазм). Это связано с их широким распространением, эпидемиологической ролью и улучшением методов диагностики.

По данным ВОЗ, частота инфицирования герпес вирусами уступает лишь гриппу и другим ОРВИ [11]. К особенности течения герпетических инфекций можно отнести сохранность вируса в организме в течение всей жизни в различных клетках, периодическое их обострение, формирование хронических форм и очагов, развитие вторичного иммунодефицитного состояния, обусловленного недостаточностью ряда звеньев иммунной системы и возникновением рецидивов, что особенно актуально у детей группы ЧБД [10, 12, 13].

Распространенность хламидийной инфекции при респираторной патологии у детей варьирует от 6,2 до 50%. Хламидии на сегодняшний день относятся к одним из основных возбудителей в структуре ОРЗ [14]. Микоплазма является этиологическим агентом респираторных инфекций у 21–35% детей раннего возраста, в 21% случаев у детей 5–14 лет и в 16% у подростков [8, 15–17]. При этом уровень инфицирования данными возбудителями

увеличивается в несколько раз при неблагоприятных социально-экономических условиях, во время эпидемий, в закрытых коллективах (до 50–80%), а так же — в 4–5 раз при внутрисемейном инфицировании с рецидивирующим течением заболеваний [13, 14].

Известно, что 30 лет назад, когда начала изучаться проблема ЧБД, к основным причинам формирования этой группы были отнесены такие факторы как проживание в социально неблагополучных семьях и условиях, отсутствие грудного вскармливания, частые вирусные инфекции и т. д. Однако за данный отрезок времени отношение ко многим факторам изменилось, в частности, улучшилось благосостояние населения и условия проживания в таком огромном мегаполисе каким является Москва, значительно увеличилось количество контактов как у детей, так и у взрослых в связи необходимостью поездок в транспорте, расширением международного туризма, наличием няни с круглосуточным пребыванием в семье. Тем не менее группа детей, которых можно отнести к часто болеющим не уменьшилась, несмотря на разработанные многочисленные рекомендации по лечению и профилактике частых заболеваний. В связи с этим считаем целесообразным на сегодняшний день пересмотреть уже сложившееся представление о причинах и факторах формирования ЧБД.

Для выполнения настоящего исследования нами была создана программа по обследованию и выявлению факторов, способствующих формированию группы ЧБД из социально благополучных семей, за которыми проводилось наблюдение в условиях поликлиники.

Данная программа включала следующие различные разделы, в том числе:

1. Анализ анамнестических данных.
2. Анализ места проживания детей.
3. Анализ экологической обстановки районов проживания по экологическим картам г. Москвы.
4. Комплексное обследование пациентов включало: серологическое, иммунологическое, микробиологическое, исследование гуморального иммунитета и интерферонового статуса, определение общего и специфических IgE.
5. Проводилась оценка функциональных нарушений (ЭКГ, исследование артериального давления по перцентильным таблицам и пиковой скорости выдоха).

В предыдущей статье нами были подробно описаны и разобраны социальные и экологические факторы [18]. В настоящем разделе работы будет представлен анализ результатов серологического обследования детей и их родителей из социально благополучных семей, проживающих в г. Москве.

Учитывая большую распространенность герпесвирусных и внутриклеточных инфекций в структуре ОРИ, **целью** нашего исследования явилось изучение их роли у часто болеющих детей и членов семей при формировании внутрисемейных очагов инфекции.

Материалы и методы исследования

Открытое проспективное исследование проводилось за период с 2009 по 2012 годы на базе педиатрического отделения № 1 Филиала № 2 поликлиники ОАО «Газпром» г. Москвы.

Было обследовано 143 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет, а также 376 членов семей: 143 матери, 143 отца, 62 сибсов (братьев/сестер), 28 постоянно проживающих в семьях нянь.

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

Группа 1 ($n = 120$) — дети с частыми повторными острыми респираторными заболеваниями в течение года (ЧБД); в эту группу так же вошли 315 членов семей: 120 (100%) матерей, 120 (100%) отцов, 52 (100%) братьев и/или сестер и 23 (100%) няни.

Группа 2 ($n = 23$) — группа контроля, дети практически здоровые, с эпизодическими острыми респираторными заболеваниями (ЭБД); в эту группу так же вошли 61 член семьи: 23 (100%) матери, 23 (100%) отца, 10 (100%) братьев и/или сестер и 5 (100%) нянь.

В соответствии с целью настоящего исследования всем детям, а также членам их семей было проведено обследование на наличие следующих возбудителей: вируса простого герпеса человека I, II типов (ВПГЧ I, II), герпес-вируса человека VI типа (ГВЧ VI), Эпштейна-Барр вируса (ЭБВ), цитомегаловируса (ЦМВ), хламидию пневмония (ХП) и хламидию трахоматис (ХТ), микоплазму пневмония (МП) и микоплазму гоминис (МГ).

Диагностика герпетических инфекций осуществлялась иммуноферментным методом (ИФА) и методом хемилюминесцентного иммуноанализа путем определения в сыворотке крови титров специфических антител классов IgM и IgG: для ВПГЧ I, II типов — на оборудовании Liaison (DiaSorin) и Immulite2000 (SIEMENS, Германия); для ЭБВ — с использованием реактивов и калибровочных растворов Вектор-Бест (Россия); для ЦМВ — на фотометрах Victor, Wallac на реактивах Вектор-Бест (Россия).

Диагностика хламидийной и микоплазменной инфекций проводилась методом ИФА с определением антител классов IgG и IgM с использованием реактивов фирмы Medac (Германия) и Вектор-Бест (Россия).

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

Таблица 1. Формы течения заболевания у детей группы 1 и группы 2

Возбудитель	Форма заболевания, n (%)								
	Всего обнаружено, n (%)			острая (или обострение хронической IgM, IgM + IgG)			Персистирующая (IgG)		
	группа 1, n = 120	группа 2, n = 23	p ¹	группа 1, n = 120	группа 2, n = 23	p ¹	группа 1, n = 120	группа 2, n = 23	p ¹
ЭБВ	67 (55,8)	4 (17,4)	0,002	26 (38,8)	0 (0)	0,03	41 (61,2)	4 (17,4)	0,18
ЦМВ	61 (50,8)	3 (13)	0,002	10 (16,4)	0 (0)	0,322	51 (83,6)	3 (13)	0,015
ВПГ, II	20 (16,7)	3 (13)	0,902	11 (55)	0 (0)	0,278	9 (45)	3 (13)	0,64
ГВЧ VI	26 (21,7)	0 (0)	0,03	26 (100)	0 (0)	0,03	0 (0)	0 (0)	1
ХП	49 (40,8)	1 (4,4)	0,002	5 (10,2)	0 (0)	0,706	44 (89,8)	1 (4,4)	0,005
ХТ	1 (0,8)	0 (0)	0,354	0 (0)	0 (0)	1	1 (100)	0 (0)	0,354
МП	35 (29,2)	1 (4,4)	0,024	23 (65,7)	0 (0)	0,047	12 (34,3)	1 (4,4)	0,64
МГ	21 (17,5)	1 (4,4)	0,198	7 (33,3)	0 (0)	0,509	14 (66,7)	1 (4,4)	0,498

¹ — χ^2 с поправкой Йетса

Таблица 2. Количество инфицированных членов семей в обеих группах

Члены семьи	Общее число обследованных/количество инфицированных (n,%)	
	1 группа (ЧБД)	2 группа (ЭБД)
Матери	120/120 (100%)	23/10 (43,5%)
Отцы	120/100 (83,3%)	23/5 (21,7%)
Сибсы (братья/сестры)	52/52 (100%)	10/2 (20%)
Няни	23/23 (100%)	5/1 (20%)
Всего:	315/295 (93,6%)	61/18 (29,5%)

качественных порядковых и номинальных признаков, вычисляли абсолютные и относительные частоты. Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами одной группы использовали двусторонний критерий статистической значимости, а в двух связанных группах — использовали критерий МакНемара. Различия значений считали статистически значимыми при $p < 0,05$. 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 $p < 0,05$ [20].

Результаты и их обсуждение

Медиана возраста детей обеих групп была одинакова и составила 6 (4; 8) лет в группе ЧБД и 6 (5; 9) лет в группе контроля. По таким параметрам как возраст и пол, дети групп 1 и 2 статистически значимо не разли-

чались ($p = 0,197$ и $p = 0,184$ соответственно), что свидетельствовало о корректности их сравнения.

Дебют частых заболеваний в группе ЧБД пришелся на возраст 3 (2; 4) лет. Начиная с этого возраста, кратность заболеваний ОРИ составила 10 (8; 12) раз в год. В группе контроля кратность заболеваний ОРИ была существенно меньше — 2 (1; 3) раза в год ($p < 0,001$).

На рисунке 1 представлена общая инфицированность детей внутриклеточными патогенами и герпесвирусами. В целом, при сравнении обеих групп детей, выявлена значимая количественная разница между двумя группами. В группе 1 преимущественное значение из герпесвирусов имели ЭБВ и ЦМВ, из внутриклеточных — ХП и МП.

При анализе инфицированности детей вирусами герпеса, установлено, что в группе ЧБД количество детей, инфицированных ЭБВ, ЦМВ и ГВЧ VI составили 55,8%, 50,8% и 21,7%, в то время как в группе контроля детей, инфицированных ЭБВ и ЦМВ было существенно меньше — 17,4% и 13%, и не было ни одного ребенка, инфициро-

ванного ГВЧ VI ($p = 0,002$, $p = 0,002$ и $p = 0,03$ соответственно). В то же время, число детей, инфицированных ВПГ I, II существенно не различалось и составило 16,7% в группе ЧБД и 13% в группе ЭБД ($p = 0,902$). Необходимо отметить, что ни у одного ребенка группы контроля не было выявлено острых форм инфицирования герпес вирусами (табл. 1). Тогда как в группе ЧБД преобладали острые формы инфицирования ЭБВ, ВПГ I, II и ГВЧ VI (38%, 55% и 100% соответственно).

Персистирующее течение свойственно, в основном, двум вирусам из группы герпеса — ЭБВ и ЦМВ (61,2% и 83,6% соответственно). Можно предположить, что ЦМВ чаще является неким «плацдармом», который при длительной персистенции способен изменять защитные функции иммунной системы и способствовать проникновению внутрь клетки не только вирусов группы герпеса, но и других внутриклеточных возбудителей.

При анализе инфицирования детей внутриклеточными патогенами (рис. 1) было установлено, что инфицированных ХП и МП в группе 1 — 40,8% и 29,2% — было существенно больше, чем в группе контроля — 4,4% и 4,4% ($p = 0,002$ и $p = 0,024$ соответственно). Преобладала хламидия пневмония. Хламидия трахоматис не была выявлена ни у одного ребенка группы контроля и имела место только у 1 (0,8%) ребенка группы ЧБД ($p = 0,354$). Микопlasма гоминис хотя и была выявлена в группе ЧБД — 17,5%, однако различия с контрольной группой были статистически незначимы ($p = 0,198$). Необходимо отметить, что ни у одного ребенка группы контроля не было выявлено острых форм инфицирования внутриклеточными инфекциями (табл. 1). При этом в группе ЧБД преобладало персистирующее течение ХП — 89,8%, ХТ — 100% и МГ — 66,7%. В то же время у большинства детей, инфицированных МП — 65,7%, была выявлена острая форма инфекции. Можно предположить, что персистирующее течение, вероятнее всего, может быть связано, с одной стороны, как с не долеченными ранее инфекциями, так и с постоянной внутрисемейной циркуляцией возбудителей. Следует также принять во внимание тот факт, что с сентября 2012 года, когда проводилось исследование, имел место эпидемический подъем микоплазменной инфекции, чем могли быть обусловлены преимущественно острые ее формы.

В целом, анализ по изучению инфицирования детей обеих групп герпес вирусами и внутриклеточными возбудителями показал, что инфицированы были все 120 (100%) детей группы ЧБД и только 11 (47,8%) детей группы контроля; различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Смешанные формы преобладали в группе ЧБД (вирусно-бактериальные ассоциации, герпесвирусные ассоциации). Смешанная вирусно-бактериальная инфекция выявлена у 62 (51,7%) детей, в то время как в группе контроля — только у 1 (4,3%) ребенка ($p < 0,001$) (рис. 2). Смешанная герпесвирусная инфекция также преоблада-

Таблица 3. Сравнительный анализ выявленных возбудителей у детей и членов их семей в 1 группе (ЧБД)

Возбудители:	Количество инфицированных (%)	
	Дети (n = 120)	Члены семей (n = 315)
ЭБВ	55,8	30,8
ЦМВ	50,8	33,8
ВПГ I,II	16,7	35,6
ГВЧ VI	21,7	1,3
ХП	40,8	17,8
ХТ	0,8	1,6
МП	29,2	14,3
МГ	17,5	5,4

ла у ЧБД 26 (21,7%) и выявлена лишь у 1 (4,3%) — в группе контроля; однако эти различия были статистически незначимы ($p = 0,098$). Причем в группе ЧБД у 61,5% детей определялось два вируса герпеса, у 38,5% детей — три и более. В контрольной группе — таких ассоциаций не было.

В группе контроля (ЭБД) преобладали вирусные моноинфекции (30,4%), тогда как в группе ЧБД их было значительно меньше (14,2%). Детей с бактериальной моноинфекцией, как в группе ЧБД, так и в группе контроля было мало (7,5% и 8,7%) ($p = 0,818$). Смешанная бактериальная инфекция (хламидийно-микоплазменная) выявлена только у 6 (5%) детей группы 1 и ни у одного ребенка группы 2 ($p = 0,597$).

В настоящей работе нами был проведен анализ инфицирования всех членов семьи по группам (табл. 2). Про-

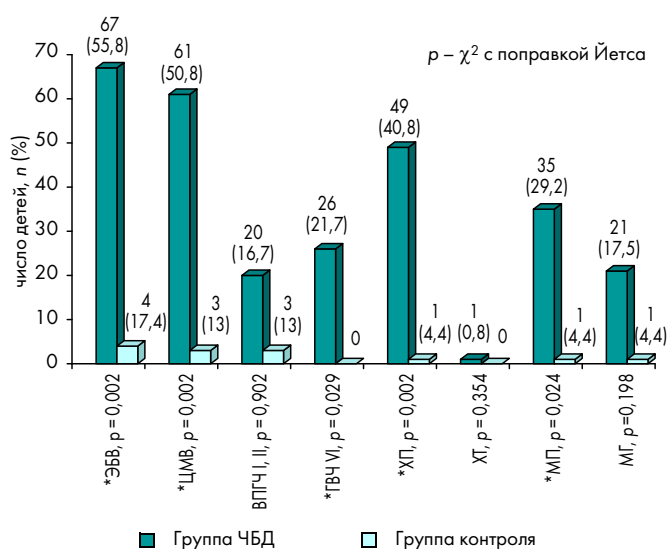


Рисунок 1. Инфицированность герпес вирусами и внутриклеточными бактериями детей групп 1 (n = 120) и 2 (n = 23)

Таблица 4. Формы течения заболевания (острые и персистирующие) в семьях

Возбудитель	Форма инфицирования, n (%)											
	Острая					Персистирующая						
	Группа 1		Группа 2		p ¹	p ²	Группа 1		Группа 2		p ¹	p ²
	число членов семьи, n = 315	число семей, n = 120	число членов семьи, n = 61	число семей, n = 23			число членов семьи, n = 315	число семей, n = 120	число членов семьи, n = 61	число семей, n = 23		
ЭБВ	13 (4,1)	5 (4,2)	0	0	0,218	0,706	84 (26,7)	41 (34,2)	5 (8,2)	3 (13)	0,003	0,078
ЦМВ	20 (6,3)	10 (8,3)	0	0	0,087	0,322	85 (27)	49 (40,8)	2 (3,3)	2 (8,7)	< 0,001	0,007
ВПГ I, II	5 (1,6)	2 (1,7)	0	0	0,704	0,73	107 (34)	53 (44,2)	8 (13,1)	4 (17,4)	0,002	0,03
ГВЧ VI	4 (1,3)	1 (0,83)	0	0	0,839	0,354	0	0	0	0	0,359	0,354
ХП	8 (2,5)	5 (4,2)	0	0	0,439	0,706	48 (15,2)	25 (20,8)	1 (1,6)	1 (4,3)	0,007	0,113
ХТ	0	0	0	0	0,359	0,354	1 (0,83)	1 (0,83)	1 (1,6)	1 (4,3)	0,736	0,73
МП	21 (6,7)	9 (7,5)	0	0	0,077	0,374	24 (7,6)	11 (9,2)	1 (1,6)	1 (4,3)	0,151	0,724
МГ	0	0	0	0	0,359	0,354	17 (5,4)	10 (8,3)	0	0	0,128	0,322

¹ — сравнение числа членов семьи в группах 1 и 2, χ^2 с поправкой Йетса; ² — сравнение числа семей в группах 1 и 2, χ^2 с поправкой Йетса

веденный анализ внутрисемейной циркуляции возбудителей показал, что в группе ЧБД были выявлены инфицированные во всех 120 (100%) семьях, в то время как в группе ЭБД — только в 11 (47,8%) из 23 семей ($p < 0,001$). В целом, в группе ЧБД было инфицировано 93,7% членов семей, в то время как в группе ЭБД инфицированы были только 29,5% членов семей; эти различия были достоверны ($p < 0,001$). Следует отметить, что среди всех инфицированных членов семей преобладали матери (100%), сибсы (100%), а также няни (100%). Необходимо обратить внимание на то обстоятельство, что наряду с родственниками, няни, присутствующие круглосуточно в семьях, являются источниками инфицирования и распространения внутрисемейных инфекций.

Сравнительный анализ внутрисемейной инфицированности герпес вирусами и внутриклеточными возбудителями у детей и взрослых 1 группы представлен в таблице 3, рисунке 3. При проведении данного анализа мы обратили внимание на тот факт, что у детей и взрослых, несмотря на циркуляцию одних и тех же возбудителей, имели место некоторые отличия. Так, для детей группы ЧБД, основное клиническое значение имели следующие возбудители (в порядке их убывания: ЭБВ, ЦМВ, ХП, МП) — то есть — герпесвирусные и внутриклеточные. У взрослых были выявлены другие приоритеты: (ВПГ I, II, ЦМВ, ЭБВ). Из таблицы 3 видно, что для взрослых преимущественное значение имеют герпесвирусы, а циркуляция внутриклеточных возбудителей имела меньшее значение. Хламидия трахоматис, которая в прежние годы превалировала и имела огромную роль при респираторной патологии в начале 80—90 гг. предыдущего столетия, на сегодняшний день утратила актуальность у взрослых и у детей. Различия между детьми и взрослыми касаются также значений ВПГ I, II типа (соответственно 16,7% и 35,6%) и ГВЧ VI (21,7% и 1,3%). У взрослых преобладал ВПГ I, II, в то время как у детей — ГВЧ VI. Известно, что длительная циркуляция ВПГ I, II способствует дисфункции иммунитета, вызывает нередко хронические заболевания у взрослых и способствует частым рецидивам различных форм соматических заболеваний. У детей преобладание ГВЧ VI вероятно связано с возрастом, для которого характерно первичное инфицирование и течение заболевания в острой форме (табл. 1). В группе контроля (рис. 3) значимых возбудителей выявлено не было.

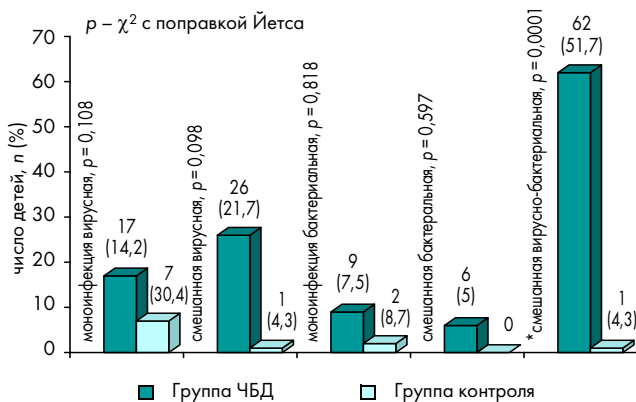


Рисунок 2. Варианты моно- и микст-инфицирования детей групп 1 (n = 120) и 2 (n = 23)

Таблица 5. Варианты инфицирования членов семей 1 и 2 группы

Варианты инфицирования	Группа 1	Группа 2	p^1
Моноинфекция вирусная	92 (29,2)	15 (24,6)	0,564
Смешанная вирусная инфекция	53 (16,8)	0	0,001
Моноинфекция бактериальная	50 (15,9)	3 (4,9)	0,04
Смешанная бактериальная инфекция	17 (5,4)	0	0,128
Смешанная вирусно-бактериальная инфекция	83 (26,3)	0	< 0,001
Всего инфицировано	295 (93,7)	18 (29,5)	< 0,001

¹ — χ^2 с поправкой Йетса

В таблице 4 представлены формы течения заболевания и частота внутрисемейного инфицирования среди членов семей, и распределение в зависимости от остроты течения (в 1 и 2 группах). Практически у каждого третьего были выявлены герпесвирусы (в 1 группе) как в острой форме, так и персистирующей, причем последняя преобладала. Однако ГВЧ VI протекал только в острой форме. Поэтому и у ЧБД также преобладали острые формы ГВЧ VI (табл. 1). Достоверные различия были получены по числу инфицированных семей 1 группы вирусами группы герпеса и внутриклеточными возбудителями — ХП и МП. Острого течения заболевания во 2 группе контроля при всех инфекциях выявлено не было.

Оценивая варианты течения заболеваний у членов семей (табл. 5), были выявлены значительные и достоверные ($p < 0,001$) различия между группами. Преобладали смешанные формы различных герпесвирусов (1 группа — 16,8%, 2 группа — 0%) и их ассоциации с внутриклеточными возбудителями (1 группа — 26,3%, 2 группа — 0%). Таким образом, сравнивая формы заболевания и варианты течения инфекций в исследуемых группах детей и членов их семей, были получены схожие результаты (рис. 2, табл. 5).

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ по изучению внутрисемейной инфицированности у 143 детей и 376 членов семей показал, что в группе ЧБД были инфицированы 100% матерей, 83,3% отцов, 100% сибсов и 100% нянь.

Исследования показали, что у часто болеющих детей преобладают герпесвирусы: ЭБВ (55,8%), ЦМВ (50,8%), ГВЧ VI — 21,7%), которые имели острое и персистирующее течение. Из внутриклеточных инфекций преобладала ХП (40,8%), МП было несколько меньше (29,2%). У детей группы ЧБД преобладали смешанные формы: герпесвирусные и герпесвирусо-внутриклеточные.

Группа контроля (ЭБД) значительно и достоверно отличалась от группы ЧБД небольшим количеством инфицированных детей, отсутствием острых форм и преобладанием моноинфицирования.

Во всех семьях 1 группы выявлена инфицированность практически всех других членов семей (94%) и преобладание вирусно-бактериального варианта инфицирования. В группе контроля были инфицированы менее половины детей и членов семей. При этом как дети, так и другие члены семьи были инфицированы преимущественно одним возбудителем с преобладанием варианта вирусного моноинфицирования.

Сравнительный анализ инфицированности герпесвирусами и внутриклеточными возбудителями, а так же вариантов инфицирования показал статистически значимое преобладание инфицированных как детей, так и взрослых членов семей в 1 группе. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что источником ин-

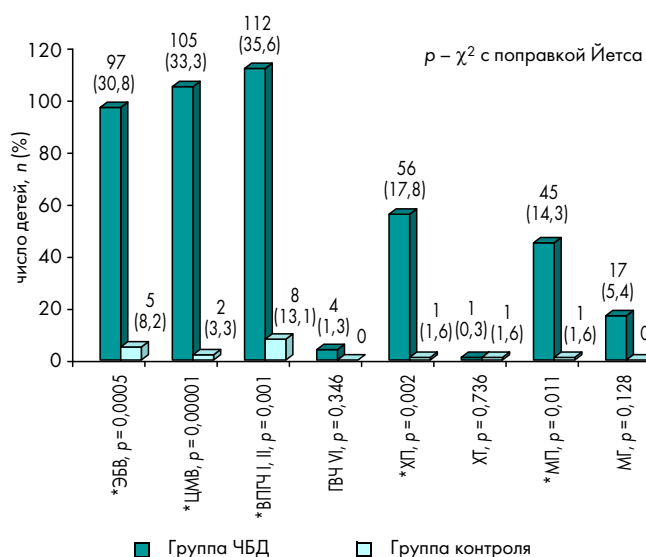


Рисунок 3. Количество инфицированных членов семей 1 группы (n = 315) и 2 группы (n = 61)

фицирования детей являются, вероятно, все инфицированные члены семьи. В этом случае, для прекращения внутрисемейной циркуляции циркуляции целесообразно лечить и контролировать не только детей, но и взрослых членов семьи, а также тех, кто имеет тесный и длительный контакт с ребенком.

Литература:

1. Заплатников А.Л. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — Т. 3, № 5. — С. 103–109.
2. Ключников С.О. Острые респираторные заболевания у детей (пособие для врачей) / С.О. Ключников, О.В. Зайцева, И.М. Османов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — Приложение, № 3. — С. 1–36.
3. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection. — 3rd Ed. Philadelphia, 2001. — P. 178–82.
4. Шарапова О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 4–6.
5. Учайкин В. . Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 7–11.
6. Тарасова И.В. Рецидивирующая респираторная инфекция у детей и понятие «часто болеющие дети» // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2006. — № 2–3. — С. 34–39.
7. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций / Р.М. Торшоева и др. // Педиатрическая фармакология. — 2006. — № 1. — С. 13–17.
8. Савенкова М.С. Хламидийно-микоплазменные инфекции у детей / М.С. Савенкова, М.П. Савенков. — М.: Миклош, 2011. — 291 с.
9. Michael Ostapchuk, Donna M. Roberts, Richard Haddy. Community — Acquired Pneumonia in Infants and Children / Am. Fam. Physician. — 2004. — Sep. 1; 70 (5): 899–908.
10. Маркова Т.П. Острые респираторные инфекции. Профилактика и лечение // Русский Медицинский журнал. — 2012. — № 12. — С. 628.
11. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. Clin. Exp. Immunol. — 1997. — 109(suppl. 1): 1–28.
12. Замахина Е.В. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих детей / Е.В. Замахина, В.Л. Фомина, О.В. Кладова // Педиатрия. — 2009. — Т. 87. — № 3. — С. 42–47.
13. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей / Э.Н. Симованьян и др. // Педиатрическая фармакология. — 2013. — 10 (1): 83–90.
14. Савенкова М.С. Респираторные формы хламидиоза // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 14–15. — С. 24–27.
15. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Респираторный микоплазмоз у детей // Русский Медицинский журнал. — 2004. — № 13. — С. 773–777.
16. Michelow I.C., Olsen K., Lozano J. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Pneumonia in Hospitalized Children // Pediatrics. — 2004. — 113 (4): 701–707.
17. Острые респираторные заболевания у детей (пособие для врачей) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 3. — С. 1–36.
18. Абрамова Н.А., Савенкова М. . Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы // Детские инфекции. — 2013. — Т. 12, № 4. — С. 52–57.
19. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов: Радуга, 1986. — 183 с.
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Асимметричная перифлексуральная (односторонняя латероторакальная) экзантема

Д. Ю. Овсянников, Е. А. Дегтярева

ГФБОУ ВПО Российский университет дружбы народов,
Детская инфекционная клиническая больница № 6
Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье приводятся сведения об эпидемиологии, возможной этиологии, клинике и диагностике редкого инфекционного экзантемного заболевания неизвестной этиологии — асимметричной перифлексуральной экзантемы. Представлено наблюдение заболевания у ребенка 1 года 10 мес. Особенностью данного клинического наблюдения является распространение высыпаний на туловище и контралатеральную сторону, а также рецидивирующее течение болезни.

Ключевые слова: асимметричная перифлексуральная экзантема детей, унilaterальная латероторакальная экзантема, дети

Asymmetric Periflexural (Unilateral Laterothoracic) Exanthem

D. Yu. Ovsyannikov, E. A. Degtyareva

People's Friendship University of Russia, Children's Infectious Clinical Hospital № 6, Moscow

The article gives data about the epidemiology, possible etiology, clinical presentation and diagnosis of a rare infectious exanthematic disease of unknown etiology — asymmetric periflexural exanthem. Observation of the disease in a child of 22 months was presented. The peculiarity of this clinical observation is the spread the

rash to the trunk and the contralateral side, and relapsing course of the disease.

Keywords: asymmetric periflexural exanthem of childhood, unilateral laterothoracic exanthem, children

Контактная информация: Овсянников Дмитрий Юрьевич — д. м. н., зав. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 64, Российский университет дружбы народов; (499)154-44-59; mdovsyannikov@yahoo.com

УДК 616.9:576.8

М. J. Brunner с колл. в 1962 году впервые описал «новую папулезную эритему» у 75 детей в возрасте 6 мес. — 5 лет [1]. Позднее, в 1992 году, С. Vodemer и Y. de Prost опубликовали описание серии 18 случаев данного заболевания, назвав его унилатеральная (односторонняя) латероторакальная экзантема (unilateral laterothoracic exanthema, ULE) [2]. В 1993 году А. Taieb с соавт. вместо термина ULE предложили другое название болезни — асимметричная перифлексуральная экзантема детей (asymmetric periflexuralexanthem of childhood, АРЕС) [3].

Асимметричная перифлексуральная экзантема детей является редким самокупирующимся спонтанно разрешающимся детским кожным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, начинающимся с односторонних высыпаний в подмышечной области или в паху, распространяющихся в дальнейшем центробежно.

Различными авторами высказываются предположения о возможной причинной связи АРЕС с инфекциями, вызванными вирусами парагриппа, аденовирусами 2 и 3 типов, парвовирусом В19 и вирусами герпеса человека 6 и 7 типов [4–6]. В последние годы появились указания на возможную взаимосвязь АРЕС с инфицированием вирусом Эпштейна-Барр [7, 8]. Наиболее вероятным представляется, что если связь с вирусной инфекцией в случае этого кожного заболевания и имеется, то АРЕС может рассматриваться как неспецифическая экзантема при инфекциях, вызванных различными вирусными агентами. Подтверждением инфекционной этиологии болезни служат наблюдения вспышек АРЕС, хотя прямое заражение здорового человека от больного не доказано.

Обычно болеют дети в возрасте от 6 месяцев до 10 лет (средний возраст — 2 года), причем девочки в 2 раза чаще, чем мальчики. Заболевание чаще встречается в весеннее время года, наибольшее число случаев АРЕС приходится на период с февраля по сентябрь. В мире описано немногим более 300 случаев заболевания, среди них только четыре у взрослых [6, 9–11].

Патогистологические изменения кожи включают в себя периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию с доминированием CD4-клеток, умеренный спонгиоз, экзцитоз, воспаление дермы вокруг эккриновых выводных протоков [12].

Заболевание начинается с симптомов-предвестников со стороны органов дыхания или желудочно-кишечного тракта, регистрируемых со следующей частотой: ринофарингит (66%), гастроэнтерит (41%), кашель, бронхит (17%), конъюнктивит (10%). Асимметричная перифлексуральная экзантема детей характеризуется острым появлением односторонней макулопапулезной, скарлатино-

подобной или экзематозной сыпи, первоначально проявляющейся в подмышечной и/или паховой областях и далее распространяющейся на туловище и конечности. Вначале в области сгибательных поверхностей, чаще в подмышечной области, реже в области туловища, верхних конечностей, бедер возникают односторонние пятнистые и папулезные высыпания. Отдельные очаги представляют собой эритематозные папулы с бледным ободком по периферии (экзематозная стадия). В последующем высыпания могут распространяться на контралатеральные участки, однако при этом всегда более выражены с одной из сторон; папулы могут сливаться (стадия слияния), иногда наблюдаются тонкие чешуйки (стадия десквамации). Высыпания сопровождаются слабым или умеренным зудом. Лицо, слизистые оболочки полости рта, ладони и подошвы не поражаются. В редких случаях на поздней стадии заболевания может наблюдаться двустороннее проявление высыпаний, экзантема.

Общие проявления АРЕС включают в себя субфебрилитет (у 40% пациентов) и лимфаденопатию (у 70%), высокая лихорадка встречается крайне редко.

Сыпь сохраняется продолжительное время и разрешается обычно самостоятельно в течение 4–6 недель; в редких случаях возможно рецидивирующее течение болезни, сыпь может персистировать на протяжении четырех месяцев [4, 5]. Диагноз АРЕС устанавливается клинически. Правильный ответ обычно подсказывают первоначальная односторонняя локализация высыпаний и их динамика.

Дифференциальная диагностика АРЕС проводится с розовым лишаем Жибера, контактным аллергическим дерматитом, синдромом Джанотти-Крости (папулезным акродерматитом детей), микозом кожи, чесоткой, скарлатиной, атопическим дерматитом, папулезной крапивницей и контагиозным моллюском. Для лишая Жибера характерно появление материнской бляшки с последующим распространением элементов «отсевов» по линиям дерматомов. Контактный аллергический дерматит характеризуется, помимо анамнестических указаний об этиологическом факторе, эритемой, папулами и везикулами в области контакта с выраженным жжением, зудом, при этом очагов вне зоны контакта обычно не бывает. При синдроме Джанотти-Крости наблюдаются симметричные моноформные высыпания в виде красных папул и папуловезикул на щеках, разгибательных поверхностях дистальных отделов конечностей и на ягодицах. Очаги при микозе гладкой кожи сопровождаются шелушением и гиперемией по периферии.

Лечение АРЕС, как правило, не требуется. При выраженном зуде используют смягчающий крем, антигиста-



Рисунок 1. Второй день болезни: пятнисто-папулезная сливающаяся и эритематозная сыпь с лихенификацией в левой подмышечной области



Рисунок 2. Третий день болезни: распространение папулезной сыпи на туловище

минные препараты. Местные кортикостероиды неэффективны [12].

Ниже представляем наблюдение АРЕС у мальчика 1 года 10 месяцев.

Ребенок был направлен на консультацию в марте 2012 г. в связи с внезапным появлением пятнисто-папулезной сыпи в подмышечной области слева, сыпь имела тенденцию к слиянию, сопровождалась лихенификацией

(рис. 1). Через три дня папулезные элементы постепенно распространились на плечо, предплечье, грудную клетку, живот, ноги, вначале левую, а затем на правую (контралатеральную) сторону (рис. 2). Подмышечные лимфатические узлы слева безболезненные при пальпации, единичные, подвижные, размером до 0,8 см. Отклонений со стороны внутренних органов не выявлено. Сыпи предшествовали катаральные явления, температура тела не повышалась. Семейный и личный аллергоанамнез не отягощен. Общий анализ крови без воспалительных изменений. Изменения на коже в течение всей болезни (4 недели) были более выраженными слева. Сыпь сопровождалась умеренным зудом, болезненности в подмышечной области не было. Через 2 недели от начала заболевания сыпь регрессировала, кожа очистилась, отмечалось мелкопластинчатое шелушение, однако через неделю папулезные высыпания появились вновь, были выражены в меньшей степени, преимущественно располагались в подмышечной области слева, держались 10 дней. На протяжении всей болезни самочувствие и аппетит ребенка не страдали. Для лечения использовали антигистаминные препараты, смягчающие кремы.

Особенностью данного клинического наблюдения АРЕС является рецидивирующее течение болезни, что отмечается редко, а также распространение высыпаний на туловище и контралатеральную сторону.

Литература:

1. Brunner M.J., Rubin L., Dunlap F. A new papular erythema of childhood // *Arch. Dermatol.* — 1962. — 85: 539–540.
2. Bodemer C., de Prost Y. Unilateral laterothoracic exanthem in children: a new disease? // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1992. — 27 (5 Pt 1): 693–696.
3. Taieb A., Megraud F., Legrain V. et al. Asymmetric periflexuralexanthem of childhood // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — 29 (3): 391–393.
4. Harangi F., Várszegi D., Szücs G. Asymmetric periflexural exanthem of childhood and viral examinations // *Pediatr. Dermatol.* — 1995. — 12: 112–115.
5. Laur W.E. Unilateral laterothoracic exanthema in children // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — 29: 799–780.
6. Pauluzzi P., Festini G., Gelmetti C. Asymmetric periflexural exanthem of childhood in an adult patient with parvovirus B19 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2001. — 15: 372–374.
7. Duarte A.F., Cruz M.J., Baudrier T. et al. Unilateral laterothoracic exanthem and primary Epstein-Barr virus infection: case report // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2009. — 28 (6): 549–550.
8. Scheinfeld N. Unilateral laterothoracic exanthema with coincident evidence of Epstein Barr virus reactivation: exploration of a possible link // *Dermatol. Online J.* — 2007. — 13 (3): 13.
9. Bauza A., Redondo P., Fernandez J. Asymmetric periflexural exanthem in adults // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — 143 (1): 224–226.
10. Chan P.K., To K.F., Zawar V. et al. Asymmetric periflexural exanthem in an adult // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2004. — 29 (3): 320–1.
11. Corazza M., Virgili A. Asymmetric periflexural exanthem in an adult // *ActaDermVenereol.* — 1997. — 77 (1): 79–80.
12. McCuaig C.C., Russo P., Powell J. et al. Unilateral laterothoracic exanthem. A clinicopathologic study of forty-eight patients // *J. Amer. Acad. Derm.* — 1996. — 34 (6): 979–984.

Клинико-ликворологические различия при серозных и гнойных менингитах у детей разного возраста

Е. М. МАЗАЕВА, Л. А. АЛЕКСЕЕВА, Н. В. СКРИПЧЕНКО, Т. В. БЕССОНОВА

ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций
Федерального медико-биологического агентства,
ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава России

Охарактеризованы особенности клинического течения и состава цереброспинальной жидкости при гнойных и серозных менингитах в зависимости от возраста и этиологии заболевания. Обследованы 40 детей с бактериальными гнойными менингитами менингококковой, гемофильной и неустановленной этиологии и 40 детей с серозными менингитами, преимущественно энтеровирусной этиологии. Обнаружены различия в длительности и выраженности клинических симптомов, концентрации общего белка и цитоза ликвора. Наиболее высокие ликворологические показатели выявлены при гемофильном менингите у детей раннего возраста и при менингококковом менингите у детей старше 7 лет, что вероятно обусловлено различием патогенных свойств возбудителя и компенсаторных реакций у детей разного возраста.

Ключевые слова: дети, бактериальные менингиты, серозные менингиты, цереброспинальная жидкость, общий белок, цитоз

Clinical and Liquor Differences in Cases of Serous and Purulent Meningitis in Children of Different Age

E. M. Mazayeva, L. A. Alekseyeva, N. V. Skripchenko, T. V. Bessonova

Research Institute of Children's Infections, Saint Petersburg,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University

The article presents features of clinical course and composition of cerebrospinal liquid in cases of purulent and serous meningitis depending on the age of the patients and the disease etiology. 40 children with bacterial purulent meningitis of meningococcal, hemophilic and unknown aetiology and 40 children with serous meningitis predominantly of enteroviral etiology were examined. The differences in duration and intensity of clinical symptoms, total protein concentration, and liquor cytosis were detected. The highest liquor indicators were revealed in the case of hemophilic meningitis in children of early age and in the case of meningococcal meningitis in children over seven years old. This fact can be explained by various pathogenic features of the causative agent and different compensatory reactions in children of different age.

Keywords: children, bacterial meningitis, serous meningitis, cerebrospinal liquid, total protein, cytosis

Контактная информация: Мазеева Екатерина Михайловна — очный аспирант ФГБУ НИИДИ ФМБА России; 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9; тел. 8 (812) 234-19-01, e-mail: yekat.mazaeva@yandex.ru

УДК 616.98:579.845

Нейроинфекционные заболевания у детей продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с их повсеместной распространенностью, тяжестью течения, расширением спектра этиопатогенов, высоким риском летальных исходов и формированием психоневрологического дефицита у 30% переболевших [1, 2]. Так, по данным Karen Edmond и соавторов (2010), основными последствиями бактериального гнойного менингита (БГМ) могут быть: когнитивный и двигательный дефицит, потеря слуха, судороги, нарушения зрения, гидроцефалия (крупные последствия), и менее тяжелые (малые): поведенческие проблемы, гипотония, диплопия, односторонняя потеря слуха [3]. Несмотря на сравнительно более благоприятное течение серозного менингита, в исходе могут развиваться астеноневротический, невротический, гипертензионный синдромы и симптоматическая эпилепсия [4]. Формирование неврологического дефицита является следствием нарушения внутричерепного гомеостаза, воспаления оболочек и ткани мозга с возможным нарушением нейрональных и нейроглиальных взаимодействий. При подозрении на нейроинфекционный процесс проведение люмбальной пункции является обязательной манипуляцией, так как основным критерием постановки диагноза «менингит» остается увеличение цитоза (плеоцитоз) и общего содержания белка в цереброспинальной жидкос-

ти (ЦСЖ). Стандартное и углубленное исследование состава ЦСЖ (синоним ликвор) в динамике заболевания способствует объективному контролю за течением нейроинфекционного процесса и своевременной коррекции терапии [5]. Однако различия клинического течения менингитов разной этиологии у детей и сопутствующие изменения состава ЦСЖ в зависимости от возраста изучены недостаточно.

Цель исследования: провести сопоставление клинической картины заболевания с изменениями состава цереброспинальной жидкости при гнойных и серозных менингитах у детей разного возраста.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 80 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, поступивших в клинику нейроинфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России с 2009 по 2013 годы с диагнозом «менингит». В группу сравнения вошли 22 ребенка с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), протекающей с менингеальными симптомами. Этиология заболевания определена при комплексном лабораторном исследовании биологических жидкостей стандартными микробиологическими методами, методами полимеразно-цепной реакции, модифицированной реакции связывания комплемента, иммунофер-

Таблица 1. Ликворологические показатели в динамике гнойных менингитов

Нозологическая форма	Ликворологические показатели ($M \pm m$)			
	Острый период		Период реконвалесценции	
	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок (г/л)	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок (г/л)
Менингококковый менингит, $n = 17$	4269,1 \pm 772,43*	1,25 \pm 0,12*	53,61 \pm 15,4*	0,38 \pm 0,07
Гемофильный менингит, $n = 19$	7271,54 \pm 1666,53*	2,01 \pm 0,23*	86,3 \pm 25,3*	0,43 \pm 0,07
БГМ неуточненной этиологии, $n = 4$	1162,33 \pm 454,97*	1,58 \pm 0,26*	29,42 \pm 6,97*	0,24 \pm 0,03
ОРВИ с менингеальными явлениями, $n = 22$	0,7 \pm 0,1	0,20 \pm 0,02		

* — достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$)

ментного анализа. Стандартное исследование ликвора включало определение общего белка и цитоза с дифференциацией клеток на моно- и полинуклеары. Проведены сопоставления клинических и ликворологических данных в группах с различной этиологией менингита. Результаты обработаны статистически с использованием стандартных программ Microsoft Office Excel с вычислением среднего значения показателей, стандартной ошибки и *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) верифицирован у 40 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. В этиологической структуре БГМ преобладали менингиты гемофильной (47,5%) и менингококковой этиологии (42,5%). У 4-х пациентов (10%) этиология не уточнена. Серозный менингит диагностирован у 40 детей, при этом у большинства заболевание было вызвано энтеровирусами (45%), у 12,5% — *B. burgdorferi*, у 10% верифицирована смешанная этиология (энтеровирус + вирус клещевого энцефалита, энтеровирус + *B. burgdorferi*). В 32,5% случаях этиология серозного менингита не уточнена. В цереброспинальной жидкости при бактериальных менингитах в подавляющем большинстве случаев (98%) преобладали гранулоциты, при серозных менингитах — мононуклеары (78%). Анализ возрастной структуры по-

казал, что при БГМ у детей первого года жизни приблизительно в равной степени верифицированы гемофильные и менингококковые менингиты, в возрасте от 1 года до 3 лет преобладали менингиты менингококковой этиологии, с 3 до 7 лет — гемофильной. В группе с серозными менингитами чаще встречались дети старше 7 лет (рис. 1).

При поступлении у всех обследованных детей характерными клиническими симптомами являлись общеинфекционные (лихорадка, интоксикация), общемозговые (головная боль, рвота) и менингеальные (симптомы Кернига, Брудзинского). Длительность и выраженность клинических симптомов варьировали в зависимости от этиологии менингита и возраста пациентов. При БГМ менингококковой этиологии скорость нарастания симптомов была максимальной, что приводило к экстренной госпитализации в стационар в 1 сутки заболевания. У 56% обследованных детей менингококковый менингит сочетался с менингококцемией. В клинической картине менингеальные симптомы, сохранявшиеся в среднем 8 ± 2 дня, выявлены у 87%, головная боль — у 50%, многократные рвоты — у 29,4% обследованных детей. В ЦСЖ средние значения цитоза и белка при поступлении многократно превышали показатели группы сравнения, с дальнейшей тенденцией к нормализации на 7–10 сутки после поступления (табл. 1).

Однако, несмотря на снижение ликворологических показателей в стадии ранней реконвалесценции, у 22% детей сохранялась общемозговая и менингеальная симптоматика в виде постоянных, умеренно выраженных головных болей и менингеальных симптомов. У 29,4% пациентов с менингококковым менингитом развивались осложнения системного характера (артриты, миокардиты). У 41% детей с менингококковым менингитом наблюдали осложнения со стороны нервной системы: в остром периоде в виде отека головного мозга, в стадии ранней реконвалесценции — в виде формирования субдурального выпота, нейросенсорной тугоухости. Прямой зависимости ликворологических показателей от наличия или отсут-

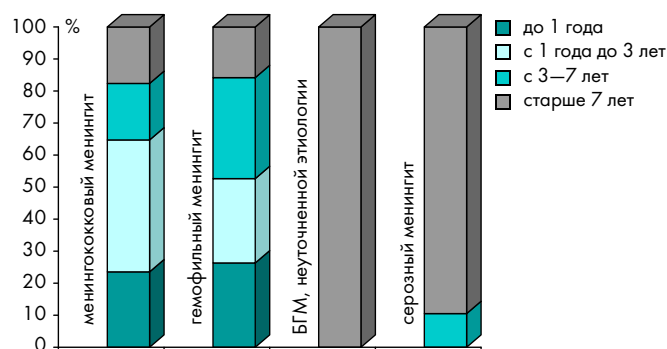


Рисунок 1. Возрастная структура менингитов у детей

Таблица 2. Ликворологические показатели при серозных менингитах

Нозологическая форма	Ликворологические показатели ($M \pm m$)			
	Острый период		Период реконвалесценции	
	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок (г/л)	цитоз ($\times 10^6/\text{л}$)	белок
Энтеровирусный менингит, $n = 18$	299,7 \pm 48,3*	0,49 \pm 0,08*	27,8 \pm 11,5*	0,26 \pm 0,04
Серозный менингит неуточненной этиологии, $n = 13$	373,3 \pm 157,8*	0,59 \pm 0,1*	37,25 \pm 10,9*	0,31 \pm 0,07
Серозный менингит, смешанной этиологии, $n = 4$	518,0 \pm 317,09*	1,13 \pm 0,64*	96,8 \pm 63,48**	0,60 \pm 0,034**
Серозный менингит, боррелиозной этиологии, $n = 5$	171,2 \pm 51,5*	0,34 \pm 0,04*	16,3 \pm 3,4*	0,17 \pm 0,03
ОРВИ с менингеальными явлениями, $n = 22$	0,7 \pm 0,1	0,20 \pm 0,02		

* — достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$), ** — достоверные отличия от энтеровирусных, боррелиозных и менингитов неуточненной этиологии ($p < 0,05$)

вия осложнений при менингококковых менингитах не обнаружено.

При менингите гемофильной этиологии начало заболевания чаще было подострым с госпитализацией в клинику позднее 3 суток от начала заболевания. В 62% случаях дети имели неблагоприятный преморбидный фон. В клинической картине преобладали общеинфекционный и менингеальный синдромы. В периоде ранней реконвалесценции (7—10 сутки после поступления) у половины больных сохранялась менингеальная симптоматика в виде постоянных, умеренно выраженных головных болей (35%), менингеальных симптомов (56%), лихорадка (у 28% детей). В ЦСЖ средние значения плеоцитоза и общего белка в остром периоде были выше, в сравнении с менингитами менингококковой и неуточненной этиологии (табл. 1). У 58% детей с гемофильным менингитом наблюдали осложнения со стороны нервной системы, а у 10,5% — системные (артриты, миокардиты), протекающие с более выраженной лихорадкой и менингеальной симптоматикой по сравнению с неосложненным течением заболевания. При этом в ликворологической картине сохранялись повышенные значения плеоцитоза и белка, а нормализация клеточного состава ЦСЖ имела затяжное течение.

При менингитах неуточненной этиологии пациенты преимущественно поступали на 2—3 сутки, доминировал общеинфекционный и общемозговой синдромы, в то время как менингеальный синдром был неярко выражен. Осложнений в данной группе не выявлено. В ликворе отмечались самые низкие показатели плеоцитоза и белка среди бактериальных гнойных менингитов с практически полной нормализацией к периоду реконвалесценции (табл. 1).

При бактериальных гнойных менингитах разной этиологии отмечены также различия ликворологических показателей в зависимости от возраста. Так, при менинго-

кокковом менингите в остром периоде обнаружен более значительный плеоцитоз ($8004,79 \pm 3190 \times 10^6/\text{л}$) и уровень белка ($1,72 \pm 0,36$ г/л) у детей старше 7 лет по сравнению с детьми другого возраста. При гемофильных менингитах эти показатели были выше в группе детей до 3 лет (цитоз — $10\,670,47 \pm 4596,05 \times 10^6/\text{л}$, общий белок — $1,76 \pm 0,37$ г/л). К периоду ранней реконвалесценции наиболее длительно сохранялись повышенные значения цитоза и общего белка у детей с гемофильным менингитом в возрасте до 3 лет, что часто ассоциировалось с развитием поздних осложнений.

Для серозных менингитов энтеровирусной этиологии было характерно постепенное нарастание общемозговой симптоматики, в связи с чем лишь половина больных поступали в стационар в острый период. В клинической картине у 88,2% детей отмечалась многократная рвота (более 4 раз в сутки), сильная головная боль (в 94,1%), резистентная к действию спазмолитических средств. Менингеальные симптомы присутствовали в 61,5% случаев и сохранялись в среднем $7,8 \pm 1,8$ дней. В отличие от энтеровирусных менингитов, при серозных менингитах неуточненной этиологии менингеальные симптомы сохранялись в среднем $5 \pm 1,5$ дня. Менингиты смешанной и боррелиозной этиологии составили незначительную часть обследованных пациентов (22,5%). У детей этих групп отмечено более длительное сохранение менингеальных и общеинфекционных симптомов, составивших в среднем $11 \pm 1,3$ и $3,8 \pm 1,4$ дня соответственно. При сравнительном анализе ликворологических показателей в остром периоде более высокие цифры плеоцитоза и общего белка выявлены при смешанной этиологии серозных менингитов, наиболее низкие значения — при менингитах боррелиозной этиологии (табл. 2).

К 10—14 дню болезни в клинической картине у 12% больных серозным менингитом сохранялась непостоянная, умеренно выраженная головная боль. У 7% больных

сохранялись менингеальные симптомы, коррелирующие с незначительным плеоцитозом, особенно при смешанной этиологии заболевания (табл. 2). Возрастных различий ликворологических показателей при серозных менингитах не выявлено в связи с тем, что в этой группе большинство детей были старше 7 лет.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о клинико-ликворологических различиях менингитов у детей, обусловленных как этиологией заболевания, так и возрастом детей. Острое начало заболевания отмечалось преимущественно при менингококковом менингите, подострое — при гемофильном менингите, менингите неуточненной этиологии и серозных менингитах, что вероятно, связано с различием патогенных свойств возбудителя. Наиболее высокие показатели цитоза и общего белка в ЦСЖ как в острый период, так и в период реконвалесценции, выявлены у детей раннего возраста при гемофильном менингите. Не исключено, что это связано с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера и несовершенством иммуногенеза в данной возрастной группе. Определение уровня общего белка и

плеоцитоза в ЦСЖ при гнойных и серозных менингитах имеет высокую диагностическую значимость, но не всегда коррелирует с клинической картиной заболевания, что требует разработки новых лабораторных критериев, характеризующих нарушение интратекального гомеостаза при нейроинфекционных заболеваниях у детей.

Литература:

1. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие / Под редакцией В.В. Ивановой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — 928 с.
3. Edmond K. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis / K. Edmond, A. Clark, V.S. Korczak, C. Sanderson, U.K. Griffiths, I. Rudan // *Lancet Infect Dis.* — 2010; 10 (5). — S. 317–328.
4. Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / Н.В. Скрипченко, М.Н. Сорокина. — М.: Медицина, 2004. — 415 с.
5. Алексеева Л.А. Диагностическое значение белков острой фазы в цереброспинальной жидкости детей с нейроинфекционными заболеваниями / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова // *Журнал инфектологии.* — 2010. — Т. 2. — № 2. — С. 28–34.

Проводится подписка на журнал

«Детские инфекции»

Внимание! Открыта подписка в странах СНГ и Балтии.

Подписку можно оформить в почтовых отделениях связи

Индексы полугодовой подписки в каталоге «Роспечать»:

82163 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

Индекс годовой подписки в каталоге «Роспечать»:

20002 — для индивидуальных подписчиков и для организаций.

On-line версия журнала

www.elibrary.ru, www.detinf.ru

Основные направления модернизации образовательного процесса в медицинском ВУЗе

А. А. Шульдяков¹, О. В. Шамшева³, И. Ю. Мельникова², М. Г. Романцов², Е. П. Ляпина¹

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского¹,

ГБОУ ВПО Северо-западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург²,

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва³

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

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

Main Directions of Modernization of Educational Process in Medical University

A. A. Shuldjakov¹, O. V. Shamsheva³, I. Yu. Melnikova², M. G. Romantsov², E. P. Lyapina¹

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov¹,

Northwest Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg²,

Russian National Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow³

The development of the modern education system presupposes training with a high level of independence and the leading role of the student's personality. Vocational education institutions should provide a wide range of educational services that are adequate to demands of the labor market. Methods and forms of education must be variable. Modern educational technology should be used of the as one of the most convenient ways of training.

Keywords: education technology, Bologna process, continuous professional education, the reform of medical education, competence

Контактная информация: Романцов Михаил Григорьевич — д. м. н., канд. пед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗМУ, С-Петербург; +7 (921) 967-69-48, mr812@bk.ru

УДК 378:616

В настоящее время вопросам подготовки медицинских кадров и развития медицинского образования уделяется большое внимание. Это связано с модернизацией здравоохранения субъектов Российской Федерации (РФ), нацеленной на укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, внедрение современных информационных систем в здравоохранение и новых стандартов оказания медицинской помощи, которая составила суть концепции развития системы здравоохранения РФ до 2020 г. и была отражена в соответствующей Программе. Кроме того, подписание РФ Болонской декларации требует преобразования российского рынка образовательных услуг, необходимых для интеграции в европейскую систему образования и расширения доступа к европейскому образованию, в том числе — повышение мобильности студентов и преподавателей, принятие сопоставимых ступеней высшего образования и, признаваемых в странах Европы, приложений к дипломам [1, 2].

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

представления, она нацелена на запоминание материала, а не на развитие навыков решать конкретные клинические задачи [3].

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

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

Непосредственное вовлечение обучающихся в активную учебно-познавательную деятельность в ходе учебного процесса связано с использованием приемов и методов, получивших название активных методов обучения (АМО) — способа активизации учебно-познавательной

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

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

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

Одним из результатов ускорения темпов развития общества, наблюдаемого во всем мире, является появление принципиально новых медицинских технологий, освоение которых потребует от специалиста не столько готовых знаний, сколько желания и способности их добывать и перерабатывать. Это послужило основанием для смены образовательной парадигмы — с образования «на всю жизнь» на образование человека «через всю жизнь». Обучение «в течение всей жизни» реализуется посредством системы непрерывного образования, основными

задачами которого становятся формирование личности обучаемого, постоянное овладение новыми знаниями, умениями, навыками и способами общения [11, 12, 13].

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

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

Определены также принципы развития НМО, которые включают:

- сохранение и развитие лучшего отечественного опыта, в том числе развитие системы последипломного обучения врачей на базе ФУВов и ГИДУВов;
- гармонизацию требований к квалификации медицинских специалистов в РФ с требованиями в развитых странах и использование их передового опыта;
- партнёрство государства и профессиональных медицинских организаций и их ассоциаций в управлении последипломным медицинским образованием;
- комплексное обучение работников не только профессиональным, но и управленческим, экономическим, коммуникативным знаниям и умениям с особым акцентом в образовании на этических принципах взаимоотношения медицинских работников с пациентами;
- обязательный персонализированный учёт и ежегодный контроль знаний и практических умений специалистов;
- использование инновационных образовательных технологий: электронных, дистанционных, телекоммуни-

кационных, симуляционных и современное учебно-методическое сопровождение процесса обучения;

— обязательный контроль качества программ и видов учебной деятельности (мероприятий) на соответствие установленным требованиям;

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

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

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

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

В 1984 году Knowles обозначил 5 отличительных признаков процесса обучения взрослых: по мере взросления людей их обучение приобретает более самостоятельный характер; предыдущий опыт служит ресурсом и стимулом к учебе; готовность и желание учиться появляется, когда необходимо узнать полезное для профессиональной жизни; обучение взрослых чаще всего является проблемно-ориентированным, а не предметным; для взрослых внутренние факторы мотивации сильнее, чем внешнее оценивание, т. е. их обучение становится самонаправленным [16].

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

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

Литература:

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

Клинический случай коинфекции, обусловленной вирусами гепатита В и D у ребенка первого года жизни

Т. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, О. В. МОЛОЧКОВА, Г. В. ЧАПЛЫГИНА, О. Б. КОВАЛЕВ, Л. И. КОНОВАЛОВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва

Представлен случай собственного наблюдения коинфекции вирусами гепатитов В и D у ребенка первого года жизни, родившегося от матери с хроническим гепатитом В и D. Коинфекция В и D была типичной, в легкой форме. Проводилось лечение интерфероном- $\alpha 2b$ — вифероном (ректальные суппозитории) в суточной дозе 1 млн МЕ в течение 6 месяцев. Исходом заболевания было выздоровление с элиминацией возбудителя.

Ключевые слова: гепатит В, гепатит D, коинфекция, дети, интерферонотерапия

Clinical Case of Co-Infection Caused by Hepatitis B and D in a Child of the First Year of Life

T. V. Cherednychenko, O. V. Molochkova, G. V. Chaplygina, O. B. Kovalev, L. I. Konovalova

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow

The article presents a case of own observation of a child in the first year of life with co-infection of hepatitis viruses B and D. The child was born to a mother with chronic hepatitis B and D. The co-infection was typical and mild. The treatment was carried out with interferon- $\alpha 2b$ — viferon (rectal suppositories) in a daily dose of 1 mio IU during 6 months. The outcome of the disease was recovery with elimination of the pathogen.

Keywords: hepatitis B, hepatitis D, co-infection, children, interferonotherapy

Контактная информация: Молочкова Оксана Вадимовна — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней у детей №1 РНИМУ; 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ №9; (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891-0533

В последние двадцать лет серьезной проблемой инфекционной гепатологии по-прежнему являются гепатит В и гепатит С, которые могут проявляться в различных вариантах — от острых форм до хронических с формированием в конечном счете цирроза печени. Вместе с тем сегодня редко встречается опасный гепатит D, что обусловлено повсеместной вакцинацией против гепатита В, от наличия которого зависит возможность реализации гепатита D.

Однако полное исчезновение данному гепатиту не грозит, так как в немалом числе регионов мира сохраняется эпидемическая ситуация по гепатиту D: это бассейн реки Амазонки в Южной Америке, Африка, Южная Италия и республики средней Азии [1, 2].

Как известно, в мире наблюдается интенсивная миграция населения из одних стран в другие, например, жителей республик Средней Азии в Россию, что может способствовать заносу дельта-инфекции в нашу страну.

Приводим клинический случай коинфекции вирусами гепатита В и D у ребенка первого года жизни с благоприятным течением.

Щ-ва Варвара 4 мес. жизни, поступила в стационар 14.12.2012 г. Родилась от матери, приехавшей из Узбекистана. При обследовании в процессе беременности у матери был диагностирован хронический гепатит В (ХГВ); противовирусной терапии по данному заболеванию женщина не получала. Беременность протекала нормально. Роды состоялись в срок. У новорожденной никакой патологии не выявлено. В роддоме привита против гепатита В по схеме (13.08.12 г.). В связи с наличием у матери ХГВ ребенок был обследован на HBsAg 16.08.12 г. — антиген

в крови обнаружен. Ранее развитие девочки было нормальным, отмечалась кратковременная физиологическая желтуха. Находилась на грудном вскармливании до 1,5 мес. жизни. В возрасте около 4 мес. жизни у девочки ухудшился аппетит, появились повторные срыгивания.

В связи с наличием у матери ХГВ и с обнаружением в роддоме у ребенка HBsAg участковый педиатр направил их на консультацию в инфекционную клиническую больницу № 1 (ИКБ № 1). Здесь состояние девочки было расценено как среднетяжелое. Отмечалось увеличение печени из подреберья на 1 см, селезенки на 1 см из-под реберной дуги. В б/х анализе крови АлАТ — 727 Ед/л, АсАТ — 518 ЕД/л, общий билирубин — 9 мкмоль/л. Серология: HBsAg+, HBeAg-, анти-HDV сумм-, анти-HDV IgM-, РНК HDV+. С диагнозом острый гепатит В с дельта агентом ребенок был направлен в гепатологическое отделение ДГКБ № 9.

Одновременно у матери в крови были выявлены ДНК HBV и суммарные анти-HDV; в б/х анализе крови найдено умеренное повышение активности АлАТ и АсАТ.

При поступлении в стационар состояние ребенка средней тяжести. Желтухи нет. Живот умеренно вздут. Перкуторно верхняя граница печени определялась в 5 межреберье. Нижний край печени пальпировался на 2,5 см ниже реберной дуги, левая доля печени находилась на уровне средней трети расстояния от мечевидного отростка до пупка. Селезенка выступала на 1 см из подреберья. Моча была светлая, стул окрашенный. В б/х анализе крови в течение двух последующих недель активность аминотрансфераз сохранялась примерно на одном уровне. На третьей неделе (от 03.01.13 г.) отмечался

отчетливый подъем активности аминотрансфераз: двукратный — АлАТ (до 1473 Ед/л) и почти трехкратный — АсАТ (до 1431 Ед/л) против 727 Ед/л и 518 Ед/л соответственно. Одновременно повысился уровень общего билирубина до 65,2 мкмоль/л с преобладанием конъюгированной фракции, равной 48 мкмоль/л. В это же время отмечалось максимальное увеличение размеров печени, которая стала плотноватой, слабоболезненной и пальпировалась на 4,5 см ниже реберного края. Отмечалась отчетливая иктеричность склер. Состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое.

Вместе с тем в коагулограмме существенных сдвигов не регистрировалось. В клиническом анализе крови: Hb — 130 г/л, эритроциты — 4,5 млн/мкл, лейкоциты — 12—15 тыс/мкл, п. я. — 2%, с. я. — 12%, эозинофилы — 3%, лимфоциты — 77%, СОЭ — 3 мм/час. В клиническом анализе мочи билирубин не обнаружен, уробилиноген выявлялся. Серология от 17.12.12 г.: HBsAg+, анти-HDV+, анти-HDV IgM+, ДНК HBV+, анти-HCV-. УЗИ органов брюшной полости: ткань печени однородная, нормальной эхогенности, сосуды не расширены. Стенки желчного пузыря отечные (утолщены до 5 мм), загиб в сифоне. Поджелудочная железа умеренно увеличена. Почки и селезенка не изменены. Был поставлен диагноз: коинфекция гепатита В и D, типичная, легкой формы. Сопутствующий диагноз: деформация желчного пузыря.

Было назначено лечение: виферон по 500 000 МЕ 2 раза в сутки, урсосан ¼ капсулы 2 раза в сутки, панкреатин ¼ табл. 2 раза в сутки, энтеросгель по 2,5 мл 2 раза в сутки.

Через две недели от момента клинико-биохимического «обострения» отмечался спад проявлений заболевания. Желтухи не было, печень плотноватой консистенции, болезненная, выступала на 2,5 см из подреберья; селезенка пальпировалась на 0,5 см ниже реберного края. Активность АлАТ снизилось до 264 Ед/л, а уровень АсАТ — до 184 Ед/л, билирубин общий уменьшился до 28,4 мкмоль/л, а билирубин конъюгированный — до 20 мкмоль/л. В этот же период в повторном анализе крови наблюдалось умеренное нарастание фракции гамма-глобулинов (с 5,8 до 13%).

В удовлетворительном состоянии девочка была выписана домой 24.01.13 г. с рекомендацией продолжить лечение вифероном по 1 млн МЕ в сутки 3 раза в неделю до 6 месяцев, а так же урсосаном по 1/3 капс. на ночь в течение 2 месяцев.

Для катанестического обследования ребенок поступил повторно в стационар через 6 месяцев (июнь 2013 года) после первой госпитализации. Состояние ребенка удовлетворительное. Развивается по возрасту, склеры и кожные покровы без иктеричности. Печень безболезненная и пальпируется на 2 см ниже реберной дуги. В б/х анализе крови АлАТ — 25 Ед/л, АсАТ — 34 ЕД/л, общий билирубин — 3,2 мкмоль/л. Серология: HBsAg-, HBeAg-, анти-HBe-, анти HBs+, анти-HBcог сумм+, ДНК HBV-, анти-HDV сумм-, РНК HDV-. УЗИ: контуры печени ровные, эхогенность не изменена, сосудистый рисунок и

паренхима не изменены. Размеры печени увеличены: переднее-задний размер правой доли 81 мм, левая доля — 35 мм. Стенки желчного пузыря — 1 мм, лабильный перегиб в теле. Селезенка не изменена. У матери — ХГВ без дельта-агента умеренной активности.

С учетом последних клинико-биохимических и серологических данных ребенку был поставлен окончательный диагноз: коинфекция вирусами гепатита В и D легкой формы, острое течение, выздоровление.

Таким образом, в данном случае точно документировано перинатальное инфицирование ребенка вирусами гепатита В и D от матери с хроническим гепатитом В и D. Введенная в роддоме первая и единственная доза вакцины против гепатита В не смогла предотвратить репликации вируса гепатита В у ребенка. Развитие болезни имело два этапа. Поначалу гепатит проявился как безжелтушный вариант, а на третьей неделе от начала заболевания возникло как бы «обострение» в виде усиления цитолиза, а именно возросшей гиперферментемии и появления повышенного (в 3 раза) уровня общего билирубина, преимущественного конъюгированной фракции на фоне еще большего увеличения размеров печени. Это обострение было проявлением начавшейся активной репликации дельта-агента, внесшего свой «вклад» в поражение печени.

Как уже доказано многими исследованиями, вторая клинико-биохимическая волна за счет активности вируса гепатита D характерна для течения коинфекции вирусами гепатита В и D [3].

Что касается исхода коинфекции гепатита В и D, то они могут быть различными — от фульминантного процесса до формирования хронического гепатита [2, 4, 5]. Но чаще можно наблюдать благоприятный исход при данном заболевании.

Следует принять во внимание, что пациентке практически с первых дней заболевания был назначен интерферон-альфа 2b в виде виферона в суппозиториях в суточной дозе, равной 1 млн МЕ, который она получала в течение 6 мес. Можно полагать, что виферонотерапия способствовала подавлению вирусов-возбудителей коинфекции и оказала положительное влияние на формирование адекватного иммунного ответа, что и привело к элиминации вирусов гепатита В и D и выздоровлению.

Литература:

1. Wedemyer H., Heidrich B., Manns M.P. Hepatitis D virus infection — not vanishing disease in Europe // *Hepatology*. — 2007. — V. 45. — P. 1331—1332.
2. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 640 с.
3. Шерлок Ш. Дули. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЭОТАР-медиа, 1999. — 415 с.
4. Степанов А.Н. Дельта вирусная инфекция у детей: Автореф. дисс. ... к. м. н. — М., 1992. — 24 с.
5. Нисевич Н.И., Гусева Н.А., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. Хронически гепатиты В и Дельта: течение и отдаленные исходы // *Детские инфекции*. — 2002. — № 1. — С. 14—17.

Об авторских правах

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

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

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

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

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

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

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

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

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на

«Порядок рецензирования рукописей, утвержденный редакцией»

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

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

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

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

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

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ»

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

Уважаемые коллеги! Убедительная просьба придерживаться правил оформления статей!
Более подробно правила для авторов изложены на сайте www.detinf.ru
Статьи направлять по электронной почте, E-mail: ci-journal@mail.ru, ch-infection@mail.ru

Государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ

Уважаемые коллеги!

Педиатрический факультет ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ,
Департамент здравоохранения города Москвы и Министерство здравоохранения Московской
области приглашают Вас принять участие в VII Всероссийской научно-практической конференции

«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

26—27 мая 2014 года,
посвященной 50-летию Кафедры детских инфекционных болезней РМАПО
Место проведения — Дом Учёных (Москва, ул. Пречистенка, дом 16).

Председатели: Мазанкова Л. Н., Коровина Н. А.

Оргкомитет Конференции: Алиева Э. И., Блохин Б. М., Горбунов С. Г., Дегтярева Е. А.,
Османов И. М., Продеус А. П., Свиринов П. В., Соколов Ю. Ю.,
Солдатова Н. Г., Феклисова Л. В., Харламова Ф. С.,
Чеботарева Т. А., Чебуркин А. А., Школьникова М. А.

В рамках Конференции Вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, ревматологии, отоларингологии, онкологии, инфекционной патологии. Акцент в Программе конференции сделан на клинический разбор «трудных» больных, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

Приём заявок на участие в Конференции до 1 апреля 2014 года.

По материалам Конференции планируется издание сборника аннотированных докладов. Приём статей (не более 5 страниц) для публикации до 15 апреля 2014 года.

На Выставке будут представлены лекарственные препараты, приборы и материалы для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза.

Конференция проводится с целью ознакомления врачей разной специальности с ролью инфекций в формировании различных нозологических форм заболеваний у детей и интеграции этих знаний в неинфекционную патологию.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник, ЛПУ.

Контактные данные Организационного комитета
Кафедра детских инфекций РМАПО
Проф. Мазанкова Людмила Николаевна
Тел./факс: + 7(495) 949-17-22
e-mail: infsomat@yandex.ru

Технический организатор конференции
Unistaff Corporate Communications
Светлана Панченко
тел.: +7 (495) 981-06-00
+7 (903) 7216878
e-mail: sp@unistaff-cc.ru
www.unistaff-cc.ru