Детские инфекции

ISSN 2072-8107
2014 • Том 13 • № 2

Научно-практический журнал Ассоциации педиатров-инфекционистов
Издается с декабря 2002 года
Выходит ежеквартально

Учредитель — Ассоциация педиатров-инфекционистов

Главный редактор — В. Ф. Учайкин — академик РАМН, д.м.н., профессор

Заместитель главного редактора — Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор

Научные редакторы — А. А. Новокшонов— к.м.н., профессор
Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор
Т. В. Чередниченко — д.м.н., профессор

Ответственный редактор — О. В. Молочкова — к.м.н., доцент

Редколлегия

В. А. Анохин — д.м.н., профессор, В. Ф. Баликин — д.м.н., профессор, С. М. Безроднова — д.м.н., профессор, Ю. Б. Белан — д.м.н., профессор, Б. М. Блохин — д.м.н., профессор, А. Г. Боковой — д.м.н., профессор, М. В. Голубева — д.м.н., профессор, А. В. Гордеец — 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. Новокшонов — к.м.н., профессор, Д. Ю. Овсянников — д.м.н., В. А. Петров — д.м.н., профессор, Н. В. Полунина — академик РАМН, д.м.н., профессор, М. С. Савенкова — д.м.н., профессор, Г. А. Самсыгина — академик РАЕН, д.м.н., профессор, Э. Н. Симованьян — д.м.н., профессор, Н. В. Скрипченко — д.м.н., профессор, В. Н. Тимченко — д.м.н., профессор, В. Ф. Учайкин — академик РАМН, д.м.н., профессор, Г. Ф. Учайкин — д.м.н., профессор, Л. В. Феклисова — д.м.н., профессор, Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор, Г. А. Харченко — д.м.н., профессор, Т. В. Чередниченко — д.м.н., профессор, С. Г. Чешик — д.м.н., профессор, О. В. Шамшева — д.м.н., профессор

Директор по рекламе — О. В. Шамшева, тел.: (499) 236-01-55

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

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

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

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

Подписано в печать 03.06.2014.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© Ассоциация педиатров-инфекционистов

Содержание

Оригинальные статьи

Г. П. Мартынова, Н. В. Коган, И. А. Соловьева. Нарушения метаболической активности кишечной микрофлоры и местного иммунитета при ротавирусной инфекции 5

Е. А. Лейбман, Л. И. Николаева, Г. В. Сапронов, И. В. Шестакова, Е. И. Самохвалов, О. Б. Ковалев, А. Г. Писарев, Л. И. Коновалова, А. Е. Гришечкин, В. Ф. Учайкин. Значение количественного определения core-антигена в сыворотке крови у детей с гепатитом С 8

Т. В. Кожанова, Л. Ю. Ильченко, В. В. Клушкина, М. А. Лопатухина, Е. П. Амон, А. А. Сарыглар, О. В. Исаева, К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов. Частота выявления серологических маркеров вирусных гепатитов В и D среди условно здорового населения республики Тыва 13

Т. О. Даминов, Л. Н. Туйчиев, Г. К. Худайкулова, Ф. Ш. Маматмусаева, Л. Ю. Аладова, Г. Н. Собирова. Нарушение моторной функции билиарной системы у реконвалесцентов вирусных гепатитов А и В и методы ее коррекции 16

В. П. Молочный, О. Н. Солодовникова, Н. Г. Плехова, Г. Г. Обухова. Нитроксидобразующая функция нейтрофилов в крови и ликворе у больных гнойными и серозными менингитами 19

Обзор литературы

Е. В. Бойцова, Д. Ю. Овсянников. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей 24

Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, А. В. Волкова. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции 28

Вакцинопрофилактика

С. Н. Шугаева, А. Г. Петрова. Опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей с перинатальным контактом по ВИЧ 34

Вопросы терапии

Е. Р. Мескина, Н. М. Бочкарева. Обоснование выбора оптимальной пробиотической терапии острых кишечных инфекций у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта 37

В помощь практическому врачу

О. В. Шамшева, И. В. Полеско. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями 43

Л. В. Вашура, М. С. Савенкова, Н. Н. Заваденко, И. Е. Колтунов, Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина, М. Ю. Калугина, А. В. Буллих. Судорожный синдром у детей: роль герпесвирусных инфекций 48

Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, М. А. Кабулова, И. В. Косторная. Врожденный токсоплазмоз: клиническое течение и резидуальные исходы 52

О. Г. Кимирилова, А. А. Кимирилов, Г. А. Харченко. Арбовирусные менингиты у детей 57

Вопросы диагностики

О. М. Ибрагимова, Л. А. Алексеева, И. В. Бабаченко, Т. В. Бессонова. Клинико-лабораторная оценка синдрома интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях у детей 61

Д. Н. Столярова. Междисциплинарная программа по выявлению факторов риска развития наиболее распространенных инфекционных заболеваний у населения России посредством проведения скрининговых лабораторных исследований 64

Случай из практики

А. М. Гусниев, Н. С. Карнаева, С. Г. Агаева. Редкий случай бруцеллезного менингоэнцефалита 69

CHILDREN INFECTIONS

ISSN 2072-8107

2014 • Vol. 13 • № 2

«Scientific and Practical Journal of Pediatricians Infectionists Association»

Published since december 2002

The journal is published quarterly

Founder	Association of Pediatricians infectionists
Head editor	V. F. Uchaikin — Academician of RAMS, DMS, Professor
Deputy head editor	F. S. Harlamova — DMS, Professor
Scientific editors	A. A. Novokshonov — CMS, Professor F. S. Harlamova — DMS, Professor T. V. Cherednychenko — DMS, Professor
Managing editor	O. V. Molochkova — CMS, Associate Professor

Editorial board

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

Advertising director	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 03.06.2014.

Circulation 5000 copies

© Association of pediatricians infectionists

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

G. P. Martynova, N. V. Kogan, I. A. Solovyeva. Disturbance of Metabolic Activity of Intestinal Microflora and Local Immunity of Rotavirus Infection 5

E. A. Leybman, L. I. Nikolaeva, G. V. Sapronov, E. I. Shestakova, E. I. Samokhvalov, O. B. Kovalev, A. G. Pisarev, L. I. Konovalova, A. E. Grishechkin, V. F. Uchaikin. The Significance of Quantities Detection of Core Antigen in Blood Serum of Children with Hepatitis C. 8

T. V. Kozhanova, L.Yu. Ilchenko, V. V. Klushkina, M. A. Lopatukhina, E. P. Amon, A. A. Saryglar, O. V. Isaeva, K. K. Kyuregyan, M. I. Michailov. Prevalence of Markers of Viral Hepatitis B and D from Healthy Population in Republic Tyva 13

T. O. Daminov, L. N. Tuychiev, G. K. Khudaykulova, F. Sh. Mamatmusaeva, L. Y. Aladova, G. N. Sobirova. Motility Disfunction of the Biliary System in Convalescents of Viral Hepatitis A and B, Methods of Correction 16

V. P. Molochniy, O. N. Solodovnikova, N. G. Plechova, G. G. Obuchova. Nitric Oxide Activity of Neutrophil in Blood and Cerebrospinal fluid of the Children with Bacterial and Viral Meningitis 19

REVIEW OF THE LITERATURE

E. V. Boitsova, D. Y. Ovsyannikov. Postinfectious Obliterans Bronchiolitis in Children 24

L. U. Barycheva, M. V. Golubeva, A. V. Volkova. Factors and Mechanisms of Immunosupression in Epstein-Barr Virus Infection . 28

VACCINATION

S. N. Shugaeva, A. G. Petrova. Practice of Early Reduced-Antigenic-Load BCG-M Vaccination of HIV-Exposed Infants. 34

PROBLEMS OF THERAPY

E. R. Meskina, N. M. Bochkareva. Justification of the Choice of Optimal Probiotic Therapy of Acute Intestinal Infections in Children with Functional and Chronic Disorders of Gastrointestinal Tract 37

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

O. V. Shamsheva, I. V. Polesko. Interferon Treatment of Infants with Intrauterine Infections 43

L. V. Vashura, M. S. Savenkova, N. N. Zavadenko, I. E. Koltunov, N. V. Carazhas, T. N. Rybalkina , M. Yu. Kalugina, A. V. Bullih. Convulsive Disorder in Children: the Role of Herpes Virus Infections 48

L. Yu. Barycheva, M. V. Golubeva, M. A. Kabulova, I. V. Kostornaya. Congenital Toxoplasmosis: Clinical Course and Residual Outcomes 52

O. G. Kimirilova, A. A. Kimirilov, G. A. Kharchenko. Arboviral Meningitis in Children 57

PROBLEMS OF DIAGNOSIS

O. M. Ibragimova, L. A. Alekseyeva, I. V. Babachenko, T. V. Bessonova. Clinical ahd Laboratory Evaluation of Intoxication Syndrome in Children with Acute Respiratory Viral Infections. 61

D. N. Stolyarova. Interdisciplinary program to identify risk factors for the most common infectious diseases in the population of Russia through screening laboratory tests 64

CASE FROM PRACTICAL

A. M. Gusniev, N. S. Karnaeva, S. G. Agaeva. The One Uncommon Case of Brucellosis Meningoencephalitis 69

Нарушения метаболической активности кишечной микрофлоры и местного иммунитета при ротавирусной инфекции

Г. П. Мартынова, Н. В. Коган, И. А. Соловьева

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно–Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

Исследована метаболическая активность микрофлоры кишечника и содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в копрофильтрате у больных ротавирусной инфекцией (РИ) в зависимости от характера течения заболевания. Установлено, что длительно сохраняющееся в течение болезни угнетение метаболических процессов микробиоценоза и недостаточность местного иммунитета определяют негладкий характер течения РИ.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, летучие жирные кислоты, биохимический анализ кала, местный иммунитет, микрофлора

Disturbance of Metabolic Activity of Intestinal Microflora and Local Immunity of Rotavirus Infection

G. P. Martynova, N. V. Kogan, I. A. Solovyeva

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk

The paper describes the research on metabolic activity of intestinal microflora and secretory immunoglobulin A (sIgA) content in coprofiltrate of rotavirus infection patients depending on disease course. It is established that a long-lasting clinical oppression of metabolic processes of microbiocenosis and local immunity deficiency define a rough course of rotavirus infection.

Keywords: rotavirus infection, volatile fatty acids, biochemical feces analysis, local immunity, microflora

Контактная информация: Мартынова Галина Петровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1, тел. 8 (391) 224-33-05; e-mail: doc-martynova@yandex.ru (Martynova Galina Petrovna — Doctor of Medicine, Professor, the Head of Childhood Infectious Diseases Department with the course of post-qualifying education of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk)

УДК 616.34:615.37

В последнее десятилетие во всем мире и практически во всех регионах России происходит неуклонный рост заболеваемости ротавирусной инфекцией (РИ). При этом наиболее восприимчиво к инфекции детское население, особо уязвимой группой являются дети 6—12 мес., находящиеся на искусственном вскармливании. У детей раннего возраста инфекция часто протекает тяжело, с развитием эксикоза, в периоде реконвалесценции появляются симптомы нарушенного всасывания, формируется длительное вирусоносительство. Проведены исследования, доказывающие взаимосвязь хронической гастроэнтерологической патологии с хронической персистенцией ротавируса [1, 2].

Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на течение кишечных инфекций, является состояние микробиоценоза кишечника, вместе с тем, известна высокая частота развития дисбактериоза в острый период РИ у детей [1—3]. Дисбаланс со стороны нормальной микрофлоры способствует нарушению местного иммунитета, центральным звеном которого является секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [4, 5]. Очевидно, что быстрота купирования клинических симптомов напрямую зависит от скорости элиминации возбудителя, которая определяется эффективностью механизмов иммунной защиты [5]. В свою очередь изменение содержания sIgA на разных стадиях болезни позволяет оценить состояние местного иммунитета при РИ, а также контролировать динамику лечения [6].

Одним из перспективных направлений изучения микроэкологии кишечника в норме и при патологии является метод газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ), основанный на определении метаболической активности микрофлоры по уровню и спектру летучих жирных кислот (ЛЖК), которые представляют собой конечные продукты ферментации сахаролитической анаэробной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, фузо-, эубактерий) [7]. Различные отклонения от нормы уровня и спектров ЛЖК могут служить биохимическими маркерами структурных и функциональных нарушений кишечной микрофлоры у больных детей [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния метаболической активности кишечной микрофлоры и местного иммунитета у детей 0—1 года в зависимости от характера течения ротавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 0 до 1 года со среднетяжелой формой РИ,

Таблица 1. Показатели метаболической активности микрофлоры кишечника в зависимости от характера течения РИ (Me, C_{25}—C_{75})

ЛЖК, мг/г	Здоровые	Характер течения			
		Гладкое n = 38		Негладкое n = 22	
		До лечения	В динамике	До лечения	В динамике
Общий уровень ЛЖК	4,710 [4,29 — 4,87]	1,720 [1,21 : 3,59]	6,782 [5,97 : 8,86]	2,205 [1,18 : 2,69]	3,847 [3,27 : 4,58] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Анаэробный индекс	0,353 [0,31 — 0,37]	0,252 [0,15 : 0,45]	0,257 [0,17 : 0,64]	0,293 [0,19 : 0,46]	0,277 [0,11 : 0,50]
Индекс изо-кислот	0,297 [0,28 — 0,32]	0,67 [0,43 : 0,75]	0,236 [0,14 : 0,51]	0,656 [0,39 : 0,77]	0,632 [0,24 : 0,71] $p_{1,2} < 0,05$
Уксусная (С2)	3,244 [3,09—3,46]	1,420 [0,97 : 2,59]	5,210 [4,40 : 6,08]	1,543 [0,82 : 2,07]	3,120 [2,67 : 3,59] $p_{1,2} < 0,05$
Пропионовая (С3)	0,640 [0,59—0,66]	0,093 [0,05 : 0,38]	0,669 [0,42 : 1,12]	0,144 [0,06 : 0,28]	0,332 [0,11 : 0,67] $p_1 < 0,05$ $p2 < 0,01$
Масляная (С4)	0,408 [0,27—0,43]	0,070 [0,05 : 0,14]	0,526 [0,33 : 0,91]	0,072 [0,04 : 0,13]	0,167 [0,06 : 0,28] $p_{1,2} < 0,001$
Изо-масляная (iС4)	0,048 [0,04—0,05]	0,022 [0,01 : 0,04]	0,069 [0,04 : 0,10]	0,020 [0,01 : 0,03]	0,035 [0,01 : 0,06] $p_1 < 0,05$ $p2 < 0,01$
Валериановая (С5)	0,047 [0,04—0,05]	0,033 [0,02 : 0,06]	0,070 [0,02 : 0,10]	0,030 [0,02 : 0,05]	0,029 [0,02 : 0,07] $p_2 < 0,05$
Изо-валериановая (iС5)	0,098 [0,06—0,11]	0,043 [0,03 : 0,06]	0,106 [0,06 : 0,16]	0,040 [0,03 : 0,07]	0,035 [0,02 : 0,10] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Капроновая Изокапроновая (С6, iС6)	0	0	0	0	0

p_1 — различия относительно показателей здоровых; p_2 — различия относительно показателей больных с гладким характером течения РИ

госпитализированных в специализированное отделение Абаканской инфекционной больницы (Республика Хакасия). Этиологический диагноз устанавливался на основании характерных для заболевания клинико-эпидемиологических данных и обязательного обнаружения антигена ротавируса в копрофильтрате методом ИФА. Помимо традиционного комплексного лабораторного обследования у всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике заболевания (на 7-ые сутки) определяли количественное содержание sIgA в копрофильтрате методом твердофазного иммуноферментного анализа. Состояние микробиоценоза кишечника оценивали по уровню и спектрам летучих жирных кислот методом ГЖХ (на базе НИФ «Ультросан» ГУМНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского г. Москва). В качестве контроля обследовано 20 здоровых детей аналогичного возраста и пола.

Результаты и их обсуждение

Клиническими проявлениями РИ у наблюдаемых больных являлась триада симптомов: рвота, водянистая диарея, температура, так называемый DFV-синдром (diarrhea, febrile, vomit). У всех 100% больных заболевание протекало остро, однако в 33,8% (22 чел.) случаев имело место его негладкое течение, характеризующееся нарушением процессов переваривания и всасывания, и проявляющееся длительно сохраняющимся диарейным синдромом, стойкой анорексией, отсутствием прибавки в массе, изменениями в копрограмме, продолжающимся вирусовыделением.

Оценка биохимической активности представителей микробиоценоза в остром периоде заболевания у наблюдаемых больных свидетельствовала об угнетении метаболической активности нормальной микрофлоры, что выражалось снижением уровня как отдельных ЛЖК, так и их суммарного количества (табл. 1). Снижение уровней монокарбоновых кислот С2—С5 позволяет предположить понижение интенсивности анаэробного метаболизма моносахаридов за счет структурных и функциональных нарушений микробиоценоза и моторно-эвакуаторных расстройств кишечника.

Вместе с тем, при обследовании в динамике заболевания (7 день) у больных с гладким течением РИ обнаружено статистически достоверное повышение уровня ЛЖК, что отражает процесс восстановления окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды, способствует повышению активности и численности

Таблица 2. Содержание sIgA в кале в зависимости от характера течения РИ (Me, C25—C75)

Показатели	Здоровые	Характер течения			
		Гладкое $n = 38$		Негладкое $n = 22$	
		До лечения	В динамике	До лечения	В динамике
sIgA, мг/л	261,0 [243—375]	89,12 [60,9 : 147]	303,45 [283 : 374]	95,65 [63,2 : 128]	209,22 [189 : 241] $p_{1,2} < 0,001$

p_1 — различия относительно показателей здоровых; p_2 — различия относительно показателей больных с гладким характером течения РИ

облигатных микроорганизмов, приводит к нормализации баланса аэробных и анаэробных популяций микробиоценоза (табл. 1). В то же время у больных с негладким течением РИ при обследовании на 7 день болезни показатели ЛЖК сохранялись на низком уровне, по сравнению с детьми, имеющими клинико-лабораторное выздоровление в эти сроки, что в свою очередь указывает на сохраняющийся структурный и функциональный дисбаланс микрофлоры кишечника. Как известно, уксусная кислота (С2) участвует, главным образом, в липогенезе, регуляции местного иммунитета и уровня pH, моторной и секреторной активности кишечника. У больных с негладким характером течения РИ концентрация С2 оставалась сниженной, не достигая ни у одного ребенка нижней границы нормы. Это свидетельствует об угнетении продуцентов данного метаболита (большинство анаэробных популяций, *E. coli)* нарушении липидного обмена и повышении утилизации ее в качестве источника энергии. Масляная кислота (С4) является энергосубстратом для эпителиоцитов толстой кишки, и ее показатели характеризуют состояние слизистой. Помимо этого, бутират является важным фактором регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия кишечника. Уровень С4 у этой группы больных также сохранялся на достоверно более низких цифрах, как относительно контрольного диапазона, так и больных с гладким течением РИ ($p < 0,001$). Пропионовая кислота (С3) регулирует микроциркуляцию в слизистой оболочке и поддерживает в ней трофические процессы, участвует в глюконеогенезе и синтезе биогенных аминов, блокируя адгезию патогенов. Показатели концентрации С3, продуцентами которой являются *Veilonella, propionobacterium, Bacteroides, Fusobacterium* у большинства детей регистрировались на более низком уровне по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$) и больными с гладким характером течения РИ ($p < 0,01$), что говорит об угнетении ее основных продуцентов и дефиците соответствующих субстратов (сахаров, крахмала, пектинов).

Кроме того, необходимо отметить, что у больных с длительно сохраняющимся диарейным синдромом отмечались выраженные изменения со стороны изо-кислот (изо-масляной iC4, изо-валериановой iC5). Изо-формы ЛЖК, как конечные продукты микробной ферментации, характеризуют протеолитическую активность микрофлоры. Наблюдаемое отклонение от физиологической нормы данных метаболитов свидетельствует о сохраняющейся ферментативной недостаточности верхних отделов ЖКТ и низкой протеолитической активности анаэробов. В результате, общий уровень ЛЖК к 7 дню болезни был достоверно ниже как относительно показателей контрольной группы ($p < 0,01$), так и больных с гладким течением болезни ($p < 0,001$) (табл. 1).

Адекватно изменениям метаболической активности микрофлоры у всех больных РИ уже в начальном периоде заболевания выявлялось значительное снижение содержания sIgA в копрофильтрате (табл. 2). Однако, несмотря на исходно низкие показатели sIgA, у больных с гладким течением РИ на фоне лечения происходила активизация процессов иммунной защиты, сопровождающаяся повышением уровня sIgA в кале до уровня здоровых детей, что в свою очередь обеспечивало благоприятный исход заболевания и полную санацию от возбудителя. У больных с негладким характером течения при обследовании в динамике сохранялся низкий уровень sIgA в фильтрате фекалий, статистически достоверный как относительно контрольного диапазона, так и параметров концентрации sIgA у больных с гладким течением РИ ($p < 0,001$). При этом затягивалась элиминация возбудителя.

Проведение корреляционного анализа позволило выявить наличие тесных коррелятивных связей между показателями ЛЖК и sIgA. В острый период РИ у больных обнаружены взаимосвязи концентрации sIgA в копрофильтрате с общим уровнем ЛЖК ($r = 0,95$ $p < 0,001$), показателями концентрации уксусной С2 ($r = 0,94$ $p < 0,001$), пропионовой С3 ($r = 0,51$ $p < 0,001$) и масляной С4 ($r = 0,33$ $p < 0,01$) кислот. При сравнительном анализе показателей до и после лечения выявлена положительная взаимосвязь sIgA в кале в динамике заболевания с исходным уровнем С2 ($r = 0,29$ $p < 0,05$). Данная взаимосвязь объясняется тем, что основными продуцентами уксусной кислоты являются анаэробы индигенной микрофлоры — бифидо- и лактобактерии, а из аэробов — нормальная кишечная палочка. Снижение концентрации С2 свидетельствует о недостатке, либо изменении свойств именно этой группы микроорганизмов. Принимая во внимание стимулирующее действие данных микроорганизмов на продукцию sIgA [4, 5, 9], снижение в первую очередь

именно С2 влечет за собой недостаточность местного звена иммунитета.

Таким образом, полученные нами данные позволили установить, что длительно сохраняющееся в течение болезни угнетение метаболических процессов, свидетельствующее о микробиологическом дисбалансе с дефицитом анаэробов, и снижением их ферментативной активности, а также недостаточность выработки sIgA определяют негладкий характер течения РИ у детей. Изменения метаболической активности кишечной микрофлоры и состояние местного иммунитета взаимосвязаны и взаимообусловлены, имеют достоверные отличия при различных вариантах РИ, что может найти применение в прогнозировании характера течения заболевания и дифференцированном подходе к назначению этиопатогенетической терапии.

Литература:

1. Клиника, эпидемиология и профилактика ротавирусной инфекции: Метод. рекомендации / Под ред. академика РАМН профессора Ю.В. Лобзина. — СПб. : НИИДИ, 2013. — 48 с.
2. Diarrhea with Rotavirus in Children / C. Singer, P. Stancu, S. Cosoveanu et al. // Current Health Sciences J. — 2010. — № 36. — P. 5698—5700.
3. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина, О.А. Кондракова, А.М. Затевалов // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 11—15.
4. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: метод. пособие / Корниенко Е.А. — М., 2006. — 48 с.
5. Мазанкова Л.Н. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / Л.Н. Мазанкова, А.А. Новокшонов, И.Д. Майкова // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 9—12.
6. Горелов А.В. Ротавирусная инфекция у детей / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 72—78.
7. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей (метод газо-жидкостной хроматографии): пособие для врачей / О.А. Кондракова, А.М. Затевалов, Л.Н. Мазанкова. — М., 2005. — 55 с.
8. Диетическая коррекция метаболических нарушений микрофлоры кишечника при вирусных диареях у детей раннего возраста / Л.Н. Мазанкова, Л.В. Бегиашвили, Н.О. Ильина, О.А. Кондракова и др. // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 26—32.
9. Мартынова Г.П. Изменение метаболической активности микрофлоры кишечника при ротавирусной инфекции у детей / Г.П. Мартынова, Н.В. Коган // Сиб. Медицинское обозрение. — 2008. — № 5. — С. 84—88.
10. Klinika, epidemiologiya i profilaktika rotavirusnoy infektsii : Metodicheskiye rekomendatsii / Pod. red. akademika RAMN professora Y. Lobzina. — SPb. : NIIDI, 2013. — 48 s.(In Russ.)
11. Diarrhea with Rotavirus in Children / C. Singer, P. Stancu, S. Cosoveanu et al. // Current Health Sciences J. — 2010. — № 36. — P. 5698—5700.
12. Otsenka sostoyaniya kishechnoy mikroflory pri ostrykh kishechnykh infectsiyakh u detey mladshego vozrasta / L.N. Mazankova, N.O. Ilyina, O.A. Kondrakova, A.M. Zatevalov // Detskiye infektsii. — 2005. — T. 4, № 3. — S. 11—15.(In Russ.)
12. Aktualnyye voprosy korrektsii kishechnoy mikroflory u detei: metod. posobiye / Kornienko E.A. — M., 2006. — 48 s.(In Russ.)
13. Mazankova L.N. Mikrobiotsenoz kishechnika i immunitet / L.N. Mazankova, A.A. Novokshonov, I.D. Maykova // Detskiye infektsii. — 2007. — T. 6, № 1. — S. 9—12.(In Russ.)
14. Gorelov A.V. Rotavirusnaya infektsiya u detei / A.V. Gorelov, D.V. Usenko // Voprosy sovremennoy pediatrii. — 2008. — T. 7, № 6. — S. 72—78.(In Russ.)
15. Opredeleniye metabolicheskoy aktivnosty anaerobnoy mikroflory po soderzhaniyu letuchikh zhirnykh kislot v kale i slune dlya kharakteristiki disbioticheskikh sostoyaniy kishechnika i rotovoy polosty u detei (metod gazo-zhidkostnoy khromatografii): posobiye dlya vrachei / O.A. Kondrakova, A.M. Zatevalov, L.N. Mazankova. — M., 2005. — 55 s.(In Russ.)
16. Diyeticheskaya korrektsiya metabolicheskikh narusheniy mikroflory kishechnika pri virusnykh diareyakh u detei rannego vozrasta / L.N. Mazankova, L.V. Begiashvili, N.O. Ilyina, O.A. Kondrakova i dr. // Detskiye infektsii. — 2008. — T. 7, № 1. — S. 26—32. (In Russ.)
17. Martynova G.P. Izmeneniye metabolicheskoy aktivnosty mikroflory kishechnika pri rotavirusnoy infektsii u detei / G.P. Martynova, N.V. Kogan // Sib. Meditsinskoye obozreniye. — 2008. — № 5. — S. 84—88.(In Russ.)

Значение количественного определения core-антигена в сыворотке крови у детей с гепатитом С

Е. А. Лейбман [1,2], Л. И. Николаева [2], Г. В. Сапронов [4], И. В. Шестакова [3], Е. И. Самохвалов [2], О. Б. Ковалев [1], А. Г. Писарев [1], Л. И. Коновалова [3], А. Е. Гришечкин [2], В. Ф. Учайкин [1]

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, Москва [1]
ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» МЗ России, Москва [2]
ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва [3]
ГБОУ ДПО РМАПО МЗ России, Москва [4]

Впервые исследовано клинико-патогенетическое значение определения HCV core-антигена (HCV core-Ag) в сыворотке крови больных гепатитом С детей. Установлена прямая корреляция между концентрацией HCV core-Ag и вирусной нагрузкой (ВН) ($r = 0,91$). У детей с высоким содержанием core-Ag (выше 2500 фмоль/л) получены косвенные данные в пользу иммуносупрессивного действия HCV core-Ag, а также более частое возникновение фиброза печени ($p < 0,05$). В этой группе обнаружено преобладание HCV субтипа 3а ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хронический гепатит С, дети, HCV core-Ag, вирусная нагрузка, генотип вируса

The Significance of Quantities Detection of Core Antigen in Blood Serum of Children with Hepatitis C

E. A. Leybman[1,2], L. I. Nikolaeva[2], G. V. Sapronov[4], E. I. Shestakova[3], E. I. Samokhvalov[2], O. B. Kovalev[1], A. G. Pisarev[1], L. I. Konovalova[3], A. E. Grishechkin[2], V. F. Uchaikin[1]

Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia[1]
Research Institute of Virology named after D. I. Ivanovsky, Moscow, Russia[2]
G. N. Speransky Children"s Hospital № 9 Moscow, Russia[3]
Russian Medical Academy of Post-Degree Education Moscow, Russia[4]

The clinical and pathogenetic significance of determining HCV core-antigen (HCV core-Ag) in serum of children with hepatitis C was investigated firstly. A direct correlation between the concentration of HCV core-Ag and viral load (VL) was revealed ($r = 0,91$). Children with high core-Ag (above 2500 fmol/L) showed indirect evidence for the immunosuppressive action of HCV core-Ag and occurrence of liver fibrosis more frequent ($p < 0,05$). In this grou*P* of children the prevalence of HCV subtype 3a was revealed ($p < 0,05$).

Keywords: chronic hepatitis C, children, HCV core-Ag, viral load, genotype

Контактная информация: Лейбман Елена Александровна — аспирант кафедры инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России, Москва; 8-967-018-88-22; Dr.Leybman@gmail.com

УДК 616.36-022:578.891

На фоне снижения заболеваемости острым гепатитом С остаются стабильно высокими значения первично выявленного хронического гепатита С (ХГС), в том числе у детей [1]. Отмечается отчетливое снижение трансфузионного механизма передачи, для детей остается значимым вертикальный путь инфицирования.

Необходимость определения РНК HCV и ее количественная оценка возникает почти всегда, когда речь заходит о гепатите С. Это касается как пациентов с подозрением на гепатит С, так и больных с установленным диагнозом ХГС. Инфицированные HCV пациенты нуждаются в оценке активности инфекционного процесса, выраженности фиброза, необходимости назначения терапии, выбора ее длительности и контроля эффективности. Обследование на РНК HCV проводится как при подозрении на гепатит С из-за возможного отсутствия антител в период «серонегативного окна», так и в случае иммунодефицитного состояния больного и наличия материнских антител у ребенка до 1,5 лет. Кроме высокой стоимости оборудования и комплектов реагентов для проведения ПЦР исследования, их разной аналитической чувствительности, существует ряд других проблем, связанных с проведением этого анализа: трудоемкость, нестабильность РНК HCV в биопробе и зависимость результата от качества проведения анализа и квалификации сотрудника.

Поиск надежных и низкозатратных тестов для оценки маркеров репликации вируса, кроме РНК HCV, проводился с момента открытия вируса [2]. В 1995 г. Tanaka et al. разработали иммуноферментный анализ (ИФА) для определения HCV core-Ag и показали, что этот антиген может быть обнаружен в сыворотке крови больных ХГС и его количество коррелирует с уровнем РНК HCV в сыворотке [3]. При инкубации сыворотки при различных температурах core-Ag имеет большую стабильность, чем РНК HCV [4,5]. Ряд исследований в этой области [3, 6, 7] привели к тому, что в 1999—2000 г. на рынке препаратов появились первые диагностические наборы для качественного определения HCV core-Ag методом ИФА. В 2003 году «Ortho-Clinical Diagnostics» выпустила усовершенствованный тест «Trak-C Assay», позволяющий проводить как качественный, так и количественный анализ HCV core-Ag в сыворотке крови [8].

После появления коммерческих тест-систем многими исследователями была показана возможность определения core-Ag в период «серонегативного окна»[9,10]. Хорошая корреляция выявления антигена с РНК HCV позволила исследователям предложить тест-системы для контроля эффективности терапии. Однако практическое применение этого подхода не нашло широкого применения из-за недостаточной чувствительности тест-систем для core-Ag [11—13]. Нижней предел чувствительности количественного теста «Trak-C Assay» равен 3 пг/мл [8], качественного 1,5 пг/мл [14]. Дальнейшие исследования в этой области были направлены на повышение чувствительности определения этого антигена. Применение метода хемилюминесценции для обнаружения core-Ag в период «серонегативного окна» было описано в 2002 году [15]. В 2009 году появилась коммерческая тест-система ARCHITECT HCV Ag — Assay, основанная на данном методе. Она имеет высокую чувствительность, нижний предел определения равен 3 фмоль/л, (что соответствует 0,06 пг/мл) и сильную корреляцию между содержанием антигена и HCV РНК в сыворотке крови [16—18]. Descam P V. et al. показали хорошую связь между обнаружением core-Ag как в печени, так и сыворотке и количеством РНК HCV у больных [19].

Некоторыми исследователями получены данные о влиянии на уровень core-Ag генотипа вируса, что может приводить к недооценке ВН в сыворотке крови, если ее рассчитывать по содержанию core-антигена [17, 20]. В других работах корреляция core-Ag и ВН не зависела от генотипа HCV [19, 21, 22]. В работе Asako Murayama et al. показано, что замены в геноме, а именно, в core-области, действительно, могут влиять на количественный уровень антигена, приводя к недооценке ВН [20].

Недавно опубликована отечественная работа, в которой показана целесообразность обследования на HCV core-Ag только пациентов группы риска (код 120) по инфицированию парентеральными гепатитами [23].

Известно, что core-Ag играет важную роль в патогенезе HCV-инфекции. Он вызывает в инфицированной клет-

ке окислительный стресс, накопление радикалов кислорода, нарушение метаболизма липидов [24], сигнальных путей и защитных антивирусных механизмов, индуцирует канцерогенез [25] , подавляет цитотоксический Т-клеточный ответ [26] и приводит к поражению печени [27].

Отсутствие опыта оценки качественного и количественного определения HCV core-Ag в РФ объясняет практическую необходимость проведения данного исследования. Тем более что недавно появилась отечественная тест-система для выявления только core-Ag в сыворотке крови «ВГС core-антиген-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия).

Изучение взаимосвязи данного антигена с клинико-лабораторными и инструментальными данными представляет интерес для изучения патогенеза HCV-инфекции.

Целью исследования было изучение диагностической значимости количественного определения HCV core-Ag в сыворотке крови детей с гепатитом С, с учетом генетических вариантов вируса, оценки корреляционной взаимосвязи РНК и антигена, соотношения этих параметров, изучение особенностей иммунного ответа на core-Ag.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в гепатитном отделении ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского г. Москвы в 2013 г. находилось 35 детей с острым и хроническим гепатитом С от 6 мес. до 18 лет. Диагноз ХГС устанавливали при наличии клинико-лабораторного симптомокомплекса гепатита, выявлении антител и /или РНК HCV в сыворотке крови продолжительностью более 6 мес., при отсутствии в сыворотке маркеров иных вирусных гепатитов.

На 1-ом этапе работы оценивалась корреляционная зависимость между HCV core-Ag и ВН у всех обследованных пациентов (4-х с ОГС и 31-о с ХГС). Всего обследовано 48 образцов сыворотки крови от 35 пациентов.

На 2-ом этапе исследования были проанализированы результаты обследования детей с ХГС (18 мальчиков и 13 девочек) с целью установления у них зависимости между HCV core-Ag и другими клинико-лабораторными данными. Для этого были сформированы 3 группы пациентов с различным содержанием HCV core-Ag: низким (менее 300 фмоль/л), средним (от 300 до 2500 фмоль/л) и высоким (более 2500 фмоль/л). Все пациенты и/или их законные представители дали информированное согласие на проведение данного исследования.

Всем детям проводилось клиническое обследование с обязательным сбором анамнеза. Общий и биохимический анализы крови проводились стандартными методами, ультразвуковое исследование органов брюшной полости в отделении функциональной диагностики 9 ДГКБ. Стадия фиброза определялась у 8-и детей методом фиброэластографии (аппарат Fibroscan, «Echosense», Франция) на кафедре РМАПО, у 3-ех — «FibroTest» («BioPredictive» , Франция) в коммерческой лаборатории, у 20-и детей — методом УЗИ на кафедре инфекционных болезней у детей по разработанным ранее протоколам [28].

Обнаружение РНК HCV и количественная оценка проводилась в ЦНИИ эпидемиологии и НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского методом ОТ-ПЦР с высокой чувствительностью (15 МЕ/мл), используя тест-набор «РеалБест РНК ВГС» («Вектор-Бест», Россия). Генотипирование вируса проводилось, как описано ранее [29], определение core-Ag в сыворотке крови выполняли, используя тест-систему «ВГС core-антиген-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия) в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского. Количественное определение содержания антигена в сыворотке крови проводилась в лаборатории 9 ДГКБ с использованием иммунохемилюнесцентного анализатора Architect i2000 (Abbot, США). Антитела к структурным и неструктурным антигенам HCV определяли в НИИ вирусологогии им. Д. И. Ивановского методом ИФА в тест-системах «РекомбиБест анти-ВГС-IgM» и «РекомбиБест анти-ВГС — спектр» («Вектор-Бест», Россия). Оценку содержания специфических антител выполняли титрованием.

Достоверность различий сравниваемых показателей определяли параметрическими и непараметрическими методами, корреляционную зависимость по методу Спирмена. Количественные показатели результатов исследований представлены как среднее арифметическое (M) и средняя ошибка среднего арифметического (m). Для статистической обработки полученных результатов использовались программа Microsoft Office Excel 2007 и STATISTICA 6.0.

Результаты и их обсуждение

У всех больных, имевших РНК HCV, был обнаружен core-Ag. Получена прямая сильная корреляция (r = = 0,91; $p < 0,0001$) между концентрацией HCV core-Ag и ВН, не зависящая от генотипа вируса. Генетическое типирование вируса проведено у 31 больного гепатитом С: субтип 3а выявлен у 13 детей (41,9%), 1b — у 10 (32,2%), 1а — у 5 (16,1%), 2b — субтип у 1 (3,2%) , рекомбинантная форма 2k/1b — у 2 детей (6,4%). Надо отметить, что в некоторых работах недооценка вирусной репликации была показана для HCV генотипа 2 (преимущественно субтипа 2а) [17, 20]. В нашем исследовании не было пациентов, инфицированных вирусом субтипа 2а.

У детей ХГС протекал преимущественно с минимальной биохимической активностью (в 64,5% случаев) и нетяжелым поражением печени (70%). Умеренно выраженный и выраженный фиброз встречался редко, в 12,9% случаев. На 2-ом этапе исследования впервые выявлена прямая корреляционная зависимость между HCV core-Ag и фиброзом ($r = 0,37$, $p < 0,05$), а также между ВН и фиброзом ($r = 0,35$, $p < 0,05$), АЛТ и фиброзом ($r = 0,36$, $p <$ $< 0,05$). При сопоставлении анамнестических, биохимических, иммунологических и вирусологических данных было установлено, что ни длительность инфицирования, ни клинико-биохимические показатели: количество тромбоцитов, альбумина, билирубина, общего холестерина,

Таблица 1. Значения клинико-лабораторных данных при различном содержании HCV core-Ag в сыворотке крови детей с ХГС

Концентрация HCVcore-Ag / Анализируемые параметры	До 300 фмоль/л (n = 6)	300—2500 фмоль/л (n = 15)	Более 2500 фмоль/л (n = 10)
Длительность инфицирования, г.	7,66 ± 1,7	9,4 ± 1,33	7,4 ± 1,35
Тромбоциты, тыс/мкл	245 ± 45,8	263,6 ± 16,32	241,2 ± 11,9
Альбумин, г/л	43,8 ± 1,93	40,69 ± 0,86	42 ± 0,26
Билирубин, мкмоль/л	13,8 ± 4,95	15 ± 3,5	10,12 ± 1,68
АЛТ, превышение нормы	1,78 ± 0,49	1,396 ± 0,114	1,9 ± 0,348
Фиброз, стадия	0,33 ± 0,247*	0,75 ± 0,25	1,1 ± 0,221*
HCV субтип 3а , %	20 ± 20	23 ± 12,1*	70 ± 15,2*
HCV генотип 1, %	80 ± 20 *	61,5 ± 14	20 ± 13,3*
Anti-HCV IgM, $\log_2$ 1/титр	1 ± 0,63	3,71 ± 1,66	0,9 ± 0,87
Отсутствие anti-HCV IgM %	66 ± 21,2*	14,2 ± 9,68*	70 ± 15,3*
Anti-core IgG, $\log_2$ 1/титр	11,5 ± 0,56	11,86 ± 0,29*	8,6 ± 1,45*
Anti-NS3 IgG, $\log_2$ 1/титр	6,2 ± 1,44	6,35 ± 1,13	5,4 ± 0,8
Anti-NS4 IgG, $\log_2$ 1/титр	5,66 ± 2,0*	2,14 ± 0,67	1,1 ± 0,48*
Anti-NS5 IgG, $\log_2$ 1/титр	1,7 ± 2,0	1,35 ± 0,95	1 ± 0,80

* — $p < 0,05$

уровня АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) — не зависят от содержания core-Ag в сыворотке крови (табл. 1). Корреляция между HCV core-Ag и АЛТ в нашем исследовании не выявлена. Однако ряд зарубежных авторов сообщают о наличии такой связи (r = 0,7) [7, 18]. Очевидно, необходимо дальнейшее изучение этой зависимости.

В группе с высоким содержанием HCV core-Ag (выше 2500 фмоль/л) получены косвенные данные в пользу иммуносупрессивного действия core-белка. Об этом свидетельствует различная частота выявления anti-HCV IgM, anti-core IgG и anti-NS4ab IgG в группах. При сравнении групп с умеренным и высоким содержанием core-Ag обнаружено достоверно более частое отсутствие anti-HCV IgM в группе с высокой концентрацией данного Ag ($p < 0,02$). Титры anti-core IgG также достоверно ($p < 0,05$) различались (табл. 1). При сравнении групп с низким и высоким содержанием core-Ag обнаружено различие в титрах anti-NS4ab IgG. В группе с высоким содержанием core-Ag титры anti-NS4ab IgG были достоверно ($p < 0,05$) ниже (табл. 1). У детей с высокими значениями HCV core-Ag в сыворотке крови обнаружено преобладание HCV субтипа 3а ($p < 0,05$) и более частое выявление ($p < 0,05$) фиброза ткани печени (табл. 1).

Соотношение РНК HCV на 1 фмоль/л core-Ag в нашем исследовании в среднем составило 379,9 МЕ/мл. В некоторых работах показано влияние генотипа на это соотношение [17]. Ряд авторов, исходя из теоретического анализа и практических подсчетов, показали, что около 20% core-Ag связано с РНК [11, 18, 19]. Остальная доля core-белка может быть связана с дефектными нуклеокапсидами, не содержащими РНК [30]. При сравнении групп с умеренными и высокими значениями core-Ag нами обнаружено, что соотношение РНК HCV / HCV core-Ag не постоянно. В группе с умеренными и высокими значениями core-Ag это соотношение в среднем по группе равно 341 ± 28,5 и 499 ± 76 соответственно. Различия в этих группах имели характер тенденции (t = 1,94, а $p < 0,05$ при t = 2,06). Схожие данные приводятся и в других работах [18].

Заключение

Нами показано, что HCV core-Ag имеет высокую степень корреляционной зависимости с содержанием HCV РНК в сыворотке крови. HCV core-Ag является непрямым маркером интенсивности репликации. Получены косвенные данные в пользу иммуносупрессивного действия HCV core-Ag при его содержании выше 2500 фмоль/л в сыворотке крови. Необходимо дальнейшее изучение причин данного явления. У детей с высокими значениями HCV core-Ag в сыворотке крови достоверно чаще выявляется фиброз ткани печени.

Содержание вирусной РНК и core-Ag в сыворотке не эквивалентные параметры. Дальнейшее сравнение их

связей с клиническими данными может выявить новую информацию о патогенезе и течении HCV-инфекции.

Определение HCV core-Ag может быть использовано как подтверждающий тест для оценки репликативной активности вируса, учитывая возможность быстрого получения результата исследования, и его низкую себестоимость. В случае хранения и транспортировки сыворотки с возможным нарушением правил температурного режима предпочтение лучше отдавать HCV core-Ag, как более стабильному маркеру. Также количественное определение HCV core-Ag ввиду хорошей корреляционной зависимости с ВН может служить более экономичным решением задач, направленных на назначение и контроля терапии.

Литература:

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2007—2013 годы в РФ. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии РФ. http: //75.rospotrebnadzor.ru
2. Demonstration of a hepatitis C virus-specific antigen predicted from the putative core gene in the circulation of infected hosts / Takahashi K., Okamoto H., Kishimoto S., Munekata E. et al. // Journal of General Virology. — 1992. — 73. — P. 667—672.
3. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia / Tanaka T., Lau J.Y., Mizokami M., Orito E. et al. // J. Hepatol. — 1995. — 23 (6). — P. 742—745.
4. Serum levels of HCV RNA and core protein before and after incubation at 37 degrees C for 24 h / Nakamuta M., Shimohashi N., Tada S., Kinukawa N. et al. // Hepatol. Res. — 2001. — 26; 19 (3). — P. 254—262.
5. High stability of enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen-evaluation before and after incubation at room temperature / Tanaka Y., Takagi K., Fujihara T., Kitsugi K. et al. // Hepatol. Res. — 2003. — 26(4). — P. 261—267.
6. Development of a simple andhighly sensitive enzyme immunoassay-for hepatitis C virus coreantigen / Aoyagi K., Ohue C., Iida K., Kimura T. et al. // J. Clin. Microbiol. — 1999. — 37. — P. 1802—1808.
7. Komatsu F. Determination of serum hepatitis C virus (HCV) core protein using a novel approach for quantitative evaluation of HCV viraemia in anti-HCV-positive patients / Komatsu F., Takasaki K. // Liver. — 1999. — 19 (5). — P. 375—380.
8. A new assay for hepatitis C virus (HCV) core antigen detection: an alternative to nucleic acid technologies in positive or indeterminate anti-HCV subjects? / Icardi G., Bruzzone B., Gota F., Torre F. et al. // Ann Ig. — 2003. — 15 (6). — P. 863—870.
9. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period / Couroucé A.M., Le Marrec N., Bouchardeau F., Razer A. et al. // Transfusion. — 2000. — 40 (10). — P. 1198—1202.
10. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative 'window' phase of hepatitis C infection / Peterson J., Green G., Iida K., Caldwell B. et al. // Vox Sang. — 2000. — 78. — P. 80—85.
11. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication / Bouvier-Alias M., Patel K., Dahari H., Beaucourt S. et al. // Hepatology. — 2002. — 36(1). — P. 211—218.
12. Comparative evaluation of the total hepatitis C virus core antigen, branched-DNA, and amplicor monitor assays in determining viremia for patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy / Veillon P., Payan C., Picchio G., Maniez-Montreuil M. et al. // J. Clin. Microbiol. — 2003. — 41 (7). — P. 3212—3220.
13. Serum levels of hepatitis C virus core antigen as a marker of infection and response to therapy / Soffredini R.I., Rumi M.G., Parravicini M.L., Ronchi G. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — 99 (9). — P. 1738—1743.
14. Evaluation of the core antigen assay as a second-line supplemental test for diagnosis of active hepatitis C virus infection / Krajden M.I, Shivji R., Gunadasa K., Mak A. et al. // J Clin Microbiol. — 2004; 42 (9). — P. 4054—4059.
15. Detection of HCV core antigen inhuman serum and plasma withan automated chemiluminescent immunoassay / Muerhoff A.S., Jiang L., Shah D.O., Gutierrez R.A. et al. // Transfusion. — 2002. — 42. — P. 349—356.
16. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen / Morota K., Fujinami R., Kinukawa H., Machida T. et al. // J. Virol. Methods. — 2009. — 157 (1). — P. 8—14.
17. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification / Ross R.S., Viazov S., Salloum S., Hilgard P. et al. // Clin Microbiol. — 2010. — 48 (4). — P. 1161—1168.
18. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV RNA quantification / Park Y., Lee J.H., Kim B.S., Kim do Y. et al. // J Clin Microbiol. — 2010. — 48(6). — P. 2253—2256.
19. Strong correlation between liver and serum levels of hepatitis C virus core antigen and RNA in chronically infected patients / Descamps V., O.P. de Beeck A., Plassart C., Brochot E .et al. // J. Clin. Microbiol. — 2012. — 50(2) : 465—458.
20. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays / Murayama A., Sugiyama N., Watashi K., Masaki T. et al. // Clin Microbiol. — 2012. — 50 (6). — P. 1943—1949.
21. Performance and clinical utilityof a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay / Mederacke I., Wedemeyer H., Ciesek S., Steinmann E. et al. // J. Clin. Virol. — 2009. — 46. — P. 210—215.
22. Therapy-induced clearance of HCV core antigen from plasmapredicts an end of treatment viral response / R.S. Tedder, P. Tuke, N. Wallis, M. Wright et al. // Journal of Viral Hepatitis. — 2013. — 20. — P. 65—71.
23. О диагностической значимости определения core-антигена вируса гепатита С / Е.Н. Кудрявцева, М.И. Корабельникова, К.С. Красавченко, О.Н. Ястребова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2013. — № 6(73). — С. 32—36.
24. Hepatitis C virus core protein binds to apolipoprotein AII and its secretion is modulated by fibrates / Sabile A., Perlemuter G., Bono F., Kohara K. et al. // Hepatology. — 1999. — 30. — P. 1064—1076.
25. Hepatitis C virus core protein-induced loss of LZIP function correlates with cellular transformation / Jin D.Y., Wang H.L., Zhou Y., Chun A.C. et al. // EMBO J. — 2000. — 19. — P. 729—740.
26. Large MK. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence / Large M.K., Kittlesen D.J., Hahn Y.S. // J. Immunol. — 1999. — 162 (2). — P. 931—938.
27. Demonstration and distribution of HCV RNA sequences by in situ hybridization and HCV-related proteins by immunohistochemistry in the liver tissue of patients with chronic HCV infection / Sansonno D., Cornacchiulo V., Iacobelli A.R, Gatti P. et al. // Pathobiology. — 1995. — 63 (5). — P. 239—248.
28. Писарев А.Г. Ультразвуковая оценка степени фиброзирования печени при хронических вирусных гепатитах у детей // Мед. визуализация. — 2001. — Спец. вып. — С. 48—53.
29. Генетический полиморфизм и эффективность противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С / Л.И. Николаева, Е.И. Самохвалов, С.В. Альховский, А.В. Колотвин и др. // Вестник РУДН, серия «Медицина». — 2012. — № 2. — С. 81—88
30. Nonenveloped nucleocapsids of Hepatitis C Virus in the Serum of Infected Patients / P. Maillard, K. Krawczynski, J. Nitkiewicz, C. Bronnert, M. et al. // J. Virol. — 2001. — 75 (17). — P. 8240—8246.

Частота выявления серологических маркеров вирусных гепатитов B и D среди условно здорового населения республики Тыва

Т. В. Кожанова[1,3], Л. Ю. Ильченко[1], В. В. Клушкина[1], М. А. Лопатухина[1], Е. П. Амон[1], А. А. Сарыглар[2], О. В. Исаева[1], К. К. Кюрегян[1], М. И. Михайлов[1]

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова» РАМН, Москва[1],
ГБУЗ «Инфекционная больница», Кызыл, Республика Тыва[2],
НПЦ медпомощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗ, Москва[3]

Цель работы: оценить распространенность маркеров, генетическое разнообразие, факторы риска инфицирования вирусами HBV и HDV во всех возрастных группах детского и взрослого условно здорового населения Республики Тыва. Исследованы образцы сывороток крови, полученные от условно здорового населения Республики Тыва (N = 1086), от новорожденных до лиц старше 60 лет. Маркеры инфицирования HBV и HDV определяли методом ИФА и ПЦР. HBsAg был определен в 7,7% (84/1086), anti-HBc — в 47,8% (519/1086) и HBeAg — в 0,3% (3/1086) случаях. Частота выявления anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц из группы условно здорового населения составила 32,1% (27/84). HBV DNA была определена в 2,9% (31/1086) случаях; HDV RNA была обнаружена у 32,1% (14/84) HBsAg-положительных лиц. Среди детей до 9 лет частота выявления HBsAg составила 1,3%, в этой возрастной группе не было выявлено ни одного образца сыворотки крови с наличием anti-HDV. Полученные нами данные свидетельствуют о высоком уровне инфицирования HBV и HDV условно здорового населения Республики Тыва, что указывает на необходимость расширения скрининговых программ в данном регионе для усовершенствования диагностики вирусных гепатитов и надзора за этими инфекциями. Резкое снижение распространенности данных инфекций среди детей до 9 лет в обследованном эндемичном регионе является свидетельством эффективной защиты от HBV и HDV с помощью вакцинации против гепатита B.

Ключевые слова: вирус гепатита B, вирус гепатита D, диагностика, профилактика

Prevalence of Markers of Viral Hepatitis B and D from Healthy Population in Republic Tyva

T. V. Kozhanova[1,3], L.Yu. Ilchenko[1], V. V. Klushkina[1], M. A. Lopatukhina[1], E. P. Amon[1], A. A. Saryglar[2], O. V. Isaeva[1], K. K. Kyuregyan[1], M. I. Michailov[1]

Chumakov's Institute poliomyelitis and viral encephalitis, department of viral hepatitis, Moscow[1],
SFHI «Infectious disease hospital», Republic Tyva, Kyzyl[2],
Scientific and Practical Center of children medical care, Department of Health, Moscow[3]

Aim: to estimate prevalence of markers, genetic diversity, risk factors of HBV and HDV infections in all age groups among healthy population in Republic Tyva. Serum samples obtained from healthy population in Republic Tyva (N = 1086) were tested (aged from birth to older 60 years). The markers of HBV and HDV infections were determined by enzyme immunoassay and PCR. HBsAg was detected in 7,7% (84/1086), anti-HBc — in 47,8% (519/1086) and HBeAg — in 0,3% (3/1086) cases. Prevalence of HBsAg in children under 9 years was 1,3%, no positive results of anti-HDV were determined among children aged up to 9 year. Prevalence of anti-HDV among HBsAg-positive individuals of healthy population was 32,1% (27/84). HBV DNA was detected in 2,9% (31/1086) cases; HDV RNA — in 32,1% (14/84) HBsAg-positive individuals. The obtained data showed high prevalence of HBV ang HDV infections among healthy population of Republic Tyva. Thus, it is necessary to extend screening program in this region to improve viral hepatitis surveillance and diagnostics. The sharp decline in the prevalence of these infections in children up to 9 years in the surveyed endemic region is an evidence of effective protection against HBV and HDV with vaccination against hepatitis B.

Keywords: hepatitis B virus, hepatitis delta virus, diagnostics, prophylaxis

Контактная информация: Кожанова Татьяна Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова» РАМН; 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе; 8 (495) 540-90-12, e-mail: vkozhanov@bk.ru (Kozhanova Tatyana Viktorovna — PhD, senior researcher, FSBI «Chumakov IPVE», department of viral hepatitis. 142782, Moscow, settlement Moskovsky, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse, tel. 8(495)540-90-12, e-mail: vkozhanov@bk.ru)

УДК 616.36-022:578.891

Вирусные гепатиты B и D по своей социально-экономической и медицинской значимости занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, характеризуются глобальным распространением и высокой степенью хронизации, сопряженной с развитием цирроза и первичного рака печени. В настоящее время наблюдаются изменения эпидемиологии гепатитов B и D, связанные с изменениями в структуре путей передачи этих инфекций, внедрением массовой вакцинации против гепатита B и, как следствие, уменьшением количества новых случаев заражения при сохранении в популяции большого числа лиц с хронической инфекцией [1, 2]. Наиболее важной характеристикой эпидемического процесса вирусных гепатитов является распространенность маркеров инфицирования вирусами в общей популяции, то есть среди условно здорового населения.

Республика Тыва (РТ) — регион РФ, в котором на протяжении последних лет сохраняются одни из самых высоких в РФ показателей заболеваемости вирусными гепатитами B (ГВ) и дельта (ГД). В то же время, в этом регионе на протяжении последних 10 лет действует программа вакцинации против ГВ всех новорожденных. В связи с высокой интенсивностью циркуляции вирусов ГВ (HBV) и ГД (HDV) в РТ значимым является проведение мониторинга гепатотропных инфекций среди детского и взрослого условно здорового населения.

Цель исследования: оценить распространенность маркеров, генетическое разнообразие и факторы риска инфицирования вирусами HBV и HDV во всех возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва.

Материалы и методы исследования

Исследованы образцы сывороток крови, полученные от условно здорового населения РТ (N = 1086), от новорожденных до лиц старше 60 лет (0—9 лет, 10—14 лет, 15—19 лет, 20—29 лет, 30—39 лет, 40—49 лет, 50—59 лет и старше 60 лет); каждая группа включала около 100 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,8 (35,5%, 386/1086 и 64,5%, 700/1086 соответственно). От всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследования. При сборе образцов сывороток крови от условно здорового населения каждым обследуемым заполнялась анкета, которая включала демографические данные (возраст, пол, место рождения), характеристику социального статуса (образование, род деятельности); место, условие проживания, источник водоснабжения; данные о наличии перенесенного острого ГВ (ОГВ), вакцинации против ГВ; сведения о факторах риска инфицирования HBV и HDV (хирургические вмешательства, переливание крови и ее компонентов, нанесение татуировок, пирсинг, стоматологическая помощь и др.).

Серологические маркеры инфицирования HBV и HDV (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HDV) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем в соответствии с инструкцией производителя: «ДС-ИФА-HBsAg-0,01»; «ДС-ИФА-HBsAg-0,01-подтверждающая»; «ДС-ИФА-анти-HBc»; «ДС-ИФА-HBeAg»; ДС-ИФА-анти-HDV» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород).

Во всех образцах сывороток крови, положительных по anti-HBc, HBsAg и anti-HDV определяли ДНК HBV и РНК HDV в полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК HBV определялась в двухступенчатой ПЦР с праймерами к консервативному участку перекрывающихся генов S и P, предложенными A. Basuni и W. Carman [3]; РНК HDV — в одностадийной ПЦР с праймерами к участку генома HDV R0, предложенных V. Ivaniushina с соавт. [4]. Генотипы HBV и HDV определяли на основании филогенетического анализа при сравнении с прототипными последовательностями известных генотипов, депонированными в базе данных GenBank.

Для определения нуклеотидной последовательности анализируемых фрагментов геномов HBV и HDV проводили прямое секвенирование с использованием набора GenomeLab Methods Development kit (Beckman Coulter) в автоматическом анализаторе CEQ 8800 (Beckman Coulter). Полученные хроматограммы были собраны в готовые последовательности при помощи программы Seqman 4,03 (Lasergene, Dnastar, USA). Филогенетический анализ последовательностей фрагментов геномов HBV и HDV выполнен с помощью программы Mega 5.0.

Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартной программы EXCEL 2010 и программы статистической обработки данных STATISTICA. Обработка данных включала выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Фишера (различия оценивались как достоверные при вероятности $p < 0,001$).

Результаты и их обсуждение

С целью оценки факторов риска инфицирования HBV и HDV на первом этапе исследования нами был проведен анализ анкетных данных, полученных в процессе сбора образцов сывороток крови от населения РТ, показал, что у большей доли обследованных лиц местом жительства явились муниципальные районы (кужууны) — 63,4% (689/1086), а на долю городского населения (г. Кызыл) пришлось 36,6% (397/1086).

ОГВ в анамнезе зарегистрирован у 5,3% (58/1086) лиц. Наибольшее число случаев ОГВ в анамнезе наблюдалось у лиц 30—39 лет (10,7%; 11/103), 40—49 лет (13,4%; 15/112) и 50—59 лет (11,3%; 13/115) в сравнении с обследованными остальными возрастными группами (10—14, 15—19, 20—29 и старше 60 лет); $p < 0,001$. Отягощенный парентеральный анамнез имели 23,2% (252/1086) лиц. Среди факторов риска инфицирования HBV преобладали различные виды оперативных вмешательств и связанные с ними медицинские манипуляции (18,3%; 199/1086), переливание крови и ее компонентов (7,8%; 85/1086) и нанесение татуировок (2,9%; 32/1086). Вакцинация против ГВ была проведена, по анкетным данным, у 50,2% (545/1086) лиц.

При обследовании лиц условно здорового населения HBsAg был определен в 7,7% (84/1086), anti-HBc — в 47,8% (519/1086) и HBeAg — в 0,3% (3/1086) случаях. Показатели инфицирования HBV в РТ достоверно превышают аналогичные данные, полученные в других регионах РФ. Так, частота выявления HBsAg в общей популяции в Свердловской области составляет 1,2%, в Республике Саха (Якутия) — 2,5%, а частота выявления анти-HBc в этих регионах не превышает 22% [5].

Показатели выявления HBsAg в образцах сывороток крови у мужчин (7,5%; 29/386) и у женщин (7,4%; 52/700) статистически не различались. Однако частота обнаружения anti-HBc у женщин (51,6%; 361/700) была выше по сравнению с мужчинами (34,5%; 133/386), $p < 0,001$. Данное наблюдение позволяет предполагать, что женщины в РТ имеют более высокий риск встречи с HBV. Самым очевидным объяснением этого представляется инфицирование в медицинском стационаре, в том числе в роддомах.

При изучении распределения показателей частоты выявления серологических маркеров инфицирования HBV среди условно здорового населения РТ в зависимос-

ти от возраста наиболее высокие показатели выявления HBsAg получены у лиц 15—19 лет (18,1%; 19/105), 20—29 лет (12,6%; 13/103), 30—39 лет (10,7%; 11/103) и старше 60 лет (11,4%; 14/123), при этом возрастная группа 15—19 лет является самой пораженной HBV-инфекцией.

В РТ программа вакцинации новорожденных против ГВ действует с 1997 г.; в 2000 г. показатель охвата вакцинацией детей в возрасте до 12 мес. составил 10,2 %, в 2003 г. — 93,6%, в 2004 г. — 96,1%, в 2007 г. — 98,0%. В 2001 г. в календарь профилактических прививок включена вакцинация подростков 13 лет, а также лиц, составляющих группы риска [6]. Среди детей до 9 лет, охваченных вакцинацией новорожденных, лишь в 1,3% (4/319) случаях был выявлен HBsAg. Можно предположить, что эти дети могли быть рождены от инфицированных HBV матерей. Это позволяет предполагать, что инфицирование HBV в данных случаях может быть обусловлено вертикальным (во время беременности, в процессе родов и послеродовом периоде), поскольку введение первой дозы вакцины в первые сутки после рождения в большинстве случаев защищает от постнатального инфицирования.

Частота выявления anti-HBc, маркера встречи организма с HBV, среди лиц в возрасте 15—19 лет составила 32,4% (34/105), 20—29 лет — 62,1% (64/103), 30—39 лет — 78,6% (81/103), 40—49 лет — 92,9% (104/112), 50—59 лет — 75,7% (87/115) и старше 60 лет — 81,3% (100/123). Таким образом, частота выявления anti-HBc увеличивалась с возрастом и достигала максимальных значений у лиц 40—49 лет. Кроме того установлена высокая частота обнаружения anti-HBc (27,8%) среди детей до 1 года, что, по-видимому, обусловлено наличием материнских антител.

Анализ положительных по HBsAg и/или anti-HBc образцов сывороток крови показал, что ДНК HBV была определена в 2,9% (31/1086) случаях, при этом в группе обследованных лиц в возрасте 10—14 лет ДНК HBV была выявлена в 1,9% (2/107) случаях, 15—19 лет — в 0,9% (1/105), 20—29 лет — в 5,8% (6/103), 30—39 лет — в 7,8% (8/103), 40—49 лет — в 4,5% (5/112), 50—59 лет — 1в ,7% (2/115) и старше 60 лет — в 5,7% (7/123). Наибольшая частота выявления ДНК HBV наблюдалась у лиц 30—39 лет в сравнении с другими возрастными группами ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что к 30 годам более половины населения РТ встречается с HBV.

Частота случаев ко- и суперинфекции HBV и HDV колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25—30% [7], при этом двойная инфекция HBV и HDV приводит наиболее тяжелому поражению печени, с частым исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Показателем широты распространения дельта-инфекции служит частота выявления антител к HDV (anti-HDV) среди лиц, положительных по HBsAg. Уровень эндемичности дельта-инфекции, как правило, связан с распространенностью ГВ на данной территории, однако эта связь не является абсолютной, ареалы распространения HDV не полностью соответствуют распространенности HBV [7].

Распространенность anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц из группы условно здорового населения РТ составила 32,1% (27/84). В группе обследованных лиц в возрасте 10—14 лет частота выявления anti-HDV составила 28,5% (2/7), 15—19 лет — 21,1% (4/19), 20—29 лет — 30,8% (4/13), 30—39 лет — 45,5% (5/11), 50—59 лет — 22,2% (2/9) и среди лиц старше 60 лет — 28,6% (4/14). Наибольшая частота выявления anti-HDV была установлена среди обследованных 40—49 лет (85,7%; 6/7). Высокая частота выявления anti-HDV позволяет отнести РТ к регионам, гиперэндемичным по HDV, наряду с Чукоткой, где отмечается такая же высокая степень распространения коинфекции среди аборигенного населения (46,2%) [8]. Следует отметить, что такие высокие показатели частоты коинфекции HBV/HDV в РТ выявлены среди условно здорового населения, то есть среди лиц, не знающих о своем статусе в отношении этой быстро прогрессирующей тяжелой коинфекции. Очевидно, что столь широкая распространенность HBV и HDV в РТ требует разработки и внедрения специальных скрининговых программ для возможно ранней диагностики этих инфекций.

Учитывая широкую распространенность HDV в регионе, на анти-HDV были обследованы все лица, независимо от их статуса по HBsAg. Целью такого обследования являлось выявление не только текущей инфекции, но и анамнестических антител, свидетельствующих о перенесенной HDV-инфекции. Среди детей до 9 лет не было выявлено ни одного образца сыворотки крови с наличием anti-HDV, что является первым документированным свидетельством на популяционном уровне о защите против HDV с помощью вакцинопрофилактики ГВ.

РНК HDV была обнаружена в 32,1% (14/84) случаях, при этом наибольший показатель ее выявления отмечен у детей 10—14 лет (28,5%; 2/7) и лиц 30—39 лет (27,3%; 3/11).

Генотипирование и последующий филогенетический анализ последовательностей HBV и HDV на территории РТ показал преобладание циркуляции HBV генотипа D, субтипов ayw2 и ayw3 (96,8%; 30/31). Генотип A HBV определен в 3,2% (1/31) случаях. Все выделенные изоляты HDV принадлежали к генотипу I.

Заключение

Республика Тыва — регион РФ, где в настоящее время сохраняется крайне неблагополучная эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам. Полученные нами данные свидетельствуют о высоком уровне инфицирования HBV и HDV среди условно здорового населения РТ, что представляет серьезную угрозу здоровью населения. На сегодняшний день основным направлением по

обеспечению защиты от инфицирования как HBV, так и HDV, является вакцинация против гепатита В. Кроме этого в Республике, необходимо создание научно-обоснованной программы по профилактике, диагностике и терапии вирусных гепатитов, базирующейся на эпидемиологических особенностях данных инфекций.

Литература:

1. Покровский В.И., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 8 выпуск. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011. — 116 с.
2. К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. — Москва: Издательство Икар, 2013. — 336 с.
3. Hamatake R.K. Hepatitis B and D protocols / Hamatake R.K., Lau J.Y.N. // Humana press Inc. — 2004. — V. 1. — P. 3—51.
4. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia / Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 2709—2718.
5. Оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В в Российской Федерации / Клушкина В.В., Кожанова Т.В., Бажажина П.Г. и др. // Журнал Микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. — 2012. — № 5. — С. 42—48.
6. Данные ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзор». http://www.fcgsen.ru/5/inform/index.htm (дата обращения 15.05.2014).
7. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe / Heidrich B., Deterding K., Tillmann H. L. et al. // J. Viral. Hepat. — 2009. — V. 16. — P. 883—894.
8. Viral hepatitis in the Arctic. A review from a Circumpolar Workshop on Viral hepatitis / Tulisov A., McMahon B., Koch A., Minuk G. et al. // ICCH13. Alaska Med. — 2007. — V. 49 (2 Suppl). — P. 193—203.

Нарушение моторной функции билиарной системы у реконвалесцентов вирусных гепатитов А и В и методы ее коррекции

Т. О. Даминов[1], Л. Н. Туйчиев[1], Г. К. Худайкулова[1], Ф. Ш. Маматмусаева[1], Л. Ю. Аладова[1], Г. Н. Собирова[2]

Ташкентская медицинская академия[1],
Республиканской специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Узбекистан[2]

В статье приведены результаты исследования изменений моторной функции билиарной системы у детей реконвалесцентов вирусного гепатита А и В с наличием нарушений билиарной системы. У детей, перенесших ВГА и ВГВ, наблюдаются различные патоморфологические и патофизиологические изменения, инициируемые различными вирусами гепатитов. Сочетание диетотерапии, немедикаментозных (физиотерапия) и медикаментозных (фосфоглив) средств способствует полной нормализации функции билиарного тракта у всех детей, перенесших ВГА, а также у большинства детей — реконвалесцентов ВГВ. Это позволяет рекомендовать данный комплекс для оптимизации реабилитации детей, перенесших вирусные гепатиты.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, вирусный гепатит В, тонус сфинктера Одди, тонус сфинктера Люткенса, тонус желчного пузыря

Motility Disfunction of the Biliary System in Convalescents of Viral Hepatitis A and B, Methods of Correction

T. O. Daminov[1], L. N. Tuychiev[1], G. K. Khudaykulova[1], F. Sh. Mamatmusaeva[1], L. Y. Aladova[1], G. N. Sobirova[2]

Tashkent Medical Academy[1],
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Rehabilitation[2]

The results of studies of changes in motor function of the biliary system in convalescent children after hepatitis A virus (rHAV) and B (rHBV) characterized by disorders of the biliary system are presented in the article. Children who have suffered HAV and HBV display a variety of pathologic and pathophysiologic changes conditioned by various hepatitis viruses. The combination of diet therapy, drug-free (physiotherapy) and medication (Phosphogliv) interventions contributes to the overall normalization of the function of the biliary tract in all children who have suffered HAV. The same is true about the majority of convalescent children after HBV. This allows the authors to recommend the complex of interventions as the optimal approach to the rehabilitation of children who have suffered viral hepatitis.

Keywords: viral hepatitis A, viral hepatitis B, tone of the sphincter of Oddi, tone of the sphincter of Lyutkens, the tone of the gallbladder

Контактная информация: Лазиз Надырович Туйчиев — д. м. н., заведующий кафедрой «Инфекционных и детских инфекционных болезней» Ташкентской медицинской академии; тел. +99-898-300-99-32, e-mail: L_tuychiev@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

В настоящее время во всем мире, в том числе и в Узбекистане, проблема вирусных заболеваний печени остается актуальной проблемой здравоохранения. В последние годы прослеживается четкая тенденция к формированию патологии билиарной системы в исходе острых вирусных гепатитов как у взрослых, так и у детей [1, 2].

Ранняя диагностика и лечение патологии билиарной системы имеют большое клиническое значение из-за возможности трансформации функциональных нарушений в органическую патологию — хронический холецистит и желчно-каменную болезнь, что происходит в результате

Таблица 1. Моторная функция билиарного тракта до лечения у рВГА и рВГВ

Тип	рВГА (*n* = 60)		рВГВ (*n* = 36)		*p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Тонус сфинктера Одди					
Гипертонус	25	41,6 ± 6,3	11	30,5 ± 7,6	< 0,05
Нормотонус	20	33,4 ± 6,1	—	—	—
Гипотонус	15	25 ± 5,5	25	69,5 ± 7,6	< 0,001
Тонус сфинктера Люткенса					
Гипертонус	4	6,7 ± 3,2	25	69,5 ± 7,6	< 0,001
Нормотонус	—	—	—	—	
Гипотонус	56	93,3 ± 3,2	11	30,5 ± 7,6	< 0,001
Тонус желчного пузыря					
По гиперкинетическому типу	7	11,7 ± 4,2	15	41,7 ± 8,2	< 0,001
По нормокинетическому типу	—	—	—	—	—
По гипокинетическому типу	53	88,3 ± 4,2	21	58,3 ± 8,2	< 0,003

нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса [3].

В этой связи, прогнозирование неблагоприятных исходов вирусных гепатитов А и В со стороны органов билиарной системой является актуальным и обоснованным [4].

Цель исследования: изучить изменения моторной функции билиарной системы у детей — реконвалесцентов вирусных гепатитов А (рВГА) и В (рВГВ) и оценить эффективность применения немедикаментозных и медикаментозных методов лечения.

Материалы и методы исследования

Клиническая часть исследования проводилась в период 2009—2012 гг. на базе детского объединения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз, детского инфекционного отделения 3-клиники Ташкентской медицинской академии, гепатологического отделения НИИ вирусологии, городского гепатологического центра г. Ташкента. В исследование было включено 60 детей рВГА и 36 детей рВГВ с патологией желчевыводящих путей. Диагноз «Вирусный гепатит» устанавливался на основании приказа МЗ РУз № 5 от 5.01.2012 г. «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике».

Всем детям проводилось дуоденальное зондирование по общепринятой методике. При проведении дуоденального зондирования исследовался тонус сфинктеров Одди и Люткенса, а также тонус желчного пузыря.

В качестве контроля использовали аналогичные показатели 20 детей рВГА и 20 детей рВГВ без патологии желчевыводящих путей и 10 практически здоровых детей. В зависимости от получаемого метода лечения дети основной группы были распределены на 3 группы: 1 группу составили 20 больных рВГА и 10 больных рВГВ, получавших только диетотерапию (диета № 5 по Певзнеру); 2 группа — 20 больных рВГА и 10 больных рВГВ, на фоне диетотерапии получавшие физиотерапевтическое лечение (электрофорез с раствором сульфата магния); 3 группа — 20 больных рВГА и 16 больных рВГВ, получавших диетотерапию, физиотерапевтическое лечение и препарат фосфоглив.

Фосфоглив — препарат производства ООО Фармстандарт (Россия), является гепатопротектором с противовирусной активностью, содержащим компоненты растительного происхождения: фосфатидилхолин и натриевую соль глицирризиновой кислоты [5]. Фосфоглив назначался по следующей схеме: в течение 10 дней — внутривенно струйно, затем перорально из следующей расчета: детям до 3 лет — по ½ капсулы 3 раза в сутки, от 3 до 7 лет — по 1 капсуле 3 раза в сутки, старше 7 лет — по 2 капсулы 2—3 раза в сутки. Длительность курса лечения капсульной формой составляла в среднем 14 дней.

Результаты и их обсуждение

Показатели состояния функции билиарной системы обследованных детей до лечения отражены в таблице 1, из которой видно, что у детей, перенесших ВГА и ВГВ, отмечались разнонаправленные нарушения функции билиарного тракта. Так, для детей — рВГА были характерны следующие нарушения: гипертонус сфинктера Одди, гипотонус сфинктера Люткенса, а также гипокинетический тип расстройств функции желчного пузыря.

У детей — рВГВ регистрировались прямо противоположные изменения, а именно — гипотонус сфинктера Од-

Таблица 2. Моторная функция билиарного тракта у рВГА

Тип	Тонус сфинктера Одди			Тонус сфинктера Люткенса			Тонус желчного пузыря		
	гипер-тонус абс. (%)	нормо тонус абс. (%)	гипо тонус абс. (%)	гипер-тонус абс. (%)	нормо тонус абс. (%)	гипо тонус абс. (%)	по гиперкин. типу абс. (%)	по нормокин. типу абс. (%)	по гипокин. типу абс. (%)
Практ. здоровые (n = 10)	–	10 (100)	–	–	10 (100)	–	–	10 (100)	–
Группа до лечения (n = 60)	25 (41,6 ± 6,3)	20 (33,4 ± 6,1*)	15 (25 ± 5,5)	4 (6,7 ± 3,2)	–	56 (93,3 ± 3,2)	7 (11,7 ± 4,2)	–	53 (88,3 ± 4,2)
1 группа (n = 20)	8 (40 ± 11,2)	7 (35 ± 10,9*)	5 (25 ± 9,9)	2 (10 ± 6,8)	1 (5 ± 5,0*)	17 (85 ± 8,19)	2 (10 ± 6,8)	1 (5 ± 5,0*)	17 (85 ± 8,19)
2 группа (n = 20)	7 (35 ± 10,9)	11 (55 ± 11,4*,**)	2 (10 ± 6,8**)	1 (5 ± 5,0)	3 (15 ± 8,19*)	16 (80 ± 9,17**	1 (5 ± 5,0)	8 (40 ± 11,2*)	11 (55 ± 11,4 **)
p_1		< 0,05	< 0,05					< 0,003	< 0,003
3 группа (n = 20)	–	20 (100)	–	–	20 (100)	–	–	20 (100)	–
p_2		< 0,001			< 0,001			< 0,001	
p_3		< 0,001			< 0,001			< 0,001	

* — достоверность различий по сравнению со здоровыми детьми; ** — достоверность различий по сравнению с группой детей до лечения; p_1 — достоверность различий между 1 и 2 группами; p_2 — достоверность различий между 1 и 3 группами; p_3 — достоверность различий между 2 и 3 группами

ди, гипертонус сфинктера Люткенса и нарушения функции желчного пузыря по гипокинетическому типу.

Возможно, такой разнонаправленный тип нарушений функции билиарного тракта свидетельствует о различных патогенетических механизмах, задействованных в реализации инфекционного процесса при ВГА и ВГВ. Это обуславливает необходимость дифференцированного подхода в подборе комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий у детей в зависимости от вида вирусного поражения печени.

В этой связи, на основании полученных данных мы применяли различные схемы терапии у детей с нарушениями функции желчевыводящей системы перенесших ВГА и ВГВ. Результаты исследований отражены в таблицах 2 и 3.

Нами оценена эффективность назначения диетотерапии у детей рВГА и рВГВ. Наши исследования показали, что у детей, перенесших ВГВ, диетотерапия не приводила к нормализации функциональных показателей. Это, возможно, объясняется более глубокими и грубыми патоморфологическими и патофизиологическими нарушениями, вызываемыми вирусом ГВ. Следовательно, у детей — рВГВ необходимо дополнять диетотерапию другими медикаментозными и немедикаментозными вмешательствами.

У детей рВГА назначение только диетотерапии оказывало в ряде случаев определенный эффект. Так, у более чем трети больных (35 ± 10,9%) удалось нормализовать тонус сфинктера Одди. Однако диетотерапия изолированно не оказывала заметного влияния на другие функциональные показатели.

Следующим этапом исследования было изучение влияния назначения диетотерапии в сочетании с физиотерапевтическими вмешательствами. Эффективность такой комбинации оказалось несколько выше. Так, у детей рВГА — тонус сфинктера Одди нормализовался в 55% случаев, сфинктера Люткенса — в 15% случаев, а тонус желчного пузыря — у 40% детей. Эффективность комбинированного применения дието- и физиотерапии у детей рВГВ была несколько ниже. Тонус сфинктера Одди был в норме у 30% детей, сфинктера Люткенса — у 10%, а нормофункция желчного пузыря — у 20% детей.

Наилучшие результаты были получены нами при назначении следующей схемы комплексной терапии: диетотерапия, физиотерапия и препарат Фосфоглив.

Как видно из данных таблиц, у детей, перенесших ВГА, в был получен абсолютный эффект в отношении всех трех показателей. У детей — рВГВ удалось нормализовать тонус сфинктера Люткенса у 87,5% больных, достичь нормофункции желчного пузыря в 81,2% случаев, а тонус сфинктера Одди нормализовался у всех больных, получавших данную комбинацию.

Выводы

1. У детей, перенесших ВГА и ВГВ, наблюдаются разнонаправленные изменения функций билиарного тракта, что обусловлено различными патоморфологическими и патофизиологическими изменениями, инициируемыми различными вирусами гепатитов.

Таблица 3. Моторная функция билиарного тракта у рВГВ

Тип	Тонус сфинктера Одди			Тонус сфинктера Люткенса			Тонус желчного пузыря		
	гипер тонус абс. (%)	нормо тонус абс. (%)	гипо тонус абс. (%)	гипер тонус абс. (%)	нормо тонус абс. (%)	гипо тонус абс. (%)	по гиперкин. типу абс. (%)	по нормокин. типу абс. (%)	по гипокин. типу абс. (%)
Пр. здоровые (n = 10)	–	10 (100)	–	–	10 (100)	–	–	10 (100)	–
Группа до лечения (n = 36)	11 (30,5 ± 7,6)	0	25 (69,5 ± 7,6)	25 (69,5 ± 7,6)	0	11 (30,5 ± 7,6)	15 (41,7 ± 8,2)	–	21 (58,3 ± 8,2)
1 группа (n = 10)	3 (30 ± 15,3)	0	7 (70 ± 15,3)	7 (70 ± 15,3)	0	3 (30 ± 15,3)	4 (40 ± 16,3)	0	6 (60 ± 16,3)
2 группа (n = 10)	2 (20 ± 13,3)	3 (30 ± 15,3*)	5 (50 ± 16,6**)	6 (60 ± 16,3)	1 (10 ± 10*)	3 (30 ± 15,3)	3 (30 ± 15,3)	2 (20 ± 13,3*)	5 (50 ± 16,6)
p_1									
3 группа (n = 16)	–	16 (100)	–	2 (12,5 ± 8,3)	14 (87,5 ± 8,3)	–	–	13 (81,2 ± 1,9)	3 (18,8 ± 1,9)
p_2				< 0,001					< 0,003
p_3		< 0,001		< 0,05	< 0,001			< 0,001	< 0,003

* — достоверность различий по сравнению со здоровыми детьми; ** — достоверность различий по сравнению с группой детей до лечения; p_1 — достоверность различий между 1 и 2 группами; p_2 — достоверность различий между 1 и 3 группами; p_3 — достоверность различий между 2 и 3 группами

2. Сочетание диетотерапии, немедикаментозных (физиотерапия) и медикаментозных (Фосфоглив) вмешательств способствует полной нормализации функции билиарного тракта у всех детей, перенесших ВГА, а также у большинства детей, реконвалесцентов ВГВ. Это позволяет рекомендовать данный комплекс вмешательств как оптимальный подход в реабилитации детей, перенесших вирусные гепатиты.

Литература:

1. Ибадуллаева Н.С., Ходжаев Ш.Х., Миркосимова Х.Х. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В и ее протективный уровень. // Патология. — 2004. — № 1. — С. 49—51.
2. Даминов Т.О., Мавлянов И.Р., Шукуров Б.В. Вирусные гепатиты: // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. — 2004. — № 2. — 10—15 с.
3. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы). — М., 2002.
4. Sudhamsu K.C. Ultrasound findings in acute viral hepatitis // Kathmandu Univ Med J. — 2006 Oct-Dec. — 4 (4): 415—418.
5. Учайкин В.Ф. Фосфоглив: лечение и защита печени: пособие для врачей — М., 2004. — 28 с.

Нитроксидобразующая функция нейтрофилов в крови и ликворе у больных гнойными и серозными менингитами

В. П. Молочный[1], О. Н. Солодовникова[1], Н. Г. Плехова[2], Г. Г. Обухова[1]

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск[1], НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивосток[2]

В статье представлены результаты исследования нитроксидобразующей функции нейтрофильных лейкоцитов в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) детей, больных гнойными и серозными менингитами. Выявлены особенности изменения активности оксида азота свободнорадикального окисления в крови и ЦСЖ у больных с нейроинфекциями в острый период болезни по сравнению с показателями изучаемого фермента, полученными в группе условно здоровых детей.

Ключевые слова: дети, менингит, оксид азота, нейтрофильные лейкоциты, свободнорадикальное окисление

Nitric Oxide Activity of Neutrophil in Blood and Cerebrospinal fluid of the Children with Bacterial and Viral Meningitis

V. P. Molochniy[1], O. N. Solodovnikova[1], N. G. Plechova[2], G. G. Obuchova[1]

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk[1]
Research Institut of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok[2]

The article presents the results of study of nitric oxide activity of neutrophil leucocytic and freeradical processes in blood and cerebrospinal fluid of the children with bacterial and viral meningitison the acute period diseases. The peculiarities or activity of freeradical processes and nitric oxide of cerebrospinal fluid with bacterial meningitis in acute period diseases and activities of studies of ferments with the health children.
Keywords: children, meningitis, nitric oxide, neutrophil leucocytic, freeradical processes

Контактная информация: Молочный Владимир Петрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней ДВГМУ, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, (4212) 30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru

УДК 616.9:579.845

Исследования по нитроксидзависимой активности нейтрофилов и ее значению при различных инфекционных болезнях еще малочисленны и противоречивы [1—3].

В литературе последних лет особое значение в ряде кислородзависимых продуктов (помимо активных форм кислорода) придается нитрооксидным радикалам. Кроме кислородозависимой системы доказана решающая роль оксида азота (NO) в микробиостатической, микробицидной и цитостатической функциях клеток [6, 8—10].

Целью работы явилось изучение состояния нитроксидобразующей функции нейтрофильных лейкоцитов в крови и ликворе у больных гнойными и серозными менингитами.

Материалы и методы исследования

Изучение активности оксида азота в крови и ЦСЖ у детей было проведено в острый период заболевания у 17 детей, больных бактериальными гнойными менингитами (БГМ), и у 24 детей с серозно-вирусными менингитами (СВМ). Для сравнения (в качестве условной нормы) взяты показатели, полученные в крови у 15 относительно здоровых детей. Изучение процессов свободнорадикального окисления (СРО) в крови у детей было проведено нами в острый период болезни у 25 детей с БГМ и 30 детей с СВМ. Для сравнения (в качестве условной нормы), нами были взяты показатели СРО, полученные в крови у 10 относительно здоровых детей.

Средний возраст в группах обследованных детей составил соответственно 3,41 ± 0,37 года, 3,50 ± 0,33 и 3,48 ± 0,50 года.

Исследование активности оксида азота (NO) в ЦСЖ проводилось с помощью Грисс-реагента спектрофотометрическим методом Н. Г. Плеховой и др. (2005) с использованием спектрофотометра «Multiscan spectrum» (Финляндия).

Для оценки процессов свободнорадикального окисления мы применяли метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS-50B фирмы «PERKIN ELMER» (Швейцария). Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых выполняли с помощью встроенной программы «Finlab». Спонтанную и индуцированную ионами двухвалентного железа (Fe^{2+}) ХМЛ исследовали по методу Ю. А. Владимирова и соавт. (1992).

Интенсивность процессов пероксидации липидов на промежуточном этапе в крови и ликворе оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) методом И. Д. Стальной (1977).

Общая антиоксидантная активность (АОА) оценивалась методом Е. Б. Спектор и др. (1984). При исследовании состояния неферментного звена АОРЗ проводили флюориметрическое определение содержания основного жирорастворимого антиоксиданта — альфа–токоферола (вит. Е) по методу L. D. Hansen (1966).

Результаты и их обсуждение

Нами выявлено повышение активности NO нейтрофильных лейкоцитов в крови в острый период заболевания в группах детей, больных гнойными и серозными менингитами, по сравнению с показателями здоровых детей. Более отчетливое повышение активности NO наблюдалось в группе больных гнойным менингитом, превышающее аналогичный показатель, выявленный в группе сравнения в 4,5 раза и показатель, обнаруженный в группе детей, больных серозными менингитами, — в 2,4 раза ($p < 0,001$).

Оценивая уровень активности оксида азота у детей, больных серозным менингитом, мы отметили незначительное повышение активности данного фермента в крови. Показатель активности NO НЛ у них был в 1,8 раза ($p < 0,001$) выше показателя, полученного в группе условно здоровых детей, а в ЦСЖ оставался в 3,0 раза ниже значения, принятого за условную норму, что являлось статистически достоверным значением ($p < 0,001$). Результаты исследования активности оксида азота нейтрофильных лейкоцитов в крови и ЦСЖ представлены в табл. 1.

Мы изучили изменение уровня NO в НЛ крови больных БГМ, протекавшего с явлениями инфекционно-токсического шока 2 степени (7 больных). Оказалось, что в среднем содержание NO в НЛ крови этих детей превысило значение условной нормы в 14,5 раза ($p < 0,001$), оно было также существенно выше аналогичного показателя, обнаруженного в крови больных БГМ, протекавшего без шока ($p < 0,001$), и в крови больных СВМ ($p < 0,001$).

Нами также были изучены показатели уровня оксида азота в НЛ ликвора у данной категории больных. При определении содержания оксида азота в НЛ ЦСЖ у больных БГМ нами зарегистрировано достоверное увеличение уровня NO по сравнению с показателями, обнару-

Таблица 1. Показатели активности оксида азота в НЛ крови и цереброспинальной жидкости больных гнойными и серозными менингитами в острый период

Показатели	Больные гнойным менингитом	Больные серозным менингитом	Здоровые дети
	I группа	II группа	III группа
NO в крови	0,36 ± 0,04	0,15 ± 0,01	0,08 ± 0,01
	$n = 17$	$n = 24$	$n = 15$
	$p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$
NO в ЦСЖ	0,43 ± 0,08	0,06 ± 0,002	0,18 ± 0,02
	$n = 15$	$n = 24$	$n = 15$
	$p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$

n — количество обследованных детей; *p* — достоверность различий между показателями I группы и III группы, p_1 — достоверность различий между показателями II группы и III группы, p_2 — достоверность различий между показателями I группы и II группы

женными у здоровых детей. Так, показатель содержания данного радикала в НЛ ЦСЖ был в 2,3 раза ($p < 0,001$) выше аналогичного показателя, полученного в группе относительно здоровых детей и в 5,3 раза ($p < 0,001$) больше значения, полученного в группе детей, больных серозным менингитом. У больных серозным менингитом уровень оксида азота в НЛ ЦСЖ в острый период заболевания был в 3,0 раза меньше показателя, зарегистрированного в группе условно здоровых детей ($p < 0,001$). У больных серозным менингитом, по нашим данным, зарегистрировано снижение нитроксидобразующей функции нейтрофильных лейкоцитов в ликворе [7].

Микробицидная функция НЛ зависит от способности клеток нарабатывать супероксидный радикал и перекись водорода [4].

Нами была поставлена задача определения интенсивности свободнорадикальных процессов во взаимосвязи с оценкой микробицидных свойств нейтрофилов в крови и ликворе у детей, больных гнойными и серозными менингитами. Изучение процессов СРО в крови у детей было проведено нами в острый период заболевания.

Результаты исследования ХМЛ и СРО сыворотки крови у детей с БГМ и СВМ в острый период болезни представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных (табл. 2) свидетельствует, что в крови детей с БГМ в острый период заболевания наблюдалось повышение продукции свободных радикалов (СР): величина S_1 превышает аналогичный показатель у детей группы сравнения в 3,8 раза ($p < 0,001$). При этом отмечается увеличение содержания гидроперекисей (*h*) в

Таблица 2. Параметры хемилюминесценции и свободнорадикального статуса сыворотки крови у детей с гнойными и серозными менингитами

Показатели	Больные гнойным менингитом	Больные серозным менингитом	Здоровые дети
	I группа	II группа	III группа
S1 (отн. ед.)	1,90 ± 0,18	1,15 ± 0,13	0,50 ± 0,04
	$p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$
h (отн. ед.)	2,10 ± 0,10	1,40 ± 0,11	0,90 ± 0,08
	$p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$
S2 (отн. ед.)	2,60 ± 0,28	2,10 ± 0,15	1,16 ± 0,09
	$p_2 > 0,1$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$
S3 (отн. ед.)	1,40 ± 0,15	1,08 ± 0,09	0,96 ± 0,09
	$p_2 > 0,1$	$p_1 > 0,5$	$p < 0,02$
H (отн. ед.)	2,20 ± 0,30	1,40 ± 0,10	1,2 ± 0,09
	$p_2 < 0,02$	$p_1 > 0,1$	$p < 0,001$
S4 (отн. ед.)	3,50 ± 0,25	2,20 ± 0,30	1,60 ± 0,16
	$p_2 < 0,001$	$p_1 > 0,1$	$p < 0,001$
МДА (мкмоль/л)	2,90 ± 0,18	1,40 ± 0,13	0,80 ± 0,06
	$p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$

n — количество обследованных детей; *p* — достоверность различий между показателями I группы и III группы, p_1 — достоверность различий между показателями II группы и III группы, p_2 — достоверность различий между показателями I группы и II группы

Таблица 3. Показатели антиоксидантной активности сыворотки крови у детей больных гнойными и серозными менингитами

Показатели	I группа n = 25	II группа n = 30	III группа n = 10
АОА (%)	108,5 ± 2,12	121,6 ± 2,30	126,6 ± 4,57
	$p_2 < 0,001$	$p_1 > 0,5$	$p < 0,002$
СОД (%)	31,2 ± 1,80	45,6 ± 3,17	53,4 ± 2,19
	$p_2 < 0,001$	$p_1 > 0,05$	$p < 0,001$
α-токоферол (мкмоль/л)	8,8 ± 0,45	16,32 ± 0,74	19,2 ± 0,53
	$p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$

n — количество обследованных детей; *p* — достоверность различий между показателями I группы и III группы, p_1 — достоверность различий между показателями II группы и III группы, p_2 — достоверность различий между показателями I группы и II группы

2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями, выявленными у относительно здоровых детей.

В группе детей, больных гнойными менингитами, в острый период болезни выявлено увеличение скорости образования перекисных радикалов липидной природы (S_2 превышает в 2,2 раза данный показатель, обнаруженный у детей из группы сравнения). Содержание гидроксильных радикалов в крови детей с БГМ в острый период заболевания превышало аналогичный показатель у детей из сопоставимой группы, на что указывает увеличение S_3 в группе больных БГМ в 1,3 раза.

При этом, по данным ХМЛ, выявлено ослабление антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ) в целом. Показатель S_4, свидетельствующий об активности АОРЗ, в группе больных гнойным менингитом в острый период в 2,2 раза отличался от аналогичного показателя, полученного у относительно здоровых детей ($p < 0,001$) и в 1,6 раза — больных серозным менингитом.

Величина H, отражающая способность исследуемого биосубстрата к перекисному окислению, при БГМ была выше в 1,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателем, полученным у относительно здоровых детей и в 1,5 раза выше, чем показатель, выявленный у больных СВМ. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать об угнетении активности фермента каталазы в крови детей, больных гнойными менингитами.

Значительно, в 3,6 раза, было повышено содержание в крови больных БГМ конечного продукта пероксидации липидов — МДА, по сравнению с аналогичными показателями, выявленными у относительно здоровых детей ($p < 0,001$), что соответствует об общей тенденции к активации процессов ПОЛ у больных БГМ.

Анализ свободнорадикального статуса в крови у детей с СВМ показал, что, так же как и у детей, больных гнойными менингитами отмечались однонаправленные изменения свободнорадикального статуса, но в меньшей степени выраженности. При этом значения S_1, h и S_2 превышали значение условной нормы ($p < 0,001$), а показатели S_3, H и S_4 статистически не отличались от нормальных величин. Уровень МДА у больных СВМ также был выше в 1,7 раза, что являлось достоверным отличием ($p < 0,001$).

Уровень антиоксидантной активности сыворотки крови детей, больных БГМ и СВМ, представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, величина антиоксидантной активности (АОА) в крови детей с БГМ в острый период болезни была в 1,2 раза ниже аналогичного показателя, полученного у относительно здоровых детей ($p < 0,002$). Наряду с этим, активность фермента СОД в крови детей БГМ была меньше нормы в 1,7 раза ($p < 0,001$), а содержание основного жирорастворимого антиоксиданта — α–токоферола (α-ТФ) было снижено в 2,1 раза ($p < 0,001$).

Показатели ферментативного и неферментативного звеньев АОРЗ крови у детей с СВМ были приближены к показателям, полученным у относительно здоровых детей, и статистически не отличались от них, за исключением содержания α–токоферола — оно было существенно меньше условной нормы ($p < 0,001$).

Изучение процессов СРО цереброспинальной жидкости проводилось у детей, больных БГМ (I группа), СВМ (II группа) и с неспецифическим поражением ЦНС при ОРВИ (группа сравнения) в сопоставлении.

В ликворе детей с гнойными менингитами имело место повышение продукции свободных радикалов: величина S_1 превышала аналогичный показатель, полученный у детей сопоставимой группы, в 3,9 раза ($p < 0,001$). При этом происходила активизация первичного и промежуточного звеньев перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания гидроперекисей липидов (*h*) в 2,2 раза ($p < 0,001$) и МДА в 4,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы. Также у детей с БГМ в ЦСЖ отмечалось увеличение скорости образования перекисных радикалов липидной природы: S_2 превысил в 2,4 раза ($p < 0,001$) показатель, выявленный у относительно здоровых детей и в 1,6 раза аналогичный показатель, полученный у детей с серозным менингитом, что являлось статистически достоверным отличием ($p < 0,001$).

Содержание гидроксильных радикалов в спинномозговой жидкости у детей с БГМ было достоверно выше такого же показателя, обнаруженного у детей без воспаления мозговых оболочек, на что указывает превышение S_3 в 2,8 раза ($p < 0,001$). При этом наблюдалось ослабле-

ние АОРЗ (S_4 в ликворе у детей с БГМ отличалось от нормы 2,8 раза), а показатель Н был выше в 1,9 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателем, полученным в группе условно здоровых детей.

Показатели СРО (S_1, h, S_2, МДА, S_3, Н, S_4,), выявленные в цереброспинальной жидкости у детей с СВМ в остром периоде заболевания, были существенно ниже, чем у больных с гнойным менингитом. В то же время, у этих больных маркеры СРО статистически достоверно отличались от показателей, полученных у детей без менингита. Продукция свободных радикалов (величина S_1) в 2,7 раза ($p < 0,001$) превышала аналогичный показатель, выявленный в группе сравнения. Содержание гидроперекисей липидов (h) увеличивалось в 1,6 раза ($p < 0,001$) и МДА — в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с условно нормальными показателями, что свидетельствует об активации первичного и промежуточного этапов процесса перекисного окисления липидов. У детей, больных серозным менингитом, было зарегистрировано увеличение скорости образования перекисных радикалов липидной природы (S_2 превысил в 1,4 раза данный показатель, обнаруженный в группе сравнения). Содержание гидроксильных радикалов в ЦСЖ у детей данной группы было также достоверно выше аналогичного нормального показателя, на что указывает превышение S_3 в 1,5 раза. Показатель активности антиоксидантной антирадикальной защиты (S_4) отличался в 1,5 раза, по сравнению с условной нормой ($p < 0,001$), что свидетельствует об ослаблении АОРЗ на фоне снижения резистентности к перекисному окислению (показатель Н выше в 1,9 раза).

Таким образом, величина АОА в ликворе у детей с БГМ была в 1,3 раза ниже аналогичного показателя, полученного в группе относительно здоровых детей и в 1,1 раза ниже, чем у детей больных СВМ ($p < 0,001$). Содержание жирорастворимого антиоксиданта — α–ТФ в ЦСЖ детей с БГМ было снижено в 2,6 раза ($p < 0,001$), а активность СОД — в 1,9 раза ($p < 0,001$) по сравнению с установленной нами нормой.

Величина АОА в ликворе у детей с СВМ была в 1,2 раза ниже показателя, полученного у детей сопоставимой группы, у них же наблюдалось снижение уровня α-токоферола в 1,4 раза ($p < 0,002$). Функциональная активность фермента СОД была ниже в 1,2 раза по сравнению с условной нормой ($p < 0,002$).

Известно [2, 4, 5], что при формировании воспалительных очагов образование оксида азота нейтрофилами и макрофагами стимулируется бактериальными липосахаридами, цитокинами и другими агентами. По мнению В. Т. Ивашкина (2011), цитотоксическое действие оксида азота усиливается благодаря его способности вступать в реакцию с супероксидным радикалом, в результате чего образуется пероксинитрит, который обладает большей реакционной способностью, чем отдельно оксид азота или супероксидный радикал. Разрушающиеся в процессе «взрыва» микробицидной активности НЛ, выделяют в окружающую их среду БАВ и продукты «респираторного взрыва». Последнее вероятно, и оказывают стимулирующее воздействие на систему СРО и ПОЛ у больных БГМ.

Таким образом, в очаге гнойного воспаления у больных БГМ наблюдаются отчетливые признаки оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, вероятно обусловленные побочным действием на ткани мозга детей активированных нейтрофилов, в огромном количестве привлекаемых в очаг воспаления и разрушающихся при взаимодействии с бактериями.

В то же время можно предположить, что у больных серозным менингитом НЛ, находящиеся в крови и ликворе, не принимают прямого участия в стимуляции СРО соответствующих жидкостей вероятно вследствие иного патогена — вирусов. В подтверждение этой версии можно привести установленный нами факт наличия у больных серозным менингитом на фоне относительно небольшого повышения активности процессов СРО в очаге вирусного воспаления (ЦНС), значительного снижения содержания NO в НЛ по сравнению с нормой, что существенно отличается от динамики аналогичных показателей, выявленных у больных БГМ.

Полученные нами данные могут быть использованы в качестве показателя дифференциальной диагностики гнойного и серозного менингитов.

Литература:

1. Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в регуляции антимикробной резистентности // Иммунология. — 2002. — № 3. — С. 16—20.
2. Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. — М., 2011, С. 33—34.
3. Ковальчук Л.В. Роль оксида азота в иммунопатогенезе стафилококковых инфекций / Л.В. Ковальчук, З.Ф. Хараева // Иммунология. — 2003. — № 3. — С. 186—188.
4. Плехова Н.Г. Метаболическая активность нейтрофилов при псевдотуберкулезной инфекции // НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН. — Владивосток. — 2006.
5. Moncada S. Nitric oxide and cell. Respiration Physiology and Patology // Verk Kon. Acad. Genelsk Belg. — 2000. — V. 62, № 3. — P. 171—179.
6. Метельская В.А. Скриннинг–метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Туманова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 6. — С. 15—18.
7. Молочный В.П. Оксид азота нейтрофилов и перекисное окисление липидов в цереброспинальной жидкости у детей, больных гнойным менингитом / В.П. Молочный, О.Н. Солодовникова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 21—23.
8. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков. — М.: Слово, 2006. — С. 87.
9. Schulz K. Reevaluation of the Griess Method for Determining NO/NO^-_2 in Aqueous and Protein-Containing Samples / K. Schulz, S. Kerber, M. Kelm // J. Nitric Oxide. — 1999. — № 3 (3). — P. 225—234.
10. Шубич М.Г. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии / М.Г. Шубич, Б.С. Нагоев. — М.: Медицина, 1980. — 224 с.

Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей

Е. В. Бойцова[1], Д. Ю. Овсянников[2]

НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург[1],
ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва[2]

Обзор литературы посвящен проблеме постинфекционного облитерирующего бронхиолита у детей. В обзоре анализируются современные сведения об этиологии, морфологических особенностях, клиническом течении, терапии и прогнозе заболевания. Рассмотрены современные возможности диагностики на основе использования рентгенографии легких и компьютерной томографии и методик исследования функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: постинфекционный облитерирующий бронхиолит, хронический бронхиолит, респираторные инфекции, хронические обструктивные болезни легких, дети

Postinfectious Obliterans Bronchiolitis in Children

E. V. Boitsova[1], D. Y. Ovsyannikov[2]

Institute of Pulmonology 1 St. Peterburg State Medical University named after I. P. Pavlov, St. Peterburg[1],
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow[2]

Literature review describes the problem of bronchiolitis obliterans in children. The review analyzes modern date on etiology, morphological sings, clinical course, treatment and prognosis of diseas. The modern capabilities of diagnosis based on chest X-ray, computed tomography and pulmonary function testing are discussed.

Keywords: postinfectious bronchiolitis obliterans, chronic bronchiolitis, respiratory infections, chronic obstructive lung diseases, children

Контактная информация: Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; (499) 236-11-52; mdovsyannikov@yahoo.com

УДК 616.233-022

Патологические изменения в бронхиолах лежат в основе многих заболеваний нижних дыхательных путей у детей, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции. Наиболее часто встречающимся из них является острый бронхиолит, соответствующий морфологически экссудативному бронхиолиту [1]. Наряду с острым бронхиолитом, описан неблагоприятный исход заболевания — облитерирующий бронхиолит (ОБ), относящийся к констриктивному варианту хронического бронхиолита. Патогистологические изменения при констриктивном бронхиолите связаны с продуктивно-склеротическим воспалением, приводящим к развитию фиброзной ткани между эпителием и мышечной оболочкой бронхиол с последующим сужением просвета.

Облитерирующий бронхиолит может быть как самостоятельной нозологической формой, так и являться морфологическим субстратом других заболеваний (например, муковисцидоза), что встречается в любом возрасте [2—5]. Первое описание ОБ было опубликовано в 1901 г., а в 1941 г. была создана первая классификация болезни, основанная на этиологическом принципе, которая включает ОБ в результате инфекций, ингаляций токсических газов и идиопатические формы [3, 6]. В монографии «Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста», изданной в 1946 г. первый патологоанатом Морозовской детской больницы г. Москвы проф. М. А. Скворцов подробно описал морфологические признаки ОБ у детей — осложнения кори, коклюша и туберкулеза [7]. В середине прошлого века W. M. Macleod опубликовал описание синдрома одностороннего сверхпрозрачного легкого неизвестного происхождения у взрослых больных; ранее подобные изменения были представлены P. R. Swyer и J.C.W. James у ребенка 5 лет [8, 9]. В дальнейшем была установлена связь тяжелых, респираторных инфекций в детстве с развитием этого рентгенологического синдрома [3].

Облитерирующий бронхиолит считается редким заболеванием. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, установлено, что ОБ встречается с частотой 0,2—0,39% среди детского населения [10]. Известно, что ОБ является самой распространенной формой хронической легочной патологии у детей в странах Южного полушария (Бразилия, Аргентина, Чили, Новая Зеландия и Австралия), что связывают с особой агрессивностью инфекционных агентов в этих регионах, социально-экономическими (скученность проживания) и конституционально-генетическими факторами [11—13]. В настоящее время формирование постинфекционного ОБ связывается с аденовирусной инфекцией 3, 7, 21 типов. Другими этиологическими факторами считаются респираторно-синцитиальный вирус, особенно в сочетании с аденовирусом, а также коинфекция аденовируса и вируса кори или аденовируса и вируса гриппа [7, 13]. Мы наблюдали пациента грудного возраста с ОБ в исходе коревой пневмонии в недавнюю эпидемию кори [14]. Опубликованы отдельные случаи формирования ОБ в результате легионеллезной, микоплазменной, герпетической и цитомегаловирусной инфекций [3, 4]. Причиной ОБ могут быть ингаляционные повреждения, в том числе воздействие высоких концентраций кислорода при реанимации новорожденных, аспирации инородного тела, желудочного содержимого, а также

индуцированные лекарствами реакции, трансплантация органов, диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ), васкулиты и др. [5, 15, 16]. Постинфекционный ОБ у детей чаще всего относится к констриктивному морфологическому варианту заболевания и характеризуется концентрическим сужением мелких бронхов и терминальных бронхиол вследствие частичной или полной их облитерации в результате развития перибронхиального фиброза [2, 7, 12]. Стойкие нарушения бронхиальной проходимости и хроническое воспаление приводят к гиперинфляции и эмфизематозной перестройке легочной паренхимы, участки эмфиземы чередуются с участками ателектатического фиброза, крупные бронхи имеют признаки хронического воспаления, могут формироваться бронхоэктазы [4, 7, 11]. Спектр морфологических изменений в легких при ОБ широк: от легкого воспаления и фиброза мелких дыхательных путей до полной облитерации их просвета, поражение носит мозаичный характер [4, 17, 18].

В патогенезе ОБ установлена ведущая роль нейтрофилов [19, 20]. Персистирующее воспаление в бронхиальном дереве характеризуется высокими уровнями провоспалительных цитокинов, интерлейкинов IL-8, IL-1β, фактор некроза опухолей TNFα, интерферон INFα как в жидкости бронхальвеолярного лаважа, так и в сыворотке крови, дисбалансом в системе протеазы/антипротеазы [19—21]. Важное значение в патогенезе ОБ имеет повышение уровня TNFα — фактора, стимулирующего пролиферацию фибробластов [22]. Изучается возможная роль генетических факторов, например, аргентинские исследователи обнаружили повышение экспрессии HLA-DR8-DQB1*0302 антигена у детей с ОБ [12].

По мнению многих исследователей, клиническая картина ОБ определяется выраженностью морфологических изменений в легких, поэтому течение заболевания может варьировать по тяжести от легких малосимптомных форм до тяжелой болезни [3, 12, 19]. Как правило, ОБ развивается в раннем возрасте, инициирующим событием является острый бронхиолит или вирусная пневмония [19, 23]. Клиническими проявлениями ОБ считаются: постоянный кашель, одышка, бочкообразная деформация грудной клетки, диффузные влажные мелкопузырчатые хрипы или распространенная крепитация. Развитие ОБ характеризуется волнообразным течением. После стихания проявлений острого бронхиолита наступает период относительного клинического благополучия (1—2 нед. — 1—2 мес.) с уменьшением выраженности бронхиальной обструкции, дыхательной недостаточности. При этом могут сохраняться мелкопузырчатые влажные хрипы, чаще с одной стороны (хрипы «локализуются»). Затем состояние ребенка вновь ухудшается, развивается «вторая волна» заболевания, бронхиолит протекает более тяжело, требуя в ряде случаев госпитализации и проведения интенсивной терапии [2]. Нередко наблюдается более легкое течение болезни: отсутствует одышка и постоянный кашель, выслушиваются локальные влажные хрипы или хрипы появляются при обострении заболевания [19, 24, 25].

Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки 12-летнего мальчика с ОБ неизвестной этиологии. Двусторонние диффузные инфильтраты в нижних легочных полях

Диагностика поражений мелких дыхательных путей длительное время была сложной проблемой, так как рентгенологические и функциональные симптомы заболевания проявляются только в тяжелых случаях, когда измененной оказывается большая часть дистальных бронхов. Рентгенологическими признаками обструкции мелких дыхательных путей считается распространенное или локальное повышение прозрачности легочной ткани [4, 6, 17]. В острую фазу болезни (острый ОБ, согласно отечественной классификации болезней органов дыхания у детей 1995 г.) на рентгенограммах определяются признаки острого бронхиолита, у ряда больных обнаруживаются неоднородные инфильтративные затенения напоминающие «ватное легкое» или «снежную бурю» (рис. 1). В хронической стадии в большинстве случаев у детей с ОБ повышение воздушности сочетается с участками локального пневмосклероза и перибронхиальными изменениями [12, 19, 24, 26]. Редкими вариантами ОБ считаются одностороннее сверхпрозрачное легкое (синдром Свайера — Джеймса или Маклеода) и повышение воздушности с увеличением объема легкого или его доли в результате формирования булл [2, 26—28]. У части больных обнаруживаются только локальные фиброзные изменения без вздутия легочной ткани или нормальная рентгенологическая картина [24, 27]. Чувствительность обзорной рентгенографии при ОБ колеблется от 44 до 82% и зависит от локализации, объема и распространенности поражения [29].

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) произвело подлинную революцию в методах визуализации и сделало возможным тонкий структурный анализ бронхиального дерева вплоть до бронхиол. Диагностика ОБ основывается на выявлении прямых и косвенных признаков поражения дистальных бронхов. К прямым признакам относятся утолщение стенки и сужение просвета мелких бронхов при высокоразрешающей КТ (рис. 2); принято считать, что прямые признаки ОБ обнаруживаются у 10—20% больных [3, 4, 29, 30]. Иногда

Рисунок 2. Компьютерная томограмма ребенка с ОБ. Сужение просвета и утолщение стенки мелких бронхов (указано стрелками)

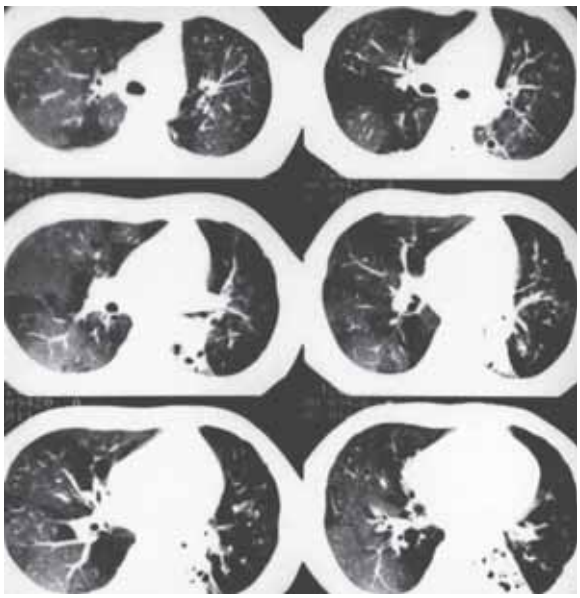

Рисунок 3. Компьютерная томограмма пациента с ОБ. При сканировании на выдохе распространенная негомогенность вентиляции легочной ткани

при ОБ описывают КТ-симптом «дерево в почках» или «ветку вербы», представляющий собой мелкие центрилобулярные разветвленные Y- или V-образные структуры толщиной 1—2 мм с утолщением на концах, которые являются утолщенными и заполненным экссудатом бронхиолами [31]. Косвенные признаки включают выявление мозаичной (негомогенной) вентиляции (перфузии), при которой участки повышенной воздушности, развивающиеся вследствие воздушной ловушки в результате обструктивного поражения бронхиол, чередуются с неизмененной легочной тканью (рис. 3), для лучшей визуализации этого симптома используют сканирование на вдохе и выдохе [30, 32]. В последние годы установлено, что чувствительность КТ в ранней стадии болезни не превышает 44%, что ограничивает возможности этого исследования и при легких формах заболевания. В связи с этим остается нерешенной проблема диагностики легких форм поражения бронхиол [30]. Бронхоэктазы (рис. 4) обнаруживаются у одной трети больных с ОБ [2].

Методам функциональной диагностики придается большое значение в выявлении обструктивных заболеваний легких. При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с ОБ типичными считаются необратимые или частично обратимые нарушения бронхиальной проходимости, проявляющиеся на ранних стадиях в виде снижения показателей мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 25%, 50%, 75% жизненной емкости легких (ЖЕЛ) $МОС_{25–75}$. Появление снижения объема форсированного выдоха за первую секунду $ОФВ_1$ свидетельствует о более распространенном поражении мелких дыхательных путей, в тяжелых случаях присоединяется и снижение ЖЕЛ [3, 4, 34]. У части больных изменения при спирометрии появляются только при обострении ОБ. Также отмечают повышение бронхиального сопротивления, остаточного объема легких, гипоксемию и снижение диффузионной способности легких, однако, эти нарушения выявляются при более тяжелых вариантах заболевания [19, 23, 25, 26].

Обобщая диагностические критерии постинфекционного ОБ, предлагаемые отдельными исследователями, наблюдавшими небольшие группы больных детей [2, 19, 35, 36] их можно суммировать следующим образом:

— анамнестические критерии: тяжелая респираторная вирусная инфекция с признаками бронхиальной обструкции, острый бронхиолит, пневмония в раннем возрасте; респираторные симптомы с рождения, аспирация, ингаляция токсичных веществ;

— клинические симптомы: кашель, свистящее дыхание, обструкция дыхательных путей и/или одышка, сохраняющиеся в течение более 6 недель после острого эпизода, несмотря на использование бронходилататоров и стероидов; длительно сохраняющаяся непереносимость физической нагрузки после легочных повреждений; рецидивирующий бронхообструктивный синдром; тяжелые респираторные симптомы, не соответствующие рентгенологической картине; постоянные влажные мелкопузырчатые хрипы над пораженными зонами (чаще с одной стороны);

— рентгенологические критерии: стойкое повышение прозрачности легкого и обеднение легочного сосудистого рисунка, одностороннеее сверхпрозрачное легкое;

— компьютерно-томографические (при проведении КТ высокого разрешения): сужение просвета и утолщение стенки мелких бронхов, негомогенность вентиляции и симптом «воздушной ловушки» (при сканировании на выдохе), участки вздутия, эмфизема, распространенные бронхоэктазы;

— сцинтипневмографические: значительное снижение легочной перфузии в зонах облитерации;

— спирометрические: преобладание обструктивного типа вентиляционных нарушений и их частичная или полная необратимость;

— исключение других хронических обструктивных болезней легких (муковисцидоза, аспирации инородных тел, врожденных пороков развития бронхов, туберкулеза, иммунодефицитных состояний).

Так как ОБ считается редким заболеванием, рандомизированные контролируемые клинические испытания лекарственных средств у данных пациентов не проводились и нет общепринятой схемы лечения заболевания. Основным терапевтическими направлениями являются использование бронходилататоров и противоспалительных средств. Сведения об эффективности кортикостероидов и цитостатиков противоречивы [23, 24, 37—39]. Использование системных стероидов может рассматриваться при тяжелом волнообразном течении вирусного бронхиолита со «светлым промежутком», в течение которого формируется облитерация бронхиол; рекомендуемая доза преднизолона 1—2 мг/кг/сут [2, 35]. Имеются данные о положительном терапевтическом эффекте длительных курсов макролидов, обладающих противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [11, 39, 40]. Опубликован успешный опыт лечения посттрансплантационного ОБ имфликсимабом [22]. Назначение ингаляционных стероидов позволяет уменьшить или полностью исключить число эпизодов свистящего дыхания у детей с ОБ [13, 38, 39, 41]. У части детей с ОБ ингаляционные бронходилататоры уменьшают клинические симптомы обструкции и частично улучшают бронхиальную проходимость [13, 23, 41]. По результатам небольших исследований, антихолинергические препараты оказались эффективнее β_2-агонистов [2, 41—43]. Антибактериальная терапия используется при обострении болезни, так как при микробиологическом исследовании бронхиальных смывов и мокроты, обычно выделяются пневмопатогенные микробы (*H. influenza, S. pneumonia, S. aureus*) [2, 19, 38]. При выраженной гиперинфляции легких применяется хирургическое лечение, направленное на уменьшение легочного объема [38].

Немногочисленные литературные данные о прогнозе постинфекционного ОБ у детей противоречивы, имеются сведения о тяжелом течении и неблагоприятных исходах ОБ в детском возрасте [12, 13, 24, 41, 43]. Другие публикации свидетельствуют о благоприятном прогнозе при этом заболевании у детей, даже в случаях тяжелого течения [23, 24, 43, 44]. Результаты длительного наблюдения детей (до 19 лет) с ОБ свидетельствуют, что с возрастом происходит уменьшение частоты обострений и выраженности физикальных изменений в легких, в то время как рентгенологические и функциональные изменения сохраняются, что позволяет предположить возможную роль детских бронхиолитов в формировании хронической обструктивной болезни легких у взрослых [3, 22, 45]. Своевременная диагностика постинфекционного ОБ представляет сложную проблему в связи с плохой осведомленностью врачей и недостаточной чувствительностью доступных диагностических методов, особенно для выявления легких форм болезни. Необходимы дальнейшие исследования для разработки новых диагностических и терапевтических подходов и уточнения прогноза заболевания во взрослой жизни.

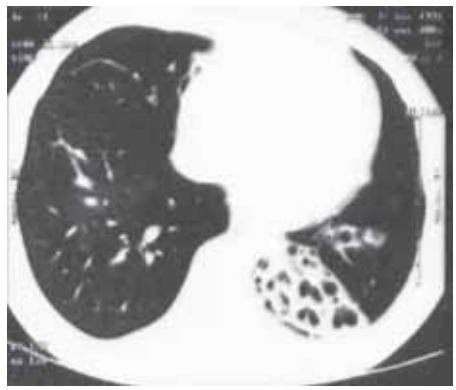

Рисунок 4. Компьютерная томограмма пациента с ОБ. Повышение воздушности легочной ткани, фиброателектаз нижней доли левого легкого, бронхоэктазы в нижней доли левого легкого и в средней доли правого легкого

Литература:

1. Овсянников Д.Ю. Острый бронхиолит у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2010. — 5 (2) : 75—84.
2. Спичак Т.В. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит. — М.: Научный мир, 2005 : 80.
3. Ryu J.H., Myers J.L., Swensen S.J. Bronchiolar Disorders // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — 168 : 1277—1292.
4. Wright J.L., Cagle P., Churg A. et al. Disease of small airways // Am. Rev. Respir. Dis. — 1992. — 146 : 240—246.
5. King T.E. Bronchiolitis. Interstitial lung diseases // Eur. Respir. Mon. — 2000. — 5 : 244—265.
6. Epler G.R., Colby T.V. The spectrum of bronchiolitis obliterans // Chest. — 1983. — 83 : 161—162.
7. Скворцов М.А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. — М.: Медгиз. — 1946 : 89—121.
8. Macleod W.M. Abnormal transradiancy of one lung. Thorax. — 1954. — 9 : 147—153.
9. Swyer P.R., James J.C.W. A case of unilateral pulmonary emphysema // Thorax. — 1953. — 8 : 133—136.
10. Голобородько М.М., Богданова А.В., Арестова Н.Е. и др. Эпидемиологические аспекты болезней мелких бронхов у детей // Медлайн-экспресс. — 2008. — 5 : 46—50.
11. Smith K.J., Fan L.L. Insights into post-infectious bronchiolitis obliterans in children // Thorax. — 2006. — 61 : 462—463.
12. Colom A., Teger A.M. Clinical prediction rule to diagnose post-infection bronchiolitis obliterans in children // Pediatr Pulmonol. — 2009. — 44 : 1065—1069.
13. Castro-Rodriques J.A., Daszeenies C., Garcia M. et al. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans : a 5 — year follow-up // Pediatr. Pulmonol. — 2006. — 10 : 947—953.
14. Овсянников Д.Ю., Пушко Л.В., Гитинов Ш.А. и др. Облитерирующий бронхиолит в исходе коревой пневмонии у ребенка раннего возраста // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2013. — 5 (2) : 41—46.
15. Богданова А.В., Попов С.Д., Наримбеков Э.О., Старевская С.В. Ранние морфологические признаки хронической обструктив-

ной болезни (бронхолегочной дисплазии) у детей раннего возраста: Тезисы 9 Нац. конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1999 : 369.
16. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2013. — 5 (1) : 5—12
17. Epler G.R. Diagnosis and treatment of constrictive bronchiolitis. Medicine Reports. — 2010. — 32 : 1—5.
18. Colby T.V, Myers J.L. The clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) // Semin. Respir. Med. — 1992. — 13 : 119—133.
19. Бойцова Е.В. Хронический бронхиолит у детей (истоки формирования, критерии диагностики, клинико-функциональные и иммунологические особенности): Автореф. дисс .... д.м.н. — СПб., 2003 : 34.
20. Мурыгина Г.Л., Бойцова Е.В., Сесь Т.П., Богданова А.В. Уровни провоспалительных цитокинов и клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа у детей с хроническим бронхиолитом // Педиатрия. — 2001. — 5 : 24—27.
21. Мурыгина Г.Л., Суркова Е.А., Бойцова Е.В. и др. Нейтрофилы и дисбаланс протеазы/антипротеазы при хроническом бронхиолите у детей // Медицинская иммунология. — 2002. — 4 (1) : 81—85.
22. Fulmer J., Fan L., Disho P.M., Rodgers C. et al. Saccessful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient wich tumor necrosis factor-? blockade // Pediatrics. — 2005. — 116 : 767—770.
23. Fischer G.B., Sarria E.E., Mattiello R. et al. Postinfection bronchiolitis obliterans in children // Paediatr. Respir. Rev. — 2010. — 11 (4) : 233—239.
24. Yalcin E., Dogru D., Haliloglu M. et al. Postinfection bronchiolitis obliterans in children : clinical and radiological profile and prognostic factors // Respiration. — 2003. — 70 : 371—375.
25. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Картавова В.А. и др. Оценка степени тяжести хронического бронхиолита у детей // Педиатрия. — 2001. — 5 : 27—31.
26. Clan P.W., Muridan R., Debruyne J.A. Bronchiolitis obliterans in children : clinical profile and diagnosis // Respirology. — 2000. — 5 (4) : 369—375.
27. Бойцова Е.В. Современные возможности диагностики хронического бронхиолита у детей // Вестник перинат. и пед. — 2001. — 3 : 36—40.
28. Chang A.B., Masel J.P., Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans : clinical, radiological and pulmonary function sequels // Pediatr. Radiol. — 1998. — 28 (1) : 23—29.
29. Stern E.J., Frank M.S. Small-airway diseases of the lung : finding at expiratory CT // AJR. — 1994. — 163 : 37—41.
30. Lynch D.A. Imaging of small airways disease // Clin. Chest Med. — 1993. — 14 : 623—634.
31. Rossi S.E., Franquet T., Volpacchio M., Gime A., Aguilar G.l. Tree-in-Bud Pattern at Thin-Section CT of the Lungs // Radiologic Pathologic Overview RadioGraphics. — 2005. — 25 : 789—801.
32. Desal S.R., Hansel D.M. Small airways disease : expiratory computed tomography comes of age // Clinical Radiology. — 1997. — 52 : 332—337.
33. Konen E., Gutierrez, Chaparro C. et al. Bronchiolitis obliterans syndromin lung transplant recipients: can thin — section CT findings predict disease before its clinical appearance? // Radiology. — 2004. — 231 : 457—473.
34. Cosio M.G., Ghzzo H., Hog J.C. et al. The relation between structural changes in small airways and pulmonary-function tests // N. Engl. J. Med. — 1978. — 298:1277—1281.
35. Hardy K.A. Childhood bronchilitis obliterans. In: Epler G. D., ed. Diseases of the bronchioles. — New York, Raven Press Ltd, 1994 : 415—426.
36. Jones M.H., Pitresz P.M., Stein R. T. Post-inections bronhiolitis obliterans // Pediatric Pulmonology. — 2004. — 26 : 64—65.
37. Champs N., Lasmar L.M.B.F., Camergos P.A.M. et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children // J. de Pediatria. — 2011. — 87 (3) : 1678—1682.
38. Teper A., Fisher G.B., Jones M.H. Respiratory sequelae of viral disease: from diagnosis to treatment // J. de Pediatria. — 2002. — 78 (S. 2) : 187—194.
39. Lino C.A., Batista A.K., Soares M.A.D. et al. Bronchiolitis obliterans : clinical and radiological profile children follow-up in a reference outpatient clinic // Rev Paul Pediatr. — 2013. — 31 (1) : 10—16.
40. Gerhard S., McDyer J., Girgis R et. al Maintence azitromycini therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. Result of pilot study // Am. J. Respir. Crit Care Med. — 2003. — 168 : 121—125.
41. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Мурыгина Г.Л. Фармакотерапия хронических обструктивных болезней легких у детей: Руководство по фармакотерапия в педиатрии и детской хирургии / Под ред. А.Д. Царегородцева и В.А. Таболина. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. — М., 2002. — Т. 1 : 154—165.
42. Teixeira M.F., Rodrigues J.C., Leone C., Adde F. V. Acute bronchodilator responsiveness to tiotropium in postinfectious bronchiolitis obliterans in children // Chest. — 2013. — 144 (3) : 974—80.
43. Moonnumakal S.P., Fan L.L. Bronchiolitis obliterans in children // Cur Opin Pediatr. — 2008. — 20 (3) : 272—278.
44. Lobo A.L., Guardiano M., Nunes T. et al. Postinfection bronchiolitis obliterans in children // Pediatr. Pulmon. — 2005. — 39 (3) : 193—208.
45. Alkrinawi S., Aviram M., Tal A. Long term follow-uP of children with post infectious obliterative bronchiolitis // Eur. Respir. J. — 1999. — 14 (S. 30) : 451.

Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, А. В. Волкова

Ставропольский государственный медицинский университет

В обзоре представлены современные сведения о механизмах взаимодействия вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и иммунной системы человека. Показан иммунодепрессивный потенциал ВЭБ, особенности иммунного статуса у детей с инфекционным мононуклеозом. Обсуждены варианты хронического течения ВЭБ-инфекции, связь с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями.

Ключевые слова: ВЭБ-инфекция, инфекционный мононуклеоз, иммунная система, иммуносупрессия, хроническое течение, исходы

Factors and Mechanisms of Immunosupression in Epstein-Barr Virus Infection

L. U. Barycheva, M. V. Golubeva, A. V. Volkova

Stavropol State Medical University

In the review the current information on the mechanisms of interaction of Epstein-Barr virus (EBV) and the human immune system. Shown immunosupressive potential EBV features of the immune status of children with infectious mononucleosis. Discussed options for chronic course of EBV infection, the relationship with lymphoproliferative and autoimmune diseases.

Keywords: EBV infection, infectious mononucleosis, the immune system, immunosuppression, chronic course and outcomes

Контактная информация: Барычева Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней СтГМУ, тел. 8-918-740-54-84, E-mail: for_ludmila@inbox.ru

УДК 616.9:578.825.11

Современные публикации свидетельствуют о ключевой роли иммунной системы в развитии инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1—4]. В связи с лимфотропизмом ВЭБ, инфекционный мононуклеоз относят к иммуносупрессивным заболеваниям, приводящим к транзиторному или стойкому вторичному иммунодефициту [5—8].

Установлено, что при Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) формируются иммунные нарушения, касающиеся как факторов естественного, так и адаптивного иммунитета, что влечет за собой утяжеление заболевания, учащение осложнений, возможность негладкого течения, рецидивов болезни и отражает суть инфекционного мононуклеоза как заболевания иммунной системы [5, 7, 8].

Основными мишенями для ВЭБ являются В-лимфоциты и дендритные клетки, имеющие на своей поверхности специфический рецептор — CD21 [1, 3]. Вместе с тем вирус латентно инфицирует эпителий ротоглотки, протоков слюнных желез, шейки матки, ЖКТ, гладкомышечные клетки, эндотелий сосудов и иммунокомпетентные клетки — Т-лимфоциты, NK, нейтрофилы, моноциты/макрофаги [1, 3, 4]. Главным резервуаром вируса являются В-лимфоциты. Поверхностный гликопротеин GP350 выступает посредником при проникновении возбудителя путем взаимодействия с CD21 [9].

В острую фазу инфекции заражены не менее 20% В-лимфоцитов. В период реконвалесценции количество зараженных клеток уменьшается, однако в течение всей жизни небольшое количество В-лимфоцитов (от 1 до 50 на 1 млн) инфицированы. Клетки памяти становятся местом пожизненной персистенции вируса [1], создавая предпосылки длительной персистенции ВЭБ, хронизации процесса, малигнизации лимфоидной ткани.

Элиминация ВЭБ на доиммунном этапе осуществляется системой врожденного иммунитета [3, 10].

Натуральные киллеры (NK-клетки) играют ключевую роль в дебюте инфекции, контролируя репродукцию вируса на низком уровне, еще до формирования факторов специфического иммунитета [10]. Показана высокая противовирусная активность NK с фенотипом $CD16^-CD56^+$ на территории миндалин, являющихся входными воротами для вируса [11]. Синтезируя высокие концентрации ИФγ, $CD16^-CD56^+$ препятствуют размножению ВЭБ в первые дни после заражения и ограничивают трансформацию В-лимфоцитов [10]. В дополнение к прямой противовирусной активности NK-клетки способствуют формированию адаптивного иммунитета в пользу Th1 — поляризации.

Существует мнение, что пациенты с высокой активностью $CD16^-CD56^+$ способны ограничивать распространение вируса на начальных этапах внедрения и имеют хороший иммунный контроль над ВЭБ [11].

В периферической крови больных инфекционным мононуклеозом количество NK-клеток обычно увеличено [7, 8, 12]. Однако имеются данные и об их снижении в острый период ИМ, что максимально выражено при тяжелом течении заболевания [13].

Белок gp350/220, один их основных гликопротеинов ВЭБ, обладает способностью стимулировать продукцию ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα [4], высокие уровни этих цитокинов часто обнаруживаются в сыворотке крови и в миндалинах пациентов с первичной инфекцией. Вместе с тем ИЛ1 и ИЛ6 увеличивают приток В-лимфоцитов в очаг инфекции, что расширяет возможности для их заражения [3].

Результаты взаимодействия моноцитов и ВЭБ зависят от стадии дифференцировки, чаще поражаются их предшественники [4]. ВЭБ инфицирует не менее 20% циркулирующих моноцитов. Эпизоды моноцитопении нередко наблюдаются во время острой фазы ИМ [4]. Показано, что моноциты и макрофаги могут участвовать в переносе вируса и способствовать его распространению [4, 14].

Взаимодействие с ВЭБ нарушает процессы фенотипической дифференцировки моноцитов и вызывает их каспазозависимый апоптоз [14]. Однако имеются публикации о том, что ВЭБ может способствовать выживанию зараженных моноцитов [15].

Продемонстрировано уменьшение фагоцитарной активности моноцитов и макрофагов под влиянием ВЭБ [4]. Снижение фагоцитарного потенциала макрофагов относят к факторам, ингибирующим противобактериальную защиту организма [4, 15].

Роль нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в развитии ВЭБ инфекции изучена недостаточно. Инфекционный мононуклеоз часто сопровождается нейтропенией, достигающей апогея на 3—4 неделе заболевания.

В лабораторных условиях показано, что при взаимодействии с НГ вирус Эпштейна-Барр проникает в клетку и транспортируется в ядро, даже если это не сопровождается экспрессией генов [4]. При острой инфекции ВЭБ инфицирует более 30% циркулирующих нейтрофилов. Через 20 часов после заражения 77% зараженных нейтрофилов погибают путем апоптоза, что подтверждается экспрессией маркеров апоптоза и их лигандов Fas/FasL, а

также повышением растворимых лигандов FasL, являющихся аутокринными посредниками гибели клеток [4]. В крови больных с ИМ появляются нейтрофильные антитела, которые также способствуют развитию нейтропении. Часть зараженных полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) элиминируется в результате активации Т-эффекторов [7].

Связывание ВЭБ с мембраной ПМЯЛ индуцирует синтез лейкотриена В4 (LTB4) и производство активных радикалов кислорода [4], что стимулирует передвижение и хемотаксис фагоцитов, повышает противовирусную функцию NK-клеток [16]. Продукцию LTB4 и активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами рассматривают как весомый механизм иммунной защиты против вирусного вторжения [4].

При исследовании иммунного статуса показано, что в острый период ИМ снижается фагоцитарная активность нейтрофилов [5, 17] и увеличивается количество НСТ-позитивных НГ. Уровень функционального резерва в индуцированном НСТ-тесте может быть, как снижен [22], так и повышен [18]. Показано увеличение апоптотического потенциала НГ [4].

Решающее значение в борьбе с вирусом Эпштейна-Барр имеет специфический (адаптивный) иммунитет [1, 19]. Ведущая роль цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) хорошо документирована с момента открытия ВЭБ [1, 19]. Специфические ЦТЛ направлены против белка вируса LMp и некоторых из нуклеарных антигенов. В дополнение к CTL, Т-хелперы ($CD4^+$) также могут выполнять функцию непосредственной элиминации зараженных клеток [20]. При благоприятном течении инфекции по мере снижения вирусной нагрузки часть активированных Т-лимфоцитов, выполнивших свои функции, погибает, остальные — превращаются в клетки памяти.

Патогенетически важной является способность ВЭБ поражать Т-лимфоциты еще в тимусе [21]. Экспрессия рецепторов CD21 незрелыми тимоцитами способствует их инфицированию и может приводить к нарушению их пролиферации, снижению функциональной активности, развитию в перспективе аутоиммунных заболеваний и опухолей.

Большинство авторов констатирует увеличение содержания Т-лимфоцитов при ВЭБИ [5, 7, 8, 12, 22, 23].

При анализе субпопуляционного состава определяется повышение количества $CD4^+$ в период разгара клинической симптоматики и через 2—4 недели после начала заболевания [13]. Однако существуют исследования, в которых обнаружено, что уровень этих клеток при ИМ не изменяется [24] или снижается [25].

Известно, что эффективность элиминации ВЭБ зависит от баланса Th1/Th2 [23, 26]. Поляризация иммунного ответа по Th2-типу на фоне избыточной вирусной нагрузки, индивидуальных особенностей иммунной системы ребенка, дисбаланса цитокинов, фоновых заболеваний способствует неэффективному противовирусному иммунитету и активной персистенции ВЭБ [7, 8, 23].

Определенный вклад в формирование иммунного ответа по такому пути может внести и сам вирус, изменяя соотношение экспрессии своих антигенов. Так, преимущественная экспрессия антигена EBNA1 повышает активность хелперов 2-го типа — Th2, а EBNA3c — хелперов 1-го типа — Th1.

При хронической ВЭБ-инфекции отмечается одновременное повышение Th1 и Th2, что сопровождается выраженным цитокиновым дисбалансом [7], приводящим к нарушению иммунологического контроля над вирусом.

В большинстве работ показано увеличение количества $CD8^+$ в острый период ВЭБ-инфекции [5, 7, 8, 12, 22, 23] с повышением активированных CTL — $CD8^+CD38^+$ и $CD8^+HLADR^+$. Вместе с тем имеются публикации, свидетельствующие об уменьшении содержания Т-эффекторов в зависимости от тяжести заболевания [13].

Спустя 1,5—4 месяца у детей, перенесших ИМ, повышение показателей Т-клеточного звена иммунитета, как правило, не выявляется, что отражает естественное угасание противовирусного иммунитета по мере выздоровления [7, 8]. Динамика иммунологических показателей у детей 6—17 лет по сравнению с детьми 1—5 лет является более инертной. В значительном проценте случаев через 6 месяцев после перенесенного ИМ формируются признаки иммунной недостаточности с преимущественным нарушением по Т-клеточному типу [8, 27].

Существенный вклад в защиту от вируса Эпштейна-Барр вносит и гуморальный иммунитет. При первичной инфекции ВЭБ стимулирует достаточно сильный антительный ответ на белки цитолитической репликации — вирусный капсидный (VCA), ранний (EA), ядерный (EBNA), мембранный (LMP). Нейтрализующие антитела практически не эффективны на начальных этапах инфекции, они играют важную роль в борьбе с распространением вируса на поздних стадиях заболевания, блокируя проникновение вируса в чувствительные клетки и элиминируя вирус из внеклеточного сектора [1, 19].

В ряде публикаций регистрируется увеличение $CD21^+$ и $CD72^+$ у детей с ИМ [7, 8, 12], сохраняющееся более 3-х недель при тяжелой форме заболевания [13]. При этом существуют данные, свидетельствующие о снижении В-лимфоцитов в периферической крови в острую фазу инфекции [22]. Длительность количественного дефицита коррелирует с тяжестью заболевания.

Показатели сывороточных иммуноглобулинов у детей с ВЭБ характеризуются повышением IgM, особенно при тяжелом течении ИМ [5, 7, 8], что отражает поликлональную активацию их синтеза. Содержание иммуноглобулинов классов IgG и IgA в сыворотке крови не отличается от нормы или возрастает [5, 7, 8]. В отдельных исследованиях показано также повышение IgE [17].

Антитела к капсидному антигену (VCA) IgM достигают максимума на 1—2 неделях заболевания, циркулируют в течение 1—3 мес., в редких случаях сохраняются до 6 мес. [28, 29]. Их присутствие выявляется у 87—100% больных и является лучшим маркером острой инфекции. Наличие VCA IgM в крови больного в высоких титрах бо-

лее 3 мес. свидетельствует о затяжном течении ИМ и/или иммунодефицитном состоянии, Anti VCA IgG могут обнаруживаться с первых дней заболевания, однако максимальных значений достигают через 2—4 недели, сохраняются на достаточно высоких уровнях почти всю жизнь [28].

Антитела к раннему белку вируса (EA) определяются через несколько недель после заражения и могут обнаруживаться до 6 месяцев Длительное выявление высоких титров антител к EA (IgG, IgA) свидетельствует о сохраняющейся активности процесса или реактивации инфекции [28, 29].

Антитела к нуклеарному антигену (ENNA1) выявляются в крови через 1—3 месяца после инфицирования, длительно сохраняются на высоком уровне, в невысоких титрах определяются всю жизнь.

Увеличение в крови содержания IgG к VCA, IgG, IgA к EA, IgG к EBNA может свидетельствовать о реактивации ВЭБ.

Сегодня известен ряд уникальных механизмов «ускользания» вируса Эпштейна-Барр от действия иммунных факторов, обеспечивающих ему пожизненную персистенцию, как латентную так и хроническую [3, 17].

Существуют данные о способности мембранных протеинов ВЭБ подавлять продукцию интерферонов и индуцировать развитие Th2-ответа [26]. Показано снижение индукции ИФ-α и ИФ-γ и уклонение от факторов врожденного иммунитета.

По мнению современных исследователей, вирус Эпштейна-Барр успешно эволюционировал на протяжении тысячелетий, изящно манипулируя сетью цитокинов [4, 3]. При этом возможны как синтез вирусных белков, гомологичных нормальным цитокинам человека, так и изменение интерлейкинпродуцирующей способности инфицированных клеток [1].

В частности установлено, что ВЭБ кодирует белок BGRFI, гомологичный ИЛ-10 человека [30], который подавляет противовирусный иммунитет путем угнетения функции Т-цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров.

Продемонстрировано ингибирующее действие ВЭБ на синтез ФНОα моноцитами и макрофагами in vitro на уровне транскрипции [4].

Известно, что под влиянием вируса возрастает не только синтез ИЛ-1β и ИЛ-6, но и его ингибитора ИЛ-1Ra [31].

Показана способность ВЭБ подавлять синтез хемокинов MIP-1α, ингибировать продукцию PGE2, обладающего противовирусным действием [4]. Наконец, литический ген ВЭБ BARF1 нейтрализует пролиферативные эффекты колониестимулирующего фактора и тормозит секрецию ИФα, препятствуя развитию интерферонзависимых реакций врожденного противовирусного иммунитета [4].

В последние годы описаны отдельные вирусные белки, участвующие в ускользании от Т-клеточного иммунного ответа [32]. Синтез белка B13 снижает содержание ИЛ-12, блокируя дифференцировку Th1, функциональное созревание $CD8^+$ — лимфоцитов, активность CTL.

Как и большинство вирусов семейства *Gerpesviridae* ВЭБ кодирует белки, нарушающие распознавание антигена [8]. Существуют механизмы уклонения зараженных клеток от литического цикла ЦТЛ, в том числе ингибирование молекул главного комплекса гистосовместимости [9].

Показано, что поверхностный гликопротеин ВЭБ gp350 вызывает усиление экспрессии рецепторов апоптоза (Fas) на $CD4^+$ и $CD8^+$ — клетках и Fas — лиганда на моноцитах/макрофагов и нейтрофилах, что ведет к Fas — опосредованному апоптозу этих клеток [33]. При этом апоптозу часто подвергаются Т-лимфоциты фенотипа CD54RO (Т-клетки памяти). Этот механизм является одним из возможных путей формирования иммунодефицита на фоне Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

В соответствие с современными представлениями исход инфекции зависит от действия различных факторов, но преимущественно генетически детерминирован [34, 35].

В большинстве случаев при нормальном функционировании иммунной системы первичная ВЭБ-инфекция заканчивается формированием противовирусного иммунитета и клиническим выздоровлением. Развивается пожизненная латентная персистенция, характеризующаяся стабильным числом инфицированных клеток в крови и устойчивым сбросом вирусов в слюну [3]. Небольшое количество В-лимфоцитов (от 1 до 50 на 1 млн) инфицированы и несут в себе вирусную эписому с неактивированным фенотипом и отсутствием экспрессии латентных генов. Бессимптомную пожизненную персистенцию обеспечивает жесткий контроль экспрессии генов ВЭБ с ограничением его репликации [1] прежде всего цитотоксическими Т-лимфоцитами [4, 28, 29, 35].

Однако в некоторых случаях после выздоровления отдельные антигены ВЭБ продолжают экспрессироваться, формируется активная латенция. У таких пациентов спустя годы или даже десятилетия могут развиться ВЭБ-ассоциированные пролиферативные заболевания — лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, болезнь Ходжкина [28, 29, 36, 37].

Показано, что присутствие отдельных аллелей HLA класса I (HLA-A*01) коррелирует с частотой и тяжестью ИМ. Эти же аллели HLA являются факторами риска для развития EBV-ассоциированной лимфомы Ходжкина [35].

Нарушение регуляции ВЭБ-специфического иммунного ответа [1, 3], вероятно, связано с формированием аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ревматоидного артрита и рассеянного склероза [34].

Показано хроническое активное течение ИМ (CAEB) со стойкими или рецидивирующими симптомами — лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и развитием серьезных осложнений, в том числе гематологических, гастроэнтерологических, легочных, со стороны глаз, кожи и сердца — формирование аневризмы и пороков [28, 38, 39, 40].

Японскими авторами предложены критерии этого заболевания, наряду с клиническими признаками включив-

шие высокие титры VCA IgG > 1:640, EA IgG > 1:160, IgA VCA, IgA EA, очень высокую вирусную нагрузку (до 50 000 копий в мл) [38].

Тяжелая хроническая активная EBV-инфекция развивается с частотой 1: 800 тыс. у детей младше 15 лет, преимущественно в Японии и Китае и сопровождается развитием опасных для жизни осложнений, таких как гемофагоцитарный синдром (24,5%), интерстициальная пневмония (24,5%), печеночная недостаточность (15,1%), развитие злокачественных лимфом (11,3%). Уровень смертности среди детей в Китае был менее значительным (26,2%), чем сообщалось в Японии (43—61,5%) [39, 40].

Многие из неврологических осложнений, формирующиеся при хонической активной ВЭБ-инфекции, такие, как энцефалит, менингит, энцефаломиелит, церебеллит и миелит имеют длительное прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз [41].

Патогенетической особенностью хронической активной ВЭБ-инфекции является преимущественное поражение эффекторных клеток — Т-лимфоцитов и NK-клеток с более неблагоприятным вариантом течения при Т-клеточном варианте поражения [28].

Существуют публикации о том, что хронические заболевания печени могут быть единственным проявлением активной ВЭБ-инфекции с низкой репликацией вируса или частыми повторными активациями [42, 43].

Таким образом, в современных исследованиях показан иммунодепрессивный потенциал ВЭБ и патогенетические механизмы, способствующие формированию иммунной недостаточности [1, 2, 39].

При исследовании иммунного статуса установлено, что иммунные нарушения при первичной ЭБВИ имеют устойчивый характер и даже при легком течении заболевания сохраняются в течение 3 месяцев, при среднетяжелом и тяжелом — до 1 года и дольше [7, 8].

Иммунная компрометированность у детей, перенесших ИМ, лежит в основе высокой восприимчивости к инфекционным заболеваниям [12, 44—49].

Исследованиями отечественных авторов установлена роль ВЭБ-инфекции в формировании контингента часто болеющих детей [44, 48, 49]. На фоне первичного инфицирования или длительной персистенции вируса поражается лимфоидный аппарат и эпителий верхних дыхательных путей, что создает предпосылки для развития оториноларингологической патологии — экссудативного среднего отита, аденоидита, тонзиллофарингита, синусита [46, 47].

В значительном проценте случаев отмечается присоединение бактериальных, грибковых и вирусных инфекций таких как простой герпес, кандидоз, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [44, 46, 47, 50].

Во многих отечественных публикациях обоснована необходимость диспансеризации и использования иммунокорригирующей терапии у реконвалесцентов, перенесших инфекционный мононуклеоз [7, 8, 22, 24, 47—50]. Показано, что иммунная реабилитация предупреждает развитие ВЭБ индуцированной иммунной недостаточности и улучшает результаты лечения инфицированных детей [22, 27, 48, 49].

Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия между иммунной системой и EBV будет иметь решающее значение для терапии хронической ВЭБ инфекции, ВЭБ ассоциированных злокачественных новообразований, а также создания эффективной вакцины против вируса Эпштейна-Барр [2, 1].

Литература:

1. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus / A.D. Hislop [et. al.] // Annu Rev Immunol. — 2007. — V. 25. — P. 587—617.
2. Chen M.R. Epstein-barr virus, the immune system, and associated diseases // Front Microbiol. — 2011. — V. 2. — 5 p.
3. Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for Epstein-Barr-virus-driven disorders / D. Martorelli [et. al.] // Clin Dev Immunol. — 2012. — P. 1—19.
4. Savard M. Epstein-Barr virus immunossuppression of innate immunity mediated by phagocytes / M. Savard, J. Gosselin // Virus Research. — 2006. — V. 119. — № 2. — P. 134—145.
5. Чернышева О.Е. Клинико-иммунологические нарушения у детей раннего возраста с различным течением Эпштейна-Барр-вирусной инфекции / О.Е Чернышева, И.А. Клевцова, С.Я. Ярошенко // Журнал «Здоровье ребенка». — 2008. — № 2 (11). — С. 14—19.
6. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А.А. Арова, Л.В. Кромарь, А.М. Алюшин, О.А. Карпухина // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 26—31.
7. Кудин А.П. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей // Медицинский журнал: научно-практический рецензируемый журнал. Белорусский государственный медицинский университет. — 2007. — № 1. — С. 102—106.
8. Кудин А.П. Иммунологические нарушения при инфекционном мононуклеозе у детей // Медицинские новости: научно-практический информационно-аналитический журнал для врачей и руководителей здравоохранения: УП ЮПОКОМ, Республиканская научная медицинская библиотека, Редакция журнала «Здравоохранение». — 2007. — № 4. — С. 102—105.
9. The Epstein-Barr virus G-protein-coupled receptor contributes to immune evasion by targeting MHC class I molecules for degradation / J. Zuo, A. Currin, B. D. Griffin, C. Shannon-Lowe // PLoS Pathog. — 2009. — V. 5. — 1000255 p.
10. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from E BV-infected cells and activates signaling from toll-like receptor 3 / D. Iwakiri, L. Zhou, M. Samanta, M. Matsumoto // Journal of Experimental Medicine. — 2009. — V. 206. — № 10. — P. 2091—2099.
11. Tonsilar NK cells restrict B cell transformation by the epstein-barr virus via IFN-α/ T. Strowig, F. Brilot, F. Arrey, G. Bougras // PLoS Pathogens. — 2008. — V. 4. — № 2. — 27 p.
12. Баннова С.Л. Возрастные клинико-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии на современном этапе: Автореф. дис. ... к.м.н. — СПб, 2010. — 22 с.
13. Железникова Г.Ф. Варианты иммунного ответа при острой ВЭБ-инфекции / Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, А.С. Левина // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2005. — № 12. — С. 44—46.
14. Effects of Epstein-Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis /

J.J. Wang, Y.F. Li, Y.Y. Jin, X. Wang, T.X. Chen // Braz J Infect Dis. — 2012. — V. 16. — № 1. — P. 19—26.
15. Salek-Ardakani S. Epstein-Barr Virus Promotes Human Monocyte Survival and Maturation through a Paracrine Induction of IFN-α/ S. Salek-Ardakani, S.A. Lyons, R. John // The Journal of Immunology. — 2004. — V. 173. — № 1. — 321—331.
16. Gosselin J. Leukotriene B4 protects latently infected mice against murine cytomegalovirus reactivation following allogeneic transplantation / J. Gosselin, P. Borgeat, L. Flamand // Journal of Immunology. — 2005. — V. 174. — № 3. — P. 1587—1593.
17. Железникова Г.Ф. Значение иммунологических исследований при инфекционных болезнях у детей / Г.Ф. Железникова, И.И. Иванова // Детские инфекции. — 2007. — № 3. — С. 7—16.
18. Гульман Л.А. Современные аспекты клиники, течения и исходов инфекционного мононуклеоза у детей, вызванного вирусом Эпштейн-Барра / Л.А. Гульман, Л.М. Куртасова, А.А. Андреева // Инфекционные болезни. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 7—10.
19. Niller H.H. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases / H.H. Niller, H. Wolf, J. Minarovits // Autoimmunity. — 2008. — V. 41. — № 4. — P. 298—328.
20. Immunophenotyping at the time of diagnosis distinguishes two groups of nasopharyngeal carcinoma patients: implications for adoptive immunotherapy / J. Li [et. al.] // International Journal of Biological Sciences. — 2011. — V. 7. — № 5. — P. 607—617.
21. Todd S.C. EBV induces proliferation of immature human thymocytes in an IL-2-mediated response / S.C. Todd, C.D. Tsoucas // J Immunol. — 1996. — V. 156. — № 11. — P. 4217—4223.
22. Удилова Е.Е. Клиника, иммунокорригирующая терапия и функциональное состояние Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей: Автореферат дис. ... к.м.н. — Екатеринбург, 2007. — 24 с.
23. Турукина Н.В. Особенности генодиагностики инфекционного мононуклеоза у детей с учетом клинико-иммунологических показателей: Автореферат дис. ... к.м.н. — Уфа, 2010. — 23 с.
24. Краснова Е.И. Особенности иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии циклофероном / Е.И. Краснова, А.В. Васюнин // Охрана материнства и детства. — 2005. — № 1 (6). — С. 76—82.
25. Cytokine responses in a severe case of glandular fever treated successfully with foscarnet combined with prednisolone and intravenous immunoglobulin / Christine Ma [et al.] // Journal of Medical Virology. — 2009. — V. 81. — I. 1. — P. 99—105.
26. Epstein-Barr virus LF2: An antagonist to type I interferon / L. Wu, E. Fossum, C.H. Joo, K. Lee // J Virol. — 2009. — V. 83. — P. 1140—1146.
27. Клинико-иммунологический подход к оптимизации терапии у детей, часто болеющих респираторными инфекциями / И.В. Бабаченко [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — № 6. — С. 18—23.
28. Eligio P. EBV Chronic Infections / P. Eligio, R. Delia, G. Valeria // Mediterr J Hematol Infect Dis. — 2010. — V. 2. — e2010022.
29. Odumade O.A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections / O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H. Jr.Balfour // Clin Microbiol Rev. — 2011. — V. 24 (1). — 193 p.
30. Frequent recognition of BCRF1, a late lytic cycle protein of Epstein-Barr virus, in the HLA-B*2705 context: evidence for a TAP-independent processing / X. Saulquin, M. Bodinier, M. A. Peyrat, A. HisloP // Eur J Immuno. — 2001. — V. 31. — P. 708—715.
31. The IL-1 and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) response of human neutrophils to EBV stimulation: preponderance of IL-1Ra detection / C.J. Roberge [et. al.] // Journal of Immunology. — 1996. — V. 156. — № 12. — P. 4884—4891.
32. Salvetti M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / M. Salvetti, G. Giovannoni, F. Aloisi // Curr Opin Neurol. — 2009. — V. 22. — P. 201—206.
33. Цитотоксическая активность лимфоцитов периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей / Н.Р. Слепичева, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, А.П. Помогаева // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — № 4. — С. 64—70.
34. Shunbin N. Innate immune modulation in EBV infection / N. Shunbin // Herpesviridae. — 2011. — V. 2. — № 1. — 1 p.
35. Brennan R.M. A mechanism for the HLA-A*01–associated risk for EBV+ Hodgkin lymphoma and infectious mononucleosis / R.M. Brennan, S.R. Burrows // Blood. — 2008. — V. 112. — № 6 — P. 2589—2590
36. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma / S. Hohaus [et al.] // Clin Cancer Res. — 2011. — V. 1. — № 17(9). — P. 2885—2892.
37. Kennedy-Nasser A.A. Hodgkin disease and the role of the immune system / A.A. Kennedy-Nasser, P. Hanley, C.M. Bollard // Pediatr Hematol Oncol. — 2011. — № 28 (3). — P. 176—186.
38. Okano M. Features of Chronic Active Epstein-Barr virus Infection and Related Human Diseases // The Open Hematology Journal. — 2011. — V. 5. — P. 1—3.
39. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection / H. Kimura [et. al.] // J Infect Dis. — 2003. — V. 187. — № 4. — P. 527—533.
40. Clinical analysis and follow-uP study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases / G. Lu [et. al.] // Chin Med J (Engl). — 2009. — V. 122. — № 3. — P. 262—266.
41. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system / H. Fujimoto [et. al.] // Intern Med. — 2003. — V. 42. — P. 33—40.
42. Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients / M. Petrova [et. al.] // World J Gastroenterol. — 2006. — V. 12. — № 35. — P. 5711—5716.
43. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis / W. Li [et. al.] // World J Gastroenterol. — 2004. — V. 10. — № 23. — P. 3409—3413.
44. Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 6. — С. 34—39.
45. Боковой А.Г. Клиническое значение иммунологических показателей при инфекционном мононуклеозе у детей / А.Г. Боковой, М.Е. Домрачева // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5. — № 3. — С. 18—22.
46. Савенко И.В. Роль Эпштейна-Барр вирусной инфекции в формировании патологии лор органов в детском возрасте / И.В. Савенко, Е.А. Комарова // Российская оториноларингология. — 2007. — № 6. — С. 138—143.
47. Савенко И.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция как этиологический и патогенетический фактор формирования экссудативного среднего отита в детском возрасте / И.В. Савенко, М.Д. Субботина, Е.А. Комарова // Вестник оториноларингологии. — 2008. — № 4. — С. 49—53.
48. Лесина О.Н. Катамнез часто болеющих пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз и эффективность иммунореабилитации / О.Н. Лесина, Д.Ю. Курмаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2011. — № 2. — С. 63—68.
49. Симованьян Э.Н. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10. — № 2. — С. 16—21.
50. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова [и др.] // Газета «Новости медицины и фармации». Справочник специалиста. — 2007. — № 13 (219). — 46 с.

Опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей с перинатальным контактом по ВИЧ

С. Н. Шугаева[1], А. Г. Петрова[2]

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования»[1], ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск[2]

С позиций эффективности и безопасности оценен опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей с перинатальным контактом по ВИЧ на территории Иркутской области — регионе с высокой превалентностью и инцидентностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Ранняя щадящая иммунизация на основе традиционных сроков проведения и показаний к вакцинации формирует адекватный, умеренно выраженный противотуберкулезный иммунитет, подтверждаемый местными поствакцинальными реакциями и кожными туберкулиновыми тестами. Подтверждена высокая безопасность ранней щадящей вакцинации БЦЖ у детей при реализации перинатальной ВИЧ-инфекции. Клиническое течение туберкулеза у не вакцинированных детей, особенно раннего возраста, отличается тяжелым осложненным течением, склонным к прогрессированию.

Ключевые слова: вакцина БЦЖ-М, туберкулез, ВИЧ-инфекция, дети

Practice of Early Reduced-Antigenic-Load BCG-M Vaccination of HIV-Exposed Infants

S. N. Shugaeva, A. G. Petrova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies[1], Irkutsk State Medical University[2]

A practice of an early reduced-antigenic-load BCG-M vaccination of HIV-exposed infants in Irkutsk district, a district with the high HIV and tuberculosis (TB) prevalence, had been evaluated. It had been establish that the vaccination within the conventional time frame leads to the development of an anti-tuberculous immune response which, usually, is verified by the post-immunization reactions and the tuberculosis skin test results. A high safety of the reduced-antigenic-load BCG-M vaccination had been confirmed in cases with perinatally HIV-infected infants. The clinical development of the TB infection in non-vaccinated children, especially of the youngest age, had been characterized by a development of the hazardous complications which tend to be persistent.

Keywords: BCG-M vaccination, tuberculosis, HIV-infection, infants

Контактная информация: Шугаева Светлана Николаевна — к. м. н., доцент кафедры туберкулеза ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования»; 664049 г. Иркутск, м/н Юбилейный, д. 100; 8-914-924-34-30, shugaeva_s@mail.ru

УДК 615.37:616.98

Неотъемлемой составляющей системы профилактики туберкулеза у детей в нашей стране является вакцинация БЦЖ в первые дни жизни ребенка [1]. Особенное значение имеет предупреждение заболевания туберкулезом у детей с перинатальным контактом по ВИЧ, с учетом высокого риска туберкулеза в этой группе на территориях с высокой инцидентностью и превалентностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции [2—4].

Принимая во внимание опыт вакцинопрофилактики других инфекций у больных ВИЧ-инфекцией детей [5—7] и в соответствии с рекомендациями ВОЗ для территорий с высокой заболеваемостью туберкулезом [8], в Иркутской области с 2004 г. действует приказ управления здравоохранения (№ 502/124-п от 06.07.2004 г.), который в рамках комплекса услуг по оказанию медицинской помощи детям, рожденным больными ВИЧ-инфекцией матерями, установил проведение им ранней щадящей иммунизации против туберкулеза [9]. Используется вакцинный препарат БЦЖ-М, менее реактогенный и, соответственно, более безопасный по сравнению с вакциной БЦЖ [1,10]. Первичная иммунизация проводится всем новорожденным детям, рожденным больными ВИЧ-инфекцией матерями, на 3—7 день жизни при отсутствии общих противопоказаний для вакцинации против туберкулеза. Новорожденным, не получившим прививку по медицинским показаниям, вакцинация БЦЖ-М проводится в детской поликлинике сразу после исчезновения состояний, явившихся причиной отказа от вакцинации в первые дни жизни ребенка. Дети, вакцинированные БЦЖ-М, выписываются из родильного дома только после документально подтвержденного отсутствия заболевания туберкулезом у совместно проживающих и членов его семьи.

Цель настоящего исследования: анализ эффективности и оценка безопасности ранней чадящей иммунизации против туберкулеза детей, перинатально экспонированных ВИЧ на основе традиционных сроков проведения и показаний к вакцинации БЦЖ.

Материалы и методы исследования

С одобрения этического комитета проведено рандомизированное исследование, включающее 244 детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Из них: 154 перинатально ВИЧ-экспонированных ребенка в возрасте 2—18 мес.; 51 ребенок с реализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией в возрасте 12 мес. — 12 лет; 38 детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, в возрасте 7 мес. — 12 лет. Проведен анализ осложнений вакцинации БЦЖ у 91 ребенка в возрасте от 3 мес. до 2 лет (сплошная выборка), зарегистрированных в 2005—2011 гг. в Иркутской области.

Данные представлены в виде относительных величин и 95% доверительных интервалов к ним [ДИ]. Для анализа связи двух признаков использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами p принят равным 0,05. Использован критерий χ^2 (при $P_n < 10$ — с поправкой Йетса) при сравнении групп по бинарному признаку.

Результаты и их обсуждение

Иркутская область относится к территориям с высокой превалентностью и инцидентностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза, с неблагоприятной динамикой сочетанной патологии (рис. 1). Широкое вовлечение в эпидемию женщин репродуктивного возраста привело к ежегодному увеличению числа детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями [3, 4]. Так, в 1999 г. в области родилось 34 перинатально ВИЧ-экспонированных ребенка; в 2002 — 319 детей; в 2007 — 2012 г г. — свыше 600—700 детей ежегодно. За период с 1999 г. по 2012 г. от больных ВИЧ-инфекцией матерей в области родилось более 6 000 детей.

Из 38 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, заболевших туберкулезом, 42,1% [23,8; 60,4] детей по разным причинам не были привиты вакциной БЦЖ-М. Подавляющее большинство не иммунизированных детей (14 детей — 87,5%) проживали в семейном или квартирном контакте с больными туберкулезом, выделяющими микобактерии туберкулеза (МБТ), у 6 детей (37,5%) один или оба родителя умерли от туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Возраст 11-ти не вакцинированных БЦЖ детей (68,75%) не превышал 3-х лет на момент установления диагноза туберкулеза. У детей раннего возраста туберкулез протекал наиболее тяжело, с развитием осложненных, сочетанных и прогрессирующих форм — 8 детей (72,73%). Туберкулез у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, не привитых БЦЖ-М, протекал с более частым развитием осложненных и диссеминированных вариантов туберкулеза; в 2-х случаях развился фатальный генерализованный туберкулез (рис 2).

В группе детей с моноинфекцией ВИЧ (n = 51) не вакцинированы БЦЖ-М 20 детей — 39,2% [23,9; 54,5], причем 12 из них — 60% рождены до принятия решения о вакцинации детей из перинатального контакта с ВИЧ-инфекцией в периоде новорожденности. Остальные дети имели обоснованные медицинские отводы от прививок живыми вакцинами (клинические признаки иммунодефицита, тяжелое поражение ЦНС и др.), один ребенок прибыл из другого региона в возрасте 12 месяцев. Среди привитых БЦЖ-М детей (31 чел.) местная прививочная реакция в виде рубца (Me = 4 ± 2 мм) зарегистрирована у подавляющего большинства детей (29 из 31 ребенка; 93,55%). Охват вакцинацией БЦЖ-М детей с ВИЧ-инфекцией, рожденных после 2004 г., составил 79,5% (31 из 39 детей), что свидетельствует о хорошем уровне специфической иммунизации детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Среди детей, перинатально экспонированных ВИЧ (n = = 154), вакцинированы БЦЖ-М 133 ребенка — 86,4%, [80,3; 92,5], из них в родильном доме — 90,9% [85,4; 96,5%], привиты в более поздние сроки — 9,1% [3,5; 14,6%] детей. Охват вакцинацией этой группы детей не отличается от таковой в общей популяции детей. Местная прививочная реакция оценена у 82 детей. У 95,12% [89,3; 100] детей сформирован рубец (Me = 4 ± 2 мм), что доказывает адекватность иммунного ответа при щадящей вакцинации БЦЖ-М у детей, перинатально экспонированных ВИЧ.

Рисунок 1. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс.) в Иркутской области за период 2005—2012 гг.

При анализе туберкулиновой чувствительности у больных ВИЧ-инфекцией детей выявлено преобладание отрицательных реакций при пробе Манту: у не привитых вакциной БЦЖ-М — 75% [45,7; 88,1] детей (15 из 20). Среди вакцинированных БЦЖ-М отрицательные кожные реакции зарегистрированы более чем в половине случаев — 58,06% [37,5; 78,6%] детей; БЦЖ-индуцированная кожная чувствительность развилась лишь у 7 детей — 22,58% [4,8; 40,4]. Выявлена слабая корреляционная связь между размерами поствакцинного рубца и папулы при пробе Манту (r = 0,22; p = 0,001).

У детей, перинатально экспонированных ВИЧ, в возрасте старше 6 мес. БЦЖ-индуцированная туберкулиновая реакция развилась у 66 из 97 детей — 68,04% [57,7; 78,3], что, наряду с местной реакцией на введение вакцины, свидетельствует о развитии эффективного противотуберкулезного иммунитета. Установлена умеренная корреляционная связь размеров поствакцинных рубцов и папул на месте введения кожного теста (r = 0,48; p = 0,001).

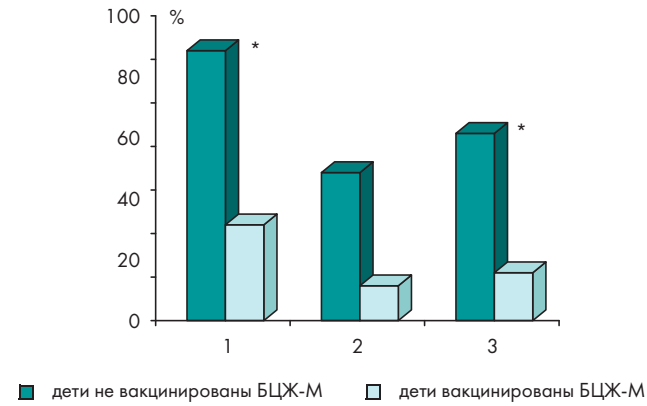

Рисунок 2. Частота встречаемости (%) раннего возраста манифестации и клинических вариантов туберкулеза детей ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в зависимости от вакцинного статуса: 1 — возраст до 3 лет; 2 — диссеминипрованные, в том числе генерализованные процессы; 3 — осложненное течение туберкулеза (* — достоверность различий по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Таблица 1. Частота встречаемости БЦЖ-индуцированных реакций у ВИЧ-экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей, (*P* [ДИ], %)

Поствакцинальные реакции БЦЖ-М	Дети, перинатально экспонированные ВИЧ старше 6 мес., *n* = 82 (1)	Дети с моноинфекцией ВИЧ, *n* = 31 (2)	Дети с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, *n* = 22 (3)	Статистическая значимость различий*
Поствакцинальный рубец	95,12 [89.26; 100]	93,55 [81.66; 100]	59,09 [34.1; 84.09]	p_{1-3} = 0,0029 p_{2-3} = 0,0069
БЦЖ-индуцированная туберкулиновая чувствительность	68,04 [58.14; 78.66]	22,58 [4.71; 40.48]	13,64 [0; 32.39]	p_{1-2} = 0,0001 p_{1-3} = 0,0001

*— по критерию χ^2, при p_n < 10 — χ^2 с поправкой Йетса

В таблице 1 представлена частота встречаемости развития поствакцинных рубцов и БЦЖ-индуцированных туберкулиновых реакций в наблюдаемых группах детей. Статистически значимо чаще заболевание туберкулезом развивается у детей с низким поствакцинным иммунным ответом, подтвержденным отсутствием поствакцинального рубца и БЦЖ-индуцированной кожной туберкулиновой чувствительности.

С позиций безопасности оценен вклад осложнений вакцинации БЦЖ у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, в общее количество осложнений, зарегистрированных на территории области, за период с 2005 по 2011 гг. За время массовой вакцинации детей, перинатально экспонированных ВИЧ (с 2004 г. вакцинировано более 4 000 детей), зарегистрирован лишь один случай локального осложнения БЦЖ. Ребенок, рожденный больной ВИЧ-инфекцией женщиной, вакцинирован БЦЖ-М в условиях родильного дома на 5-й день жизни. В возрасте 3-х месяцев диагностировано осложнение БЦЖ в виде левого аксиллярного лимфаденита. Проведено успешное противотуберкулезное лечение. Реализации ВИЧ-инфекции не произошло, и в возрасте 18 месяцев ребенок был снят с медицинского учета по риску перинатальной ВИЧ-инфекции.

При анализе структуры поствакцинальных осложнений у 90 ВИЧ-негативных детей установлено, что статистически чаще регистрируются локальные кожные поражения и регионарные лимфадениты — 64,13% [53,1; 75,1] детей. Ограниченные проявления поствакцинальных осложнений в виде холодных абсцессов, инфильтратов (34 ребенка — 57,63%) и регионарных лимфаденитов (29 детей — 49,15%) встречаются с равной частотой, у 4 детей (6,78%) диагностировано их сочетанное поражение.

У больных ВИЧ-инфекцией детей, вакцинированных БЦЖ в первые дни или месяцы жизни, до настоящего времени (за период 2004—2012 гг.) осложнений БЦЖ не зарегистрировано.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствует о высокой эффективности и безопасности ранней щадящей иммунизации БЦЖ-М детей, перинатально экспонированных ВИЧ.

2. Проведение вакцинации против туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ, не требует дополнительных методов обследования, особых показаний и индивидуального графика вакцинации и успешно реализуется с соблюдением традиционных сроков и на основе общих показаний, принятых во фтизиатрии.

3. Щадящий метод иммунизации формирует адекватный, умеренно выраженный противотуберкулезный иммунитет, подтверждаемый местными реакциями и кожными туберкулиновыми тестами.

4. Показана высокая безопасность ранней щадящей вакцинации БЦЖ-М детей с реализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией.

5. Клиническое течение туберкулеза у не вакцинированных БЦЖ детей, особенно раннего возраста, достоверно отличается тяжелым осложненным течением, склонным к прогрессированию.

Литература:

1. Туберкулез у детей и подростков / Под редакцией В.А. Аксеновой. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. — 272 с.
2. Клевно Н.И. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) / Н.И. Клевно, В.А. Аксенова // Пробл. туберкулеза. — 2008. — № 11. — С. 30—35.
3. Петрова А.Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция. — Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН, 2010. — 248 с.
4. Shugaeva S.N. The raging spread of HIV infection in the children and adolescents of the Irkutsk District of Siberia / S.N. Shugaeva, A.G. Petrova, I.V. Zaitsev // The International Journal of Health Wellness and Society. — 2011. — V. 1. — № 3. — P. 83—88.
5. Проблемы иммунизации ВИЧ-инфицированных детей / С.М. Харит и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — Т. 25. — № 6. — С. 13—17.
6. Результаты иммунизации ВИЧ-инфицированных детей против кори и дифтерии / С.М. Харит и др. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5. — № 2. — С. 12—16.
7. Иммунизация ВИЧ-серопозитивных детей (ретроспективное исследование) / Н.Ф. Снегова и др. // Детские инфекции. — 2004. — № 2. — С. 30—34.
8. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа. — Женева, 2004.
9. О БЦЖ вакцинации детей из перинатального контакта по ВИЧ: приказ ГУЗ и ЦГСЭН в Иркутской области от 06.07.2004 г. № 502/124-п. — Иркутск. — 2004.
10. Севастьянова Т.А. Локальные осложнения после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста в современных условиях / Т.А. Севастьянова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10. — № 2. — С. 42—46.

Обоснование выбора оптимальной пробиотической терапии острых кишечных инфекций у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта

Е. Р. Мескина, Н. М. Бочкарева

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Изучена сравнительная эффективность применения пробиотиков с различным штаммовым составом в комплексном лечении острой кишечной инфекции у 89 детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта. Проведено динамическое исследование состояния кишечной микрофлоры классическим бактериологическим методом и методом газожидкостной хроматографии с определением короткоцепочечных жирных кислот, содержания уровня углеводов в фекалиях и копроцитологических данных. Установлены различные сроки ликвидации диареи и особенности состояния показателей кишечной экосистемы после лечения в группах пациентов, получавших комплексный пробиотик, содержащий бифидобактерии и энтерококки, или лактосодержащий препарат.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, метаболическая функция кишечной микрофлоры, короткоцепочечные жирные кислоты

Justification of the Choice of Optimal Probiotic Therapy of Acute Intestinal Infections in Children with Functional and Chronic Disorders of Gastrointestinal Tract

E. R. Meskina, N. M. Bochkareva

Moscow Regional Research Clinical Institute

Studied the comparative efficacy of probiotics with different composition of strains in the complex treatment of acute intestinal infection in 89 children with functional disorders and chronic gastrointestinal tract. Conducted a dynamic study of the intestinal microflora bacteriological method and gas-liquid chromatography with the definition of short-chain fatty acid content of the level of carbohydrates in the feces and stool data. Set different dates for stopping diarrhea and features state of the intestinal ecosystem indicators after treatment in patients receiving comprehensive probiotic containing bifidobacteria and enterococcus, or probiotic containing lactobacillus.

Keywords: children, acute intestinal infections, metabolic function of the intestinal microflora, short chain fatty acids

Контактная информация: Мескина Елена Руслановна — д.м.н., зав. детским инфекционным отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г, Москва, ул. Щепкина 61/2, (499)269-24-01(Elena R. Meskina - MD, Head. children's infectious disease clinic; 129110, Moscow, Schepkina 61/2, (499) 269-24-01); e-mail: meskinaelena@rambler.ru

УДК 615.281.8:616.34

В настоящее время накоплены научные данные о положительном влиянии пробиотиков на состояние здоровья человека. Доказанные их эффекты представлены в Практических рекомендациях Всемирной Гастроэнтерологической Организации [1] и подробно описаны в обзорах литературы последних лет [2—4].

Иммуномодулирующие свойства пробиотиков осуществляются в тонкой кишке, где они временно доминируют, другие эффекты (микробное пищеварение, усиление барьерной функции кишечника, конкуренция с патогенами за адгезию и другие) опосредованы косвенно, путем модуляции кишечной микробиоты в толстой кишке путем увеличения числа взаимосвязанных с ними филотипов, что способствует снижению активности патогенов и их токсинов, выравниванию и стабилизации структуры микробного сообщества [1, 2, 4, 5].

Поскольку эффекты пробиотиков зависят от штаммового состава и конкретных условий применения (в частности, состояния желудочно-кишечного тракта), на сегодняшний день насущной необходимостью является целевой отбор определенных препаратов для решения конкретных терапевтических задач и сравнительные клинические исследования [2, 5, 6].

Собственные наблюдения показали, что у детей с функциональной и хронической патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) течение острых кишечных инфекций (ОКИ) имеет свои особенности [7, 8]. В среднем, при сравнении со сверстниками без таковых у них регистрируются умеренные проявления инфекционной диареи, но более выраженный и продолжительный болевой синдром. Состояние кишечной микрофлоры в остром периоде болезни характеризуется преимущественным дефицитом энтерококков и лактобацилл в условиях преобладания строгих протеолитических анаэробов, о чем свидетельствуют результаты определения метаболической функции кишечных бактерий. К моменту ликвидации клинических проявлений ОКИ сохраняются признаки повреждения эпителия в условиях углубления количественных и структурных микробиологических нарушений.

Очевидно, что отличия состояния кишечной экосистемы у детей с патологией ЖКТ в периоде развития ОКИ диктуют необходимость коррекции лечения с выбором оптимального пробиотического препарата.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное (методом конвертов) сравнительное клиническое исследование эффективности пробиотиков Бифиформ и Ацилол в лечении ОКИ у детей с фоновой патологией ЖКТ, госпитализированных в стационар. Диагностика ОКИ, определение тяжести и типа инфекционной диареи выполнены в соответствии с принятыми рекомендациями [9, 10]. Скрининг пациентов, включение их в исследование проведены в первые сутки госпитализации. Критерии включения — возраст детей от двух до 14 лет (в соответствии с инструкцией по применению пробиотика Бифиформ), три и более эпизодов кишечных дисфункций (болей в животе, нарушений характера стула в виде диареи, запора, неустойчивого стула или диагностированные ранее дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит) в течение предшествующего года; среднетяжелая форма ОКИ; госпитализация не позже 72 часов от начала заболевания; подписание законными представителями ребенка информированного согласия. Критерии исключения — тяжелая сопутствующая патология, отсутствие повторного обследования, пропуск приема препаратов более одного раза. В исследование было включено 94 пациента, исключено — пять детей (5,3%) в связи с нарушением протокола исследования. В итоге исследование завершили 89 детей.

В исследование были включены дети с ярко выраженной клинической картиной болезни, протекавшей на фоне отягощенного по многим факторам преморбидного состояния с проявлениями интоксикации и гипогидратации в большинстве случаев, кратностью дефекаций 5—15 раз в сутки, болевым синдромом (табл.1). Принцип деления инфекционных диарейных заболеваний на водянистые и инвазивные (согласно рекомендациям ВОЗ [10]) был положен в основу разделения пациентов на две группы, каждая из которых была рандомизирована на сопоставимые параллельные подгруппы детей, получавшие в составе комплексной терапии Бифиформ или Ацилол (табл.1). Эффективность лечения была оценена с учетом типа диареи.

В группе «водянистая ОКИ» в 80% наблюдений в реакции непрямой гемагглютинации («Рота-тест», НПО «Ростэпидкомплекс», г. Ростов-на-Дону, РУ № 91/317/14) была подтверждена ротавирусная инфекция. В группе «инвазивная ОКИ» у 32,7% пациентов был диагностирован (бактериологическим методом) сальмонеллез, у 16,2% — шигеллез. Пациенты получали общепринятую патогенетическую терапию (оральная, при необходимости инфузионная — 44,9% — регидратация, безлактозная

Таблица 1. Сравнительная характеристика подгрупп детей с водянистой и инвазивной ОКИ, получавших Бифиформ или Ацилол

Сравниваемые показатели	Частота регистрации признака (абс., %)			
	Водянистая диарея		Инвазивная диарея	
	Бифиформ (n = 20)	Ацилол (n = 20)	Бифиформ (n = 26)	Ацилол (n = 23)
Возраст: от 2 до 3 лет от 3 до 7 лет от 7 до 14 лет	6 (30,0) 14 (70,0) —	8 (40,0) 12 (60,0) —	9 (34,6) 8 (30,8) 9 (34,6)	9 (39,1) 10 (43,5) 4 (17,4)
Отягощенное преморбидное состояние (всего): — кишечные дисфункции в анамнезе — неврологическая патология — пищевая и лекарственная аллергия — повышенная заболеваемость ОРЗ — сочетание 3 и более факторов	20 (100) 20 (100) 9 (45,5) 10 (50,0) 7 (35,0) 12 (60,0)	20 (100) 20 (100) 8 (40,0) 8 (40,0) 6 (30,0) 10 (50,0)	26 (100) 26 (100) 8 (30,8) 9 (34,6) 8 (30,8) 10 (38,5)	23 (100) 23 (100) 6 (26,1) 10 (43,5) 8 (34,8) 6 (26,1)
Хронический гастродуоденит	1 (5,0)	1 (5,0)	7 (26,9)	6 (26,1)
Сопутствующие заболевания (всего): — ОРЗ — атопический дерматит	9 (45,5) 9 (45,5) 2 (10,0)	10 (50,0) 7 (35,0) 4 (20,0)	17 (65,4) 11 (42,3) 3 (11,5)	14 (60,9) 13 (56,5) 1 (4,3)
Гастроэнтерит Гастроэнтероколит Энтероколит	20 (100) — —	20 (100) — —	— 16 (65,4) 9 (34,6)	— 17 (73,9) 6 (26,1)
Лихорадка	16 (80,0)	17 (85,0)	23 (88,5)	22 (95,7)
Интоксикация	15 (75,0)	15 (75,0)	21 (80,8)	20 (87,0)
Гипогидратация	15 (75,0)	13 (65,0)	13 (50,0)	11 (47,8)
Гемодинамические нарушения	11 (55,0)	8 (40,0)	6 (23,1)	8 (34,8)
Рвота	20 (100)	20 (100)	15 (57,7)	16 (69,6)
Боли в животе	17 (85,0)	19 (95,0)	24 (92,3)	22 (95,7)
Гемоколит	—	—	18 (69,2)	13 (56,5)

по всем сравниваемым показателям подгруппы детей, получавших сравниваемые пробиотики, не отличались, $p > 0,05$

диета, смектит диоктаэдрический). Лечение водянистой диареи проводили без использования антибактериальных препаратов, а при инвазивном типе бактериальной ОКИ назначались аминогликозиды или нифуроксазид внутрь (100%).

Бифиформ (П № 013677/01 от 01.12.2006, Ферросан) содержит в кишечнорастворимой капсуле пробиотические бактерии двух штаммов *Bifidobacterium longum* (10^7 КОЕ), *Enterococcus faecium* SF 68 (10^7 КОЕ), вспомогательные вещества (глюкоза безводная 154,1 мг, лактулоза 0,5 мг, магния стеарат 3 мг, молочнокислая закваска 17,5 мг, камедь 12,5 мг). В качестве преимуществ препарата следует отметить нетребовательность к условиям хранения и возможность использования вне зависимости от приема пищи. Ацилол (РУ № ЛС-001915/06, ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО», Россия) также выпускается в капсулах, которые содержат смесь живых *Lactobacillus acidophilus* (10^7 КОЕ) и водорастворимый полисахарид инактивированных прогреванием кефирных грибков (0,4 г). Оба пробиотика назначались по одной капсуле три раза в день в течение 5—7 дней при водянистой и 7—10 дней — при инвазивной ОКИ.

Пациенты обследовались дважды – в момент госпитализации и после проведенного курса пробиотической терапии. Комплекс обследования включал: копроцитологическое исследование, определение общего уровня экскреции углеводов с фекалиями, качественно-количественное исследование кишечной микрофлоры (классическим бактериологическим методом по Р.В. Эпштейн-Литвак [11]), определение метаболической функции микрофлоры — продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) методом газожидкостной хроматографии [12, 13]. Последний метод позволяет определить абсолютные концентрации уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4), изомасляной (iС4), валериановой (С5), изовалериановой (iС5), капроновой (С6) и изокапроновой (iС6) жирных кислот, продуцируемых совокупностью кишечных бактерий. В качестве расчетных показателей дополнительно использовалось суммарное содержание КЖК, позволяющее судить об интегральной функциональной активности микрофлоры, а также показатели, отражающие структуру микрофлоры: анаэробный индекс (характеризует соотношение аэробных/анаэробных бактерий), индекс изокислот (определяет баланс сахаролитической/протеолитической микрофлоры). У здоровых детей фекальные концентрации КЖК находятся в прямой зависимости от возраста [13]. Поэтому для наглядного отображения уровня изменений в группах, состоящих из пациентов различного возраста, показатели метаболической функции микрофлоры представлены в виде медианы, выраженной в процентах от референсных значений (в качестве последних использовались данные О.А. Кондраковой и др. [13]).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc., США). Использованы критерии параметрической и непараметрической статистики, рекомендуемые для решения конкретных аналитических задач [14]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка ($M \pm m$), а для совокупностей, отличных от нормальных — в виде медианы (Me). Дискретные признаки выражены в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений).

Результаты и их обсуждение

Статистический анализ результатов исследования обнаружил отличия комплекса клинико-лабораторных эффектов сравниваемых пробиотиков, определявшихся штаммовым составом, но имеющих общую направленность как при водянистой, так и при инвазивной ОКИ. Так, использование пробиотика Бифиформ способствовало более быстрой (в сравнении с Ацилолом) ликвидации водянистого или жидкого характера стула вне зависимости от типа диареи (табл.2).

И, хотя к моменту окончания запланированного курса пробиотической терапии водянистой ОКИ нормализация стула была достигнута у всех наблюдавшихся вне зависимости от использованного пробиотика, разница между сравниваемыми подгруппами была подтверждена именно на ранних этапах лечения. Уже на третий день применения Бифиформа нормализация стула была достигнута у половины пациентов (55 против 25% в группе Ацилола, $p < 0,05$, использован χ^2), а к четвертому дню — у подавляющего большинства (90 против 55% соответственно, $p < 0,01$). Это способствовало тенденции к сокращению периода гипогидратации ($p < 0,1$, табл.1). Вместе с тем снижение концентрации ротавирусных антигенов в фекалиях было равновеликим в обеих подгруппах (Бифиформ: от 1,9 ± 0,3 до 0,5 ± 0,3 lg/г, $p < 0,05$; Ацилол: от 2,1 ± ±0,3 до 0,6 ± 0,3 lg/г, $p < 0,05$). Равным был и уровень вирусологической санации к моменту окончания лечения — 72 и 73% соответственно. Не отличалась также динамика содержания углеводов, концентрация которых отражает выраженность осмотического компонента диарейного синдрома [8]. Повышенная экскреция углеводов с фекалиями в остром периоде болезни была выявлена у 70—75% пациентов без существенного снижения частоты регистрации к моменту нормализации стула.

Однако обнаружены копрологические и микробиологические признаки (косвенные и прямые) динамики бактериального роста в кишечном тракте, подтверждающие достигнутый эффект Бифиформа. В периоде ранней реконвалесценции у получавших Бифиформ частота обнаружения воспалительного белка значительно снизилась (от 95 до 35%, $p < 0,05$; в группе Ацилола — от 100 до 75%, $p < 0,05$). Выявлена тенденция к уменьшению частоты регистрации энтерогенной стеатореи (от 35 до 20%) и бактериального брожения (от 35 до 10%). У лечившихся Ацилолом динамика показателей имела обратную направленность. И к моменту окончания лечения копрологические признаки повреждения эпителия и бродильного процесса — воспалительный белок (35 против 75% в группе Ацилола), жирные кислоты (20 против 50%), йодофильная флора (5 против 30% соответственно) у получавших Бифиформ встречались реже ($p < 0,05$). Парал-

Таблица 2. Средняя продолжительность симптомов заболевания (в днях) у детей, получавших Бифиформ или Ацилол

Симптомы заболевания	Средняя продолжительность (в днях), M±m			
	Водянистая ОКИ		Инвазивная ОКИ	
	Бифиформ (*n* = 20)	Ацилол (*n* = 20)	Бифиформ (*n* = 26)	Ацилол (*n* = 23)
Лихорадка	1,9 ± 0,1	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,4	2,6 ± 0,3
Интоксикация	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,1 ± 0,2
Гипогидратация	1,6 ± 0,2	2,3 ± 0,3	2,0 ± 0,3	2,4 ± 0,3
Гемодинамические нарушения	1,5 ± 0,2	2,0 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,2
Рвота	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,3
Нормализация стула	4,3 ± 0,3*	5,1 ± 0,3*	6,0 ± 0,5*	7,6 ± 0,2*
Жидкий стул	1,9 ± 0,2*	2,6 ± 0,2*	2,8 ± 0,4*	4,8 ± 0,5*
Болевой синдром	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,3*	3,5 ± 0,4*
Метеоризм	2,3 ± 0,4	2,8 ± 0,3	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,5
Патологические примеси в стуле — слизь — зеленое окрашивание — кровь	 1,3 ± 0,1 1,9 ± 0,4 —	 2,6 ± 0,4 2,3 ± 0,4 —	 4,3 ± 0,6 2,7 ± 0,5 2,3 ± 0,4	 5,9 ± 0,7 2,8 ± 0,6 3,2 ± 0,5

*— $p < 0,05$ при сравнении параллельных групп пациентов (использован критерий Стьюдента)

лельно отмечено статистически значимое нарастание концентрации лактобацилл в фекалиях (от 5,7 ± 0,4 до 7,6 ± 0,2 lg КОЕ/г, $p < 0,001$; в группе Ацилола без динамики: 6,0 ± 0,4 и 6,4 ± 0,3 lg КОЕ/г), а также частоты высева *E. faecium*. После лечения Бифиформом *E. faecium* обнаруживался у всех пациентов (в группе Ацилола в 75% наблюдений, $p < 0,05$). В качестве преимуществ Ацилола следует выделить снижение в процессе наблюдения количества лактозонегативных эшерихий (от 8,4 ± ± 0,5 до 6,0 ± 0,4 lg КОЕ/г, $p < 0,01$).

Динамическое исследование метаболической функции микрофлоры свидетельствовало об отсутствии прироста совокупной продукции КЖК и уксусной кислоты в обеих подгруппах. Но у получавших Бифиформ выявлено преимущественное увеличение концентрации пропионовой кислоты, а в подгруппе Ацилола — разветвленных КЖК ($p < 0,05$, рис.1). У каждого пятого пациента из подгруппы Ацилола перед выпиской из стационара обнаружены признаки гиперактивации протеолитических анаэробных бактерий (на уровне более 130% от нормы) и отсутствие таковых среди получавших Бифиформ. В большинстве наблюдений (55—70%) вне зависимости от назначенного пробиотика инфекционный процесс завершился формированием пропионовокислого брожения.

В группе «инвазивная ОКИ» ликвидация жидкого характера испражнений к пятому дню лечения происходила чаще (73,9 против 42,3%, $p < 0,05$), сопровождаясь более короткой продолжительностью абдоминального болевого синдрома (см. табл. 2). К 10 дню наблюдения у всех детей, получавших Бифиформ, нормализация стула была достигнута. Тем самым использование Бифиформа при инвазивной диарее повышало эффективность 10-дневного курса терапии на 17,4% (100 против 82,6% соответственно; 95% доверительный интервал от 3 до 36%, $p < 0,05$), хотя повторный высев сальмонелл или шигелл регистрировался чаще, чем при назначении Ацилола (62,5 против 37,5%, $p < 0,05$). Клинические признаки колита (спазм сигмовидной кишки и характерные патологи-

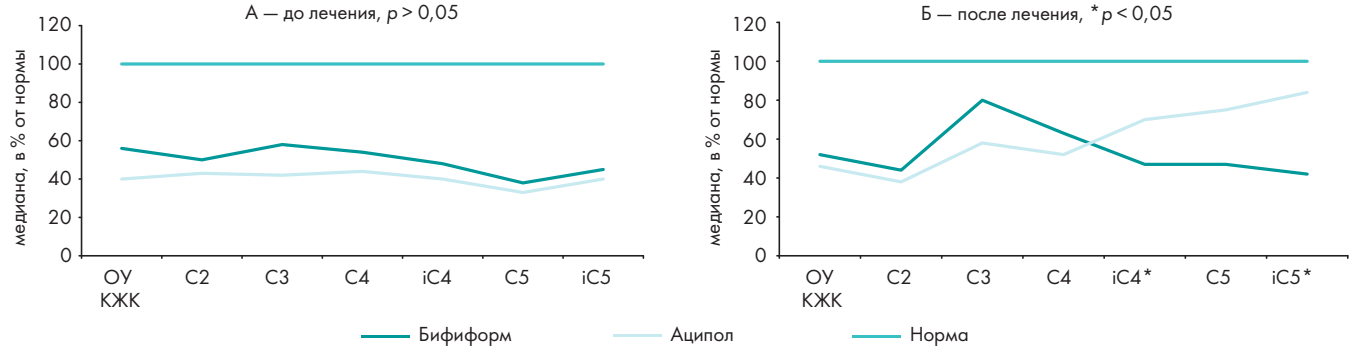

Рисунок 1. Концентрации КЖК (медиана, в % от нормы) у детей с водянистой ОКИ в динамике лечения Бифиформом и Ацилолом

ческие примеси в фекалиях) купировались в сравниваемых подгруппах в одинаковые сроки (табл. 2).

Не выявлено существенной динамики среднего содержания углеводов в фекалиях у детей сравниваемых подгрупп. Умеренная экскреция углеводов была подтверждена в 70—73% наблюдений как в остром периоде болезни, так и в периоде ранней реконвалесценции. В обеих подгруппах на фоне проводимого лечения происходила ликвидация копроцитологических признаков воспалительной реакции с восстановлением кишечного эпителия. Статистически значимо уменьшилось количество лейкоцитов, слизи, воспалительного белка и эритроцитов. Вместе с тем в копроцитограммах после курса Бифиформа большие количества воспалительного белка (7,7 против 39,1% у получавших Ацилол) и эритроцитов (15,4 против 47,8% соответственно) встречались реже ($p < 0,05$).

При бактериологическом обследовании в подгруппе Бифиформа выявлено существенное нарастание количества лактобацилл (от 5,4 ± 0,4 до 6,6 ± 0,5 lg КОЕ/г, $p < 0,01$; в группе Ацилола — без динамики: 4,5 ± 0,4 и 4,7 ± ± 0,5 lg КОЕ/г) и *E. faecium* (от 5,5 ± 0,5 до 6,9 ± 0,5 lg КОЕ/г, $p < 0,05$; в группе Ацилола: 6,2 ± 0,4 и 6,7 ± 0,7 lg КОЕ/г, $p > 0,05$).

В целом, как при водянистой, так и при инвазивной ОКИ, концентрация лактобацилл после лечения Бифиформом была статистически выше, чем после курса лактосодержащего пробиотика. Исследование метаболической функции микрофлоры также продемонстрировало сопоставимые тенденции (но на уровне более глубокого функционального дефицита при бактериальной ОКИ, рис. 2). Без существенных изменений общей популяционной активности кишечных бактерий в обеих сравниваемых подгруппах у получавших Ацилол прирост концентраций изомасляной и изовалериановой кислот был преимущественным (рис. 2). После лечения медиана индекса изокислот, отражающего структурный микробиологический дисбаланс с преобладанием строгих протеолитических анаэробов, у получавших Бифиформ находилась в пределах допустимых колебаний, а после использования Ацилола значительно превышала референсные значения (128 против

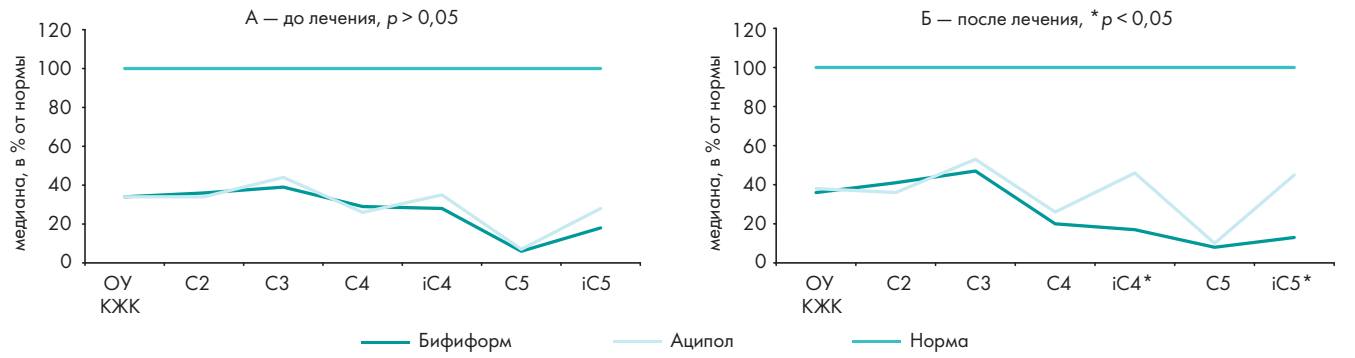

Рисунок 2. Концентрации КЖК (медиана, в % от нормы) у детей с инвазивной ОКИ в динамике лечения Бифиформом и Ацилолом

240% от нормы, $p < 0,01$). Метаболические признаки преобладания в структуре микрофлоры совокупности анаэробных бактерий с различными ферментативными функциями (высокие значения анаэробного индекса) встречались после лечения среди получавших Бифиформ в 19,2% случаев, Ацилол — у 43,5% детей.

Заключение

Настоящее исследование наглядно продемонстрировало, что эффекты пробиотических препаратов могут достигаться путем влияния на различные патогенетические механизмы формирования диарейного синдрома, в том числе за счет антагонистической активности в отношении строгих протеолитических анаэробов. Ранее было показано, что прирост в процессе развития ОКИ концентрации изомасляной кислоты является общей микробиологической закономерностью, но выражен максимально у детей с фоновой патологией ЖКТ и ассоциируется с недостаточной эффективностью лечения и длительно сохраняющейся деструкцией кишечного эпителия [8]. Будучи признаком роста, главным образом, бактерий родов *Bacteroides, Prevotella, porphyromonas,* (доминирующей группы у детей старших возрастных групп и взрослых), он может быть свидетельством их конкурентных преимуществ [15]. В настоящее время представители *Bacteroidetes* объединены в единый патокомплекс, а их патогенный потенциал реализуется в условиях нарушения внутренней среды кишечника или иммунной дисфункции [16], чему способствуют ОКИ.

Представляется, что сочетанное нарастание концентраций лактобацилл и энтерококков (основных представителей пристеночной микрофлоры тонкой кишки) в сочетании с менее выраженной постинфекционной активацией протеолитических анаэробов, может объяснять клинический эффект Бифиформа на уровне тонкой кишки, где осуществляется основное иммуномодулирующие действие пробиотиков.

Использование Бифиформа в комплексном лечении водянистой ОКИ в сравнении с Ацилолом сокращает продолжительность диареи на 1,5 дня (95% доверительный интервал от 0,5 до 3 дней) и повышает эффективность 10-дневного курса лечения инвазивной ОКИ на 17,4% (95% доверительный интервал от 3 до 36%) у детей старше двух лет с функциональной и хронической патологией ЖКТ.

Литература:

1. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline — Probiotics and probiotics — October 2011. URL : http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html
2. Rowland I. Current level of consensus on probiotic science. Report of an expert meeting-London, 23 November 2009 / I. Rowland, L. Capurso, K. Collins et al.// Gut Microbes. — 2010. — V. 1, № 6. — P. 436—439.
3. Oelschlaeger T.A. Mechanisms of probiotic actions — A review // Int J Med Microbiol. — 2010. — V. 300, № 1. — P. 57—62.
4. Sanders M.E. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut // J Clin Gastroenterol. — 2011. — V. 45. — Suppl. — S. 115—119.
5. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. — 2010. — № 2. — С. 26—32.
6. Yan F., Polk D.B. Probiotics and immune health //Curr Opin Gastroenterol. — 2011. — V. 27, № 6. — P.496—501.
7. Мескина Е.Р. Оптимизация тактики применения иммунобиологических препаратов в лечении острых кишечных инфекций у детей: Автореф. дис. ... д.м.н. — М., 2013. — 48 с.
8. Бочкарева Н.М. Особенности течения острых кишечных инфекций детей с отягощенным преморбидным состоянием. Оптимизация терапевтической тактики: Автореф. дис. ... к.м.н. — М., 2013. — 24 с.
9. Горелов А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: пособие для врачей / А.В. Горелов, Л.Н. Милютина, Д.В. Усенко. — М., 2006. — 91 с.
10. WHO Library Cataloging-in-Publication Data. 2009. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done // UNICEF/ World Health Organization (WHO), 2009.
11. Эпштейн-Литвак Р.В. Бактериологическая диагностика дисбактериоза: методические рекомендации. — М., 1977. — 20 с.
12. Иконников О.А., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. Способ разделения смеси жирных кислот, фракций С2—С7 методом газожидкостной хроматографии: патент РФ №9910669/12 от 04.04.1999 г.
13. Дисбактериоз кишечника у детей. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей: пособие для врачей / О.А. Кондракова, А.М. Затевалов, Л.Н. Мазанкова и др.. — М.: «Прототип», 2005. — 56 с.
14. Glants S. Медико-биологическая статистика. — М.: «Практика», 1999. — 459 с.
15. Monsma D.J. Anaerobic fermentation of mucin and dietary fiber by intestinal bacteria in an in vitro fermentation system. Degree: Ph.D. Degree Year: 1996 // Dissertation Abstracts International. — 1997. — T. 57, № 6. — C. 3665.
16. Falagas M.E., Siakavellas E. Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options // Int J Antimicrob Agents. — 2000. — V. 15, № 1. — P. 1—9.

Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями

О. В. Шамшева, И. В. Полеско

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

В статье приведены результаты клинико-диагностических методов оценки риска рождения ребенка с внутриутробной инфекцией, данные клинических исследований с доказанной эффективностью препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии недоношенных детей с тяжелыми внутриутробными вирусными инфекциями.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, интерферонотерапия, ВИФЕРОН®, дети

Interferon Treatment of Infants with Intrauterine Infections

O. V. Shamsheva, I. V. Polesko

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

The article describes the results of clinical diagnostic methods for risk assessment childbirth with intrauterine infection, data from clinical trials with a high level of evidence efficacy VIFERON® in adjuvant therapy in preterm infants with severe intrauterine viral infections.

Keywords: intrauterine infections, interferonotherapy, VIFERON®, infants

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней у детей №2 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 616.931-053.2

Ведущая роль в ранней детской смертности принадлежит перинатальной инфекции. В России частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет около 10—18%, уступая лишь внутриутробной асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям [1]. Процент рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции от матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями не имеет тенденции к снижению, а наоборот, возрастает, составляя, по данным разных исследователей, от 10 до 58% [2]. В первую очередь речь идет о вирусно-бактериальных инфекциях урогенитальной сферы беременных, в этиологии которых преобладают патогенные стафилококки, условно-патогенные микробы, такие как *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealiticum, Candida albicans*. Отмечается также неуклонный рост рецидивирующих форм инфекции с преобладанием экстрагенитальных поражений, как то генитальный герпес, папилломавирусная и цитомегаловирусная инфекции. Иногда инфекционный процесс принимает бессимптомное, но доброкачественное течение, например, при *Micoplasma hominis*, исходом которого является спонтанное выздоровление. В то же время, при герпетической инфекции, нередко происходит окклюзия, фиброз маточных труб и образование тубоовариальных абсцессов.

Выявление только бактериальной или вирусной инфекции в акушерстве явление довольно редкое (13—15%), в то время как так называемый TORCH-комплекс* имеет место в 72% случаев среди всех ВУИ [3]. Определить лидирующий патоген и этиологически значимый микроорганизм затруднительно. И, тем не менее, по данным И.И. Бочаровой и соавт., среди всех возбудителей, вызывающих этот комплекс, превалировал цитомегаловирус, доля которого приближалась к 90%, в остальных случаях диагностировались урогенитальный хламидиоз (60%), уреаплазмоз (66%), микоплазмоз (19%), вирус простого герпеса (71%) [3].

В большинстве случаев, инфекционно-воспалительные заболевания у беременных характеризуются инаппарантным течением и отсутствием параллелизма между тяжестью инфекционного процесса у матери и плода.

По существу, только наличие симптомов острого инфекционного процесса (нескольких очагов инфекции) в урогенитальной сфере матери к моменту родов является фактором риска рождения ребенка с внутриутробной инфекцией (ВУИ). Реализация же инфекционно-воспалительного процесса в неонатальном периоде имеет место лишь у одного из 10 внутриутробно инфицированных детей. Так, если общая заболеваемость новорожденных от матерей с урогенитальной инфекцией колеблется в пределах 50—100%, то число случаев рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции составляет от 30 до 58% [3]. Существенную роль также играет и состояние иммунитета беременной женщины, которое в свою очередь может определять нарушения иммунного гомеостаза плода, что увеличивает вероятность внутриутробного инфицирования и повышает восприимчивость к инфекции у новорожденных.

По данным И.И. Бочаровой и соавт., здоровыми рождаются 35,5% новорожденных, ВУИ диагностируется у 30,5% детей, из них в 17,5% — в тяжелой форме (пневмония, гастроэнтероколит, менингоэнцефалит, сепсис), в

* TORCH-комплекс*: T — токсоплазмоз (toxoplazmosis), O — другие инфекции (others), R — краснуха (rubella), C — цитомегаловирусная инфекция (cytomegalovirus), H — герпес (herpes simplex virus). Others — гепатит B и C, сифилис, хламидиоз, гонококковая инфекция, листериоз, ВИЧ-инфекция, ветряная оспа, энтеровирусная инфекция.

13% случаев — в виде локальных инфекционных процессов (пиодермия, конъюнктивит, ринит, омфалит, вульвит). Исследователями выявлены факторы риска рождения ребенка с ВУИ, к которым относятся выделение таких возбудителей, как хламидии и уреаплазма, обострение урогенитальных инфекций (УГИ) у матери в III триместре беременности в сочетании с отсутствием этиотропной и иммунокорригирующей терапии, а также слабость родовой деятельности и дородовое излитие околоплодных вод. При бессимптомных формах у 5—15% детей в ближайшие 1—2 года и в более поздние сроки регистрируются нарушения со стороны ЦНС, слуха, зрения, отставание в умственном развитии, плохая успеваемость в школе [4].

Наиболее информативным в диагностике ВУИ является микробиологическое исследование околоплодных вод, полученных при помощи амниоцентеза. Для уточнения этиологии заболевания проводится исследование содержимого цервикального канала и мочи с использованием стандартных микробиологических методов для определения характера микробной колонизации, включая внутриклеточные микроорганизмы, в крови выявляют специфические IgM и IgG-антитела. С учетом микробиологических данных проводят оценку фетоплацентарного комплекса (ФПК). Косвенно судить о ВУИ можно по клинико-лабораторным признакам, к которым относятся многоводие, утолщение плаценты, увеличение размеров живота, изменение в органах плода по данным УЗИ, нарушение гормональной функции ФПК.

Диагностика ВУИ у новорожденных детей зачастую представляет довольно сложную задачу, что связано с отсутствием дифференцирующих клинических признаков инфекции. Показано, что при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у недоношенных новорожденных детей наиболее часто ДНК вируса обнаруживалась в моче (18,7%), реже в крови — 13,3% и слюне (11,5%), еще реже в ликворе (8,2%). В целом, в моче ЦМВ обнаруживается в количествах в 180 раз больших, чем в крови [4].

Обнаружение ЦМВ у ребенка в течение 3-х недель жизни свидетельствует о внутриутробной передаче вируса от матери плоду. Выявление вируса после 3 недели жизни ребенка может отражать как врожденную, так и постнатальную инфекцию. По данным М.В. Павловой и соавт., у недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками ВУИ в первые недели жизни цитомегаловирус выделялся лишь в 26,2% случаев, в то время как через 1—6 месяцев — в 30,8% случаев. В.К. Котлуков с соавт. обращают внимание на отягощенный анамнез (заболевания урогенитального тракта и экстрагенитальные заболевания) у 80% матерей, чьи дети заболели цитомегаловирусной инфекцией в возрасте от 5 месяцев до 3-х лет жизни [5].

Не всегда обнаружение одной только ДНК свидетельствует об инфекционной активности вируса, в связи с чем предпочтение отдается комплексному лабораторному исследованию, включающему в себя выявление антител класса IgM и IgG, определение авидности анти-ЦМВ-АТ класса IgG, детекцию ДНК ЦМВ методом ПЦР и определение инфекционной активности ЦМВ культуральным методом. При этом выявление высокоавидных анти-ЦМВ-АТ имеет положительное прогностическое значение, так как в большинстве случаев сопровождается элиминацией маркеров ЦМВИ.

По сравнению с ЦМВИ, выявляемой на более поздних сроках неонатального развития, инфекция, ассоциированная с вирусом простого герпеса (ВПГ), в подавляющем числе случаев диагностируется уже на 1-ой недели жизни, что можно объяснить экспрессией ВПГ при крайне низкой вирусной нагрузке. По данным Р.Р. Климовой, В.В. Малиновской, Т.Г. Гусевой и соавт., выявление маркеров герпесвирусных инфекций у недоношенных новорожденных детей без клинических признаков ВУИ коррелирует с высокими уровнями ИЛ-6, что может рассматриваться как предиктор ВУИ [6]. По мнению этих же авторов, при повышении концентрации этого цитокина > 96 пг/мл существует 100% вероятность неонатального сепсиса у новорожденных. Необходимо отметить, что частота неонатального герпеса невысока и составляет, по разным данным, от 1:2500 до 1:60 000 живорожденных. При первичном генитальном герпесе во время беременности до 50% детей, а при рецидивах герпеса до 5% детей рождаются с признаками очагового или генерализованного герпеса. В случае нелеченого герпеса, протекающего в виде локализованной формы с поражением кожи, глаз и рта, у 50—70% новорожденных может развиться генерализованная форма или энцефалит, часто имеющий рецидивирующее течение на 1-м году жизни и высокую — до 50% — летальность.

Состояние беременности в 2,3 раза увеличивает риск развития острой папилломавирусной инфекции (ПВИ), что подтверждается десятикратным повышением вирусной ДНК, по сравнению с небеременными. Риск передачи ВПЧ от матери плоду варьирует, по данным разных исследователей, от 4 до 87%. ДНК ВПЧ находят в синцитиотрофобластах, амниотической жидкости, носоглоточном аспирате новорожденных, но крайне редко в лейкоцитах крови, что свидетельствует об инфицировании плода во время беременности или в родах. Проведенный в 2005 г. мета-анализ 9 исследований, включивший в себя более 2-х тысяч беременных женщин и новорожденных, выявил возможность вертикальной трансмиссии вируса в процессе родового акта.

Обсуждается вопрос о вероятности передачи ВПЧ от матери к плоду трансплацентарно. Симптомы ювенильного респираторного папилломатоза, вызываемого серовара-ми 6 и 11 типов, могут диагностироваться уже в раннем детском возрасте, что нередко сопровождается тяжелыми клиническими проявлениями и частыми рецидивами [7]. Тем не менее, вероятность самопроизвольной элиминации вируса и незначительный риск перинатального инфицирования обуславливают отсутствие показаний к прерыванию беременности. Так, по данным Солдатовой И.Г. и соавт., из 124 женщин в III триместре беременнос-

ти ВПЧ (включая онкогенные серотипы 16 и 18) методом ПЦР соскоба шейки матки был обнаружен в 67,7% случаев, но только в 32,3% случаев с помощью реакции транскрипционной амплификации NASBA-Real-time была определена клинически значимая концентрация вируса в ткани. Именно от этих женщин родились дети, инфицированные ВПЧ в 14,6% случаев [8]. По мнению Н.В. Зароченцевой и соавт., прегравидарная подготовка женщин, в которую входит выявление ВПЧ с типированием, а при необходимости цитологическое исследование PAP-тестом, позволяет проводить профилактику обострения ПВИ [9].

В развитии, клиническом течении и исходе инфекционных заболеваний у новорожденных детей ведущую роль играет состояние иммунной системы, в том числе интерфероновый статус, имеющий свои отличительные черты, что может спровоцировать срыв защитных реакций и развитие бактериальных и вирусных инфекций. Так, имеется указание на более высокое содержание ИФН в периферической крови доношенных новорожденных по сравнению с их матерями, а также на усиленную способность к продукции лейкоцитами крови ИФН альфа/бета и ИФН-гамма [10]. Прослеживается связь между значительным количеством «раннего» ИФН плода, его высоким содержанием в плаценте, амниотической жидкости на самых ранних сроках беременности и крови рожениц, что свидетельствует о повышенной его продукции фетоплацентарным комплексом. Однако, в отличие от ИФН-α взрослых, «ранний» ИФН плода и новорожденных в большей степени обеспечивает регуляцию, чем противовирусную или антибактериальную защиту. В тоже время по данным В.В. Малиновской и соавт., способность отвечать на индуцирующий стимул продукцией ИФН-α и ИФН-гамма подавляется под действием ВПГ и ЦМВ, особенно у недоношенных новорожденных детей с ВУИ [11].

Не вызывает сомнения тот факт, что в основе лечения любого инфекционного заболевания лежит принцип этиотропности. Не менее важная роль принадлежит интерферонам или индукторам интерферонов, которые способны решать несколько задач одновременно, в т.ч. повышать эффективность этиотропной терапии, уменьшать побочные эффекты, а также восстанавливать функции нарушенных звеньев иммунной системы.

По данным многочисленных исследователей, ИФН обладают разнообразными иммунобиологическими свойствами, выявляемыми на клеточном уровне. ИФН способны индуцировать невосприимчивость к вирусной инфекции, усиливать фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, а также обладают антипролиферативным действием, повышают синтез простагландинов [12, 13]. Биологические эффекты ИФН распространяются практически на все клетки организма и характеризуются незначительной видовой специфичностью, что способствует усилению индуцированного влияния на всю протективную систему организма. Это позволяет рассматривать ИФН как медиатор иммунных реакций с практически универсальным иммуномодулирующим действием [14]. Всем этим требованиям отвечает препарат ВИФЕРОН®, известный как рекомбинатный интерферон в комплексе с антиоксидантами — витаминами Е и С, усиливающими его противовирусную активность в десятки раз.

Препарат представлен в форме суппозитория с основой в виде масла какао, что с одной стороны, облегчает его введение, а с другой — соответствует по эффективности внутривенному введению. Последнее связано с механизмом действия препарата ВИФЕРОН®, которое заключается во всасывании действующего начала в геморроидальных венах прямой кишки. В отличие от парентерального введения, данный метод предохраняет вводимый интерферон от быстрой инактивации в ретикулоэндотелиальной системе печени. Исключительно широкий спектр действия интерферона, отсутствие резистентных штаммов дают основание считать ИФН перспективным в профилактики и лечении вирусно-бактериальных инфекций.

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт по изучению клинико-иммунологической эффективности препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии урогенитальных инфекций у матерей во время беременности, который сводится к снижению антигенной нагрузки и антенатальной иммунокоррекции у их новорожденных, что приводит к снижению частоты патологических состояний в раннем неонатальном периоде. Так, лечение препаратом ВИФЕРОН® беременных с герпес-вирусными инфекциями во II и III триместрах беременности приводило к снижению количества ЕК, клеток с фенотипом CD16+ CD18+, а также уровней IgA и IgM, частоты инфекционных осложнений у новорожденных в 1,5 раза как за счет тяжелых форм (с 20 до 12%), так и за счет локализованных инфекционных процессов (с 17,5 до 9%) [15]. Включение препарата в больших дозах в комплексную противовирусную терапию инфицированных беременных женщин с папилломавирусной инфекцией полностью предотвратило инфицирование их новорожденных детей [16].

В работах Абаевой З.Р. и соавт. (2001) было показано, что включение препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию дородовой подготовки беременных женщин инфицированных ЦМВ или ВПГ способствовало антенатальной иммунокоррекции у их новорожденных детей, проявлявшейся в нормализации иммунорегуляторных механизмов с усилением Th1 типа иммунного ответа (повышением индуцированной продукции гамма-ИФН и ИЛ-2), не снижая уровня Th2 (> ИЛ-4). Кроме того, лечение беременных уменьшало вирусопосредованную стимуляцию иммунитета плода (снижение NK и CD16+ CD8+ кл.) и выраженность вторичного Т- и В-клеточного иммунодефицита (тенденция к нормализации CD8+ DR+ кл., нормализация CD20+ кл, экспресии HLA DR АГ) с активацией гуморального иммунитета (увеличение IgG и IgM). Антенатальная иммунокоррекция препа-

ратом ВИФЕРОН® в итоге приводила к положительному клиническому результату. У новорожденных от леченых матерей снижалась частота тяжелых форм ВУИ в 1,5 раза, с 17,8 до 11,9%; малых форм ВУИ в 1,5 раза, с 13,3 до 9%; уменьшалась частота перинатальной патологии неинфекционного генеза в 1,6 раз, с 48,9 до 31,3%. Дети от не леченых матерей в 7,4 раз чаще рождались в асфиксии (11,1%), чем дети от матерей после виферонотерапии (1,5%) [17].

Еще более впечатляющие результаты получены при включении препарата ВИФЕРОН® в комплексную терапию недоношенных детей с тяжелыми внутриутробными герпетическими инфекциями. Раннее начало специфической противовирусной терапии в комбинации с интерфероном способствовало снижению летальности у недоношенных детей с 30,6 до 8,3% по сравнению с группой контроля. При этом статистически значимо сокращалось число таких тяжелых жизнеугрожающих состояний, как энтероколит и пневмония [18].

Таким образом, неуклонный рост рождения детей с проявлениями внутриутробной инфекции от матерей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, в том числе вирусными, низкий уровень диагностики и отсутствие широкого выбора этиотропных средств, требует особого внимания к данной проблеме.

На сегодняшний день препаратом выбора в комплексном лечении и профилактике урогенитальных инфекций у матерей во время беременности, по-прежнему, остается препарат ВИФЕРОН®, действие которого не ограничивается лишь снижением антигенной нагрузки и нормализацией интерферонового статуса, но также заключается в антенатальной иммунокоррекции их новорожденных детей. Собранная доказательная база, включающая в себя зарегистрированные и опубликованные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, наряду с удобным способом введения и отсутствием побочных эффектов, позволяет рекомендовать препарат ВИФЕРОН® в лечении внутриутробных инфекций у детей.

Рекомендуемая доза препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, для новорожденных детей, в том числе недоношенных с гестационным возрастом более 34 недель, в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваниях, включая менингит (бактериальный, вирусный), сепсис, внутриутробную инфекцию (хламидиоз, герпес, цитомегаловирусную инфекцию, энтеровирусную инфекцию, кандидоз, в том числе висцеральный, микоплазмоз) — 150 000 МЕ ежедневно по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч. Курс лечения — 5 суток.

Недоношенным новорожденным детям с гестационным возрастом менее 34 недель рекомендовано применение препарата ВИФЕРОН® 150 000 МЕ ежедневно по 1 суппозиторию 3 раза в сутки через 8 ч. Курс лечения — 5 суток.

Рекомендуемое количество курсов при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях, в т.ч. сепсис — 2–3 курса, менингит — 1–2 курса, герпетическая инфекция — 2 курса, энтеровирусная инфекция — 1–2 курса, цитомегаловирусная инфекция — 2–3 курса, микоплазмоз, кандидоз, в том числе висцеральный — 2–3 курса. Перерыв между курсами составляет 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена.

Рекомендуемая доза для взрослых препарата ВИФЕРОН®, включая беременных, в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта (хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующий влагалищный кандидоз, микоплазмоз) — 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5–10 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена. Беременным со II триместра беременности (начиная с 14 недели гестации) рекомендован препарат ВИФЕРОН® в дозе 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 10 суток, затем по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч каждый четвертый день в течение 10 суток; далее каждые 4 недели до родоразрешения ВИФЕРОН® в дозе 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 суток. При необходимости препарат показан перед родоразрешением (с 38 недели гестации в дозе 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 10 суток.

Рекомендуемая доза для взрослых препарата ВИФЕРОН® при первичной или рецидивирующей герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек, локализованной форме, легком и среднетяжелом течении, в том числе урогенитальной форме — 1 000 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 10 суток и более при рецидивирующей инфекции. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена. Рекомендуется начинать лечение сразу при появлении первых признаков поражений кожи и слизистых оболочек (зуд, жжение, покраснение). При лечении рецидивирующего герпеса желательно начинать лечение в продромальном периоде или в самом начале проявления признаков рецидива.

Беременным со II триместра беременности (начиная с 14 недели гестации) рекомендован препарат ВИФЕРОН® в дозе 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 10 суток, затем по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч каждый четвертый день в течение 10 суток; далее каждые 4 недели до родоразрешения в дозе 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 суток. При необходимости перед родоразрешением (с 38 недели гестации) препарат ВИФЕРОН® вводится в дозе 500 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 10 суток.

Литература:

1. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Т.9, №3. С.— 61—71.
2. Хашукоева А.З., Ибрагимова М.И., Хашукоева З.З., Бурденко М.В. Возможности применения Виферона в акушерско-гинекологической практике // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — №4, сентябрь. — 2007. — С. 22—27.
3. Бочарова И.И., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф. и др. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробных инфекций новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. — №5. — 2007. — С. 60—63.
4. Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С. и др. Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии виферoном на течение внутриутробной инфекции // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, №2. — С. 55—62.
5. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г., Блохин Б.М. и др. Иммунореабилитация детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, №1. — С. 45—52.
6. Климова Р.Р., Малиновская В.В., Гусева Т.Г. и др. Влияние герпесвирусных инфекций на уровень провоспалительных цитокинов у недоношенных новорожденных детей // Вопросы вирусологии. — №4, 2011. — С. 23—26.
7. Роговская С.И. Папилловирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2005.
8. Солдатова И.Г., Гетия Е.Г., Ашиткова Н.В. и др. Клиническая эффективность препарата Виферон-1 в комплексной терапии пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, №4. — С. 106—110.
9. Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Серова О.Ф. и др. Папилломавирусная инфекция у беременных // Российский вестник акушерства-гинекологии. — №6, 2011. — С. 77—80.
10. Соколов С.А., Королева Л.И., Тишков А.В. и др. Применение современных статистических методов для оценки взаимосвязи интерферонового статуса здорового новорожденного и его матери // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1, №4. — С. 331—340.
11. Малиновская В.В., Гусева Т.С., Паршина О.В. и др. Интерферoновый статус недоношенных новорожденных детей с клиническими признаками внутриутробной инфекции и его коррекция препаратами рекомбинатного интерферона — α2b (виферoном) // Российский Аллергологический Журнал. — №6, 2008. — С. 71—78.
12. Кешинян Е.С., Касохоа Т.Б. Система интерферона и ее возрастные особенности. Применение препаратов в неонатальном периоде // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1993. — Т. 38, №2. — С.15—17.
13. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях: Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения // Иммунология. — 1992. — №6. — С. 51—56.
14. Змызгова А.В. Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов. — М., 1990. — С. 42—43.
15. Бочарова И.И., Малиновская В.В., Аксенов А.Н. и др. Применение Виферона в комплексном лечении урогенитальных инфекций у новорожденных // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — № 6, ноябрь, 2009. — С. 28—32.
16. Тапильская Н.И., Воробцова И.Н., Гайдуков С.Н. Применение Виферона в III триместре беременности для профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека// TERRA MEDICA NOVA. — №3, 2006. — С. 1—2.
17. Абаева З.Р. Влияние Виферона на иммунитет новорожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом вирусом простого герпеса: Автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2001. — 28 с.
18. Куш А.А., Дегтярева М.В., Малиновская В.В. и др. Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном альфа-2 (Виферoном) недоношенных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями // Детские инфекции. — 2009, №3. — С. 40—44.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама

С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ

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

БЛОКИРУЕТ размножение вируса

ЗАЩИЩАЕТ здоровые клетки от заражения

ВОССТАНАВЛИВАЕТ баланс иммунной системы

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

СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами

P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории

феро́н | (499) 193 30 60 | viferon.su

Судорожный синдром у детей: роль герпесвирусных инфекций

Л. В. Вашура, М. С. Савенкова, Н. Н. Заваденко, И. Е. Колтунов, Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина, М. Ю. Калугина, А. В. Буллих

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Морозовская детская городская клиническая больница, ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России, Москва

Нередко в педиатрической практике судорожный синдром представляет большую опасность. Авторами было выделено 3 группы детей. у которых наиболее часто возникает судорожный синдром: «фебрильные» судороги, при нейроинфекциях и при эпилепсии. Дебют «фебрильных» судорог чаще возникает у мальчиков в возрасте до 1 года. Тогда как для судорог, возникающих при нейроинфекциях и эпилепсии, характерно их появление у детей в возрасте старше 3 лет. У 64,6% детей в этиологии превалировали герпесвирусы, особенно относящиеся к группе ЦМВ и ВГЧ6 типа. При поступлении ребенка в стационар с судорожным синдромом необходимо комплексное обследование, включающее не только стандартный набор, но и серологическое исследование крови (ИФА и ПЦР) для своевременной диагностики и реализации этиотропного лечения.
Ключевые слова: фебрильные судороги, герпесвирусы, обследование, лечение

Convulsive Disorder in Children: the Role of Herpes Virus Infections

L. V. Vashura, M. S. Savenkova, N. N. Zavadenko, I. E. Koltunov, N. V. Carazhas, T. N. Rybalkina , M. Yu. Kalugina, A. V. Bullih

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Morozov Children,s Clinical Hospital, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow

Convulsive disorder frequently poses a great danger. The authors distinguish three groups of children who most often have convulsions. Those are «febrile» convulsions, convulsions that accomapny neuroinfections and epilepsy. Male gender and age under 1 year are early predictors of «Febrile» convulsions. Convulsions accompanying neuroinfections and epilepsy manifest later. In 64,6 % of the children the main role belongs to herpesviruses, especially from the group of CMV and G6 type. When a child with convulsions is accepted to in-patient hospital, a complex comprehensive examination (ELISA and PCR) must be carried out to ensure timely diagnosis and treatment.
Keywords: febrile convulsions, herpes, examination, treatment

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

УДК 616.9:578.825.11

История изучения судорог берет свое начало с древних времен. Гиппократ писал, что фебрильные судороги наиболее часто возникают у детей первых 7 лет жизни и гораздо реже — у детей более старшего возраста. Прошло несколько веков, а этиология судорог до настоящего времени изучена недостаточно.

Частота судорог в детской практике равна 2,2—3,5% случаев в популяции. В Европе и США 2—4% всех детей имеют, по меньшей мере, один эпизод фебрильных судорог до пятилетнего возраста, в Японии этот процент значительно выше и составляет 8,8% [1]. Более 60% из них приходится на первые 3 года жизни.

Так почему же возникают судороги у детей? В литературе обсуждаются различные состояния, при которых могут возникать судороги. Судороги, по сути, отражают лишь реакцию детского мозга на провоцирующий фактор [2]. Патогенетическим механизмом реализации любых судорог являются синхронные патологические электрические разряды центральных двигательных эфферентных нейронов коры большого мозга в области прецентральной лобной извилины [3]. Однако непосредственные причины возникновения этих синхронных разрядов в каждом конкретном случае могут быть разные.

В литературе выделены следующие возможные причины возникновения данной патологии: лихорадка, инфицирование вирусами, генетические факторы и перинатальная патология [1, 4—6].

У детей часто возникают судороги, связанные с лихорадкой. Практически каждый десятый ребенок страдает судорожными припадками на фоне лихорадки. Клиническая практика показывает, что диагноз «фебрильные судороги» иногда трактуется слишком обобщенно, и врачи относят к фебрильным судорогам все случаи, сопровождающиеся высокой температурой. Нередко это приводит к тому, что не диагностируются вовремя опасные нейроинфекции, а также дается неточный прогноз судорог [7, 8]. Практически все герпетические вирусы являются нейротропными, могут вызывать тяжелые формы менингитов, энцефалитов, при которых 80% погибших нейронов не восстанавливаются. Результатом перенесенных тяжелых форм поражения ЦНС может быть исход в эпилепсию, ДЦП, гидроцефалию.

В 10—20% случаев судороги у детей имеют эпилептическую природу. На первом году жизни судороги обусловлены такими причинами как родовая травма, гипоксия, внутрижелудочковое кровоизлияние [4]. По мнению специалиста в области перинатальной медицины J.Volpe, «судороги у новорожденных или неонатальные судороги — самое первое и наиболее значимое проявление дисфункции» [9]. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, из 400 детей с фебрильными судорогами, у 85,6% в качестве основной причины рассматривается ОРВИ [10].

В последние годы интерес ученых и практических врачей был прикован к менее изученному вирусу герпеса 6 типа (ВГЧ-6 типа), который рассматривается в качестве этиологического агента возникновения фебрильных судорог у детей. По данным зарубежных авторов, на долю судорог, обусловленных ВГЧ-6, приходится 20—40% [11,

12]. В исследовании Никольского М.А. и Радыш М.В. изучалась роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в генезе фебрильных судорог у российских пациентов. Было обследовано 29 пациентов в возрасте от 1 мес. до 7 лет, поступивших в стационар респираторных инфекций с фебрильными судорогами. Для исключения инфекций, вызванных данными вирусами, применяли метод полимеразной реакции (ПЦР) в крови по стандартной методике. В результате, в 41% случаев в обследуемой группе фебрильные судороги были сопряжены с ВГЧ-6 типа [13].

Впервые ВГЧ-6 был выделен в 1986 году из лимфоцитов периферической крови пациентов с различными лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе инфицированных ВИЧ [14,15]. Новый вирус был назван В-лимфотропным вирусом человека и инфицировал только В-лимфоциты in vitro. Позднее был описан более широкий спектр клеточного тропизма, преимущественно к Т-клеткам, вследствие чего вирус переименовали в HHV-6 [13, 16, 17]. По данным российских авторов (ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), очень высокий процент (83,3%) серопозитивных по ВГЧ-6, диагностируют среди детей 1-го года жизни, что возможно обусловлено анамнестическими антителами (материнскими) и обнаружением маркеров свежего инфицирования. Можно предположить, что нарастание числа серопозитивных лиц с 8-летнего возраста связано с увеличением частоты контактов, способствующих распространению ВГЧ-6 [18, 19]. Антитела к HHV-6 отсутствуют в острой фазе болезни и начинают определяться в большинстве случаев на 6—8-й день от начала заболевания. IgM-антитела выделяются на 5-й день лихорадки и обнаруживаются в течение 2—3 нед. IgG-антитела появляются на 7-й день, достигая максимума через 2—3 нед, и персистируют длительное время [17, 20, 21]. Неврологическими осложнениями HHV-6, кроме фебрильных судорог, являются нейроинфекции (менингит, энцефалит), возможно развитие эпилепсии [13]. Причинами фебрильных судорог может быть как прямое повреждающее действие на ЦНС, так и опосредованное за счет активации интерлейкина-8 в ликворе [13]. Вместе с тем, в проведенных исследованиях по выявлению ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости у детей, определение ДНК этих вирусов в ликворе было очень низким, либо количество ВГЧ-6 было крайне малым [13].

Принимая во внимание значительное распространение герпетических вирусов, **целью** настоящей работы явилась оценка их роли в генезе судорожного синдрома и определение ранних предикторов его возникновения у детей.

Материалы и методы исследования

Для определения актуальности изучаемой проблемы нами был проведен ретроспективный анализ 761 истории болезни детей, поступивших за период с 2008 по 2010 год в инфекционно-боксированное отделение №19 МДГКБ. Результаты представлены на рисунке 1, видно, что за период 2008—2010 гг. большинство детей поступало в стационар с диагнозом «фебрильные судороги». Вместе с тем, детей, поступивших с судорогами, дебютирующими на фоне ОРВИ, в 2,1 раза стало меньше. В то же время, пациентов, поступивших с судорогами на фоне заболеваний нервной системы, стало в 1,5 раза больше. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости проведения более углубленного анализа изучения причин и этиологии данного состояния.

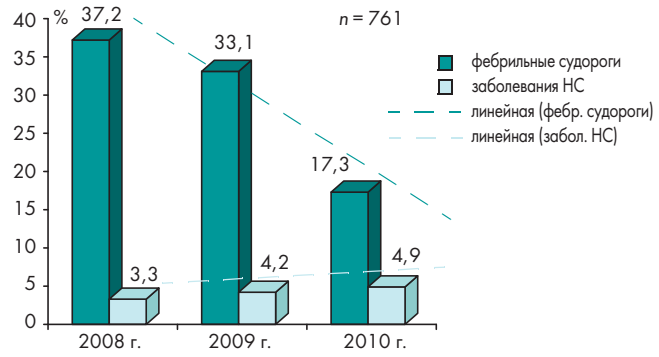

Рисунок 1. Соотношение судорог «фебрильных» и при заболеваниях нервной системы (НС) (%)

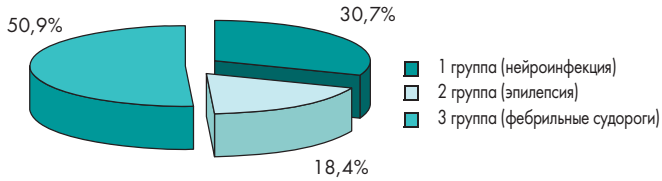

Рисунок 2. Структура судорожного синдрома у детей (*n* = 114)

За период с января 2012 года по сентябрь 2013 года было обследовано 114 пациентов в возрасте от 6 мес. до 15 лет, поступивших в Морозовскую ДГКБ в инфекционно-боксированное отделение с жалобами на развившиеся судороги. По характеру причин возникновения судорог было выделено 3 группы больных (рис. 2):

1 группа — нейроинфекции — 35 (30,7%);

2 группа — эпилепсия — 21 (18,4%);

3 группа — «фебрильные» судороги — 58 (50,9%) детей.

Методы обследования больных включали: сбор анамнеза, осмотр педиатра и невролога, клинический анализ крови, электроэнцефалограмму, при необходимости проведение компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга. При подозрении на нейроинфекцию проводилась люмбальная пункция. Для уточнения характера инфекционного процесса — серологическое исследование крови методом ИФА (учитывались значения положительных титров IgM и IgG, превышающие референсные в 2 и более раз), также методом полимеразной цепной реакции крови по стандартной методике в МДГКБ (зав. лабораторией — Буллих А.В.) и ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (зав. лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций — д.б.н., профессор Каражас Н.В.). Статистическая обработка проводилась с помощью программ Ex-

Таблица 1. Частота выявления герпесвирусов у детей с судорожным синдромом

Методы диагностики	Выявлен хотя бы один из вирусов, (*n*, %)	CMV, (*n*, %)	HSV, (*n*, %)	EBV, (*n*, %)	HHV6, (*n*, %)
ИФА (*n* = 97)	63 (64,9)	59 (60,8)	41 (42)	26 (26,8)	9 (9,27)
ПЦР (*n* = 50)	28 (56)	6 (12)	5 (10)	5 (10)	18 (36)

Таблица 2. Частота обнаружения IgM и IgG антител у детей с судорожным синдромом (по группам)

Группы больных	CMV IgM	CMV IgG	HSV IgM	HSV IgG	EBV IgM	EBV IgG	HHV6 IgG
	n, %	*n*, %	*n*, %	*n*, %	*n*, %	*n*, %	*n*, %
1 группа (*n* = 35)	2 (5,71)	24 (68,6)	4 (11,4)	20 (57,1)	3 (8,57)	13 (37,1)	17 (48,6)
2 группа (*n* = 20)	0 (0)	10 (50)	1 (5)	6 (30)	3 (15)	9 (45)	9 (45)
3 группа (*n* = 42)	1 (2,4)	25 (59,5)	1 (2,4)	15 (35,7)	1 (2,4)	4 (9,5)	28 (66,6)

el и пакета прикладных программ STATISTICA. Значимость различий количественных признаков оценивалась по *t*-критерию Стьюдента, по параметрическому методу (*t*-критерию Стьюдента для зависимых групп). Для сопоставления групп по количественным признакам использовали *U*-критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

На рисунке 3 представлено распределение пациентов с судорожным синдромом в зависимости от пола и основного заболевания. Как видно из рисунка, судороги с фебрильной провокацией чаще встречались у мальчиков, тогда как судороги с другими нозологиями — у девочек.

На рисунке 4 приведено распределение пациентов по возрасту в каждой нозологической подгруппе. Судороги с фебрильной провокацией (группа 3) встречались чаще у детей (мальчиков) в раннем возрасте (медиана составила 1 год). Судороги, развившиеся при эпилепсии (группа 2) и нейроинфекциях (группа 1), диагностировали у детей более старшего возраста (после 3-х лет). Полученные данные позволяют уже на догоспитальном и начальном госпитальном этапе сориентировать врача в отношении этиологии и причин судорожного синдрома, в особенности, когда они возникают у мальчиков первого года жизни. Примечательно, что фебрильные судороги у наших пациентов возникали преимущественно в зимнее время (с декабря по апрель), тогда как при нейроинфекции они не имели выраженной сезонности.

Таким образом, можно констатировать, что сезон года нельзя рассматривать в качестве раннего прогностического показателя, тогда как пол и возраст ребенка имеют значение для дифференциальной диагностики данного состояния на догоспитальном этапе.

Всем пациентам при поступлении в стационар с диагнозом «судорожный синдром» был исследован клинический анализ крови. Высокие уровни лейкоцитов отмечались у пациентов с «фебрильными судорогами» и у пациентов с нейроинфекцией. По данным статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни), было определено

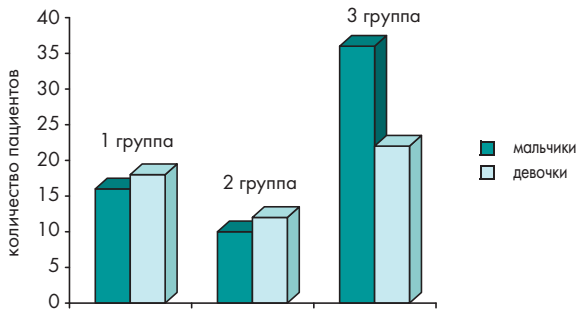

Рисунок 3. Распределение пациентов с судорожным синдромом в зависимости от пола и основного заболевания (*n* = 114)

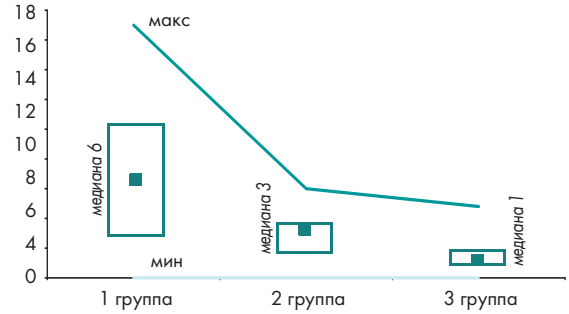

Рисунок 4. Распределение пациентов по возрасту в каждой нозологической подгруппе

Таблица 3. Частота выявления ДНК вирусов герпеса методом ПЦР в крови (n = 48)

Группы больных	CMV	HSV	EBV	HHV6
	n, %	n, %	n, %	n, %
1 группа (n = 24)	5 (20,8)	3 (12,5)	1 (4,1)	7 (29,2)
2 группа (n = 11)	1 (9)	1 (9)	3 (27,2)	4 (36,3)
3 группа (n = 13)	0 (0)	1 (7,6)	1 (7,6)	7 (53,8)

отсутствие достоверной разницы в уровнях лейкоцитов у пациентов с нейроинфекцией и пациентов с фебрильными судорогами (между распределениями показателей лейкоцитов указанных подгрупп $p > 0,05$). При нейроинфекции медиана уровня лейкоцитов равна $9,8 \times 10^9$, при фебрильных судорогах медиана распределения оказалась выше (14×10^9). Полученные данные свидетельствуют о том, что показатель уровня лейкоцитов при поступлении ребенка с судорожным синдромом в стационар не является достоверным и основополагающим критерием для оценки тяжести состояния ребенка и не определяет прогноз течения заболевания.

Наибольший интерес в настоящее время представляет роль вирусов в детерминации судорог. Нами был изучен вирусологический профиль у 97 из 114 пациентов, поступивших в стационар с направляющим диагнозом «судорожный синдром», при этом герпесвирусы были выявлены у 64,9% детей методом ИФА и у 56% — ПЦР (табл. 1).

Как следует из данных, представленных в таблице 1, герпесвирусы были выявлены более чем у половины обследованных больных, поступивших с диагнозом «судорожный синдром». По результатам серологического обследования крови диагностически значимые титры антител преобладали при CMV инфекции (60,8%), тогда как с помощью ПЦР чаще выявляли ДНК HHV6 (36%).

В таблице 2 представлена частота обнаружения IgM и IgG антител у детей с судорожным синдромом по группам. Преобладающей в 1 и 2 группах была цитомегаловирусная инфекция, тогда как в 3 группе — HHV6. Острых форм было значительно меньше, несмотря на то, что дети поступали в остром периоде болезни.

Преобладание антител к вирусам по группам при серологическом обследовании крови (в убывающем порядке) выглядит следующим образом:

1 группа: CMV > HSV > HHV6 > EBV;

2 группа: CMV > EBV > HSV > HHV6;

3 группа: HHV6 >CMV > HSV > EBV

Очевидно, герпетические инфекции, протекая под маской ОРЗ, бронхитов [22] нередко длительно и нераспознанно, могут приводить к формированию персистирующих форм, развитию вторичного иммунодефицита. Иммунокомпрометированные дети часто не вырабатывают IgM в острой форме заболевания, а увеличение IgG в 4 и более раз свидетельствует об остроте заболевания [23]. По полученным серологическим данным, в возникновении эпилепсии (2 группа) большее значение имеет персистенция цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекций. Однако при нейроинфекциях чаще выявлялись острые формы герпесвирусной инфекции. У детей 3 группы с «фебрильными судорогами преобладала HHV6 и CMV-инфекция.

Поскольку нередко в клинической практике врачи ориентируются на данные ПЦР, нами также было проведено исследование ПЦР крови на вирусы CMV, HSV, EBV и HHV6 у больных по группам для определения диагностической значимости метода (табл. 3).

Из данных таблицы 3 видно, что при возникновении судорожного синдрома часто диагностируется в ПЦР вирус герпеса 6 типа — от 29,2% (в 1 группе) — до 53,8% (в 3 группе). Для детей 1 группы с судорожным синдромом при нейроинфекциях, помимо HHV6 типа, значение имеют также CMV и HSV. У детей 2 группы с эпилепсией — HHV6, EBV; для 3 группы с «фебрильными» судорогами ведущим оказался HHV6.

Обнаружение ДНК герпесвирусов (в крови) (в убывающем порядке) распределилось по группам так:

1 группа: HHV6 > CMV > HSV;

2 группа: HHV6 > EBV;

3 группа: HHV6

Необходимо отметить, что для диагностики герпетических инфекций необходим комплексный подход с оценкой результатов данных и серологии и ПЦР.

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что под направляющим диагнозом «судорожный синдром» у детей скрываются не только «фебрильные» судороги, но и дебют эпилепсии и нейроинфекции, причем их возникновение не зависит от времени года.

2. Нами выделены ранние дифференциально-диагностические признаки судорог на догоспитальном этапе: у детей (мальчиков) первого жизни чаще возникают «фебрильные» судороги, тогда как дебют эпилепсии и нейроинфекций приходится на возраст старше 1 года.

3. По данным статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни) не было выявлено достоверной разницы в

уровнях лейкоцитов у пациентов всех трех групп. Следовательно, показатель уровня лейкоцитов при поступлении ребенка с судорожным синдромом в стационар не может служить достоверным критерием для дифференциальной диагностики.

4. Для выявления этиологических факторов, участвующих в генезе возникновения судорожного синдрома, рекомендуется комплексное обследование (серология крови — ИФА и ПЦР-диагностика).

5. У подавляющего большинства детей (64,6%), поступивших в стационар, было выявлено инфицирование герпесвирусами, в том числе и в репликативной фазе, что подтверждает их роль в развитии судорожного синдрома. Одними из основных являются вирусы CMV и HHV6.

6. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения значения герпесвирусов в генезе судорожного синдрома у детей и ориентируют практического врача на назначение своевременной этиотропной антигерпетической терапии.

Литература:

1. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: руководство для врачей. — «Медицина», 1999. — С. 169—195.
2. Медведев М.И. Проблемы диагностики и терапии судорожных состояний в раннем детском возрасте и пути их решения // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — №3. — С.149—158.
3. Кардашадзе Г.А., Шелковский В.И., Маслова О.И., Студеникин В.М. Первые судороги у ребенка: какова вероятность эпилепсии?// Детский доктор. — 2000. — №5. — С. 34—37.
4. Притыко А.Г., Савенкова М.С. Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций у детей с заболеваниями нервной системы: Методические рекомендации. — Москва, 2012.
5. Корнеев А.В., Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Лечащий Врач. — 1998. — № 3.
6. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А. Синдром хронической усталости // РМЖ. — 1997. — Т. 5, № 12.
7. Студеникин В.М., Шелковский В.И. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопросы практической педиатрии. — 2010:5:— С. 66—74.
8. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Фебрильные приступы // Русский журнал детской неврологии. — 2010. — № 5.
9. Volpe J. Neurology of Newborn. 8 Ed. Saunders, Philadelphia, 2008: 1094 p.
10. Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю., Вильниц А.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности фебрильных судорог при инфекционных заболеваниях у детей // Инфекц. Болезни. — 2007. — №5 (4): 45—50.
11. Murakami K. A study of the relationship between initial febrile seizures and human herpes virus 6, 7 infections // No To Hattatsu. — 2004. — 36 (3): 248—252.
12. Ward K.N., Andrews N.J., Verity C.M. et al. Human herpesvirus-6 and 7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland // Arch. Dis. Child. — 2005. — 90 (6): 619—623.
13. Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей // Вопросы диагностики и педиатрии. — 2012. — Т. 4, №4. — С. 46—48.
14. Мурзич А.В., Голубев М.А. Герпетическая инфекция //Южно-Российский медицинский журнал. — 1998. — № 3.
15. Хахалин Л.Н., Соловьева Е.В. Герпесвирусные заболевания человека // Клиническая фармакология и терапия. — 1998. — Т. 7.
16. Львов Н.Д., Мельниченко А.В. Вирусы герпеса человека 6, 7 и 8-го типов — новые патогены семейства Herpesviridae // Вопросы вирусологии. — 1999. — Т. 44, № 3.
17. Перминова Н.Г., Тимофеев И.В., Палецкая Т.Ф., Максютов А.З., Кожина Е.М. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса // Вестник РАМН. — 1998. — № 4. — С. 21—24.
18. Мелёхина Е.В., Чугунова О.Л., Каражас Н.В. Клинические формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей старше одного года / Тезисы: Педиатрия и детская хирургия // Данные ФГБУ «НИИЭМ им Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. — 2012.— Т. 3.
19. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. — СПб.: Лань, 1999.
20. Панченко Л.А., Кириченко И.И., Ходак Л.А. Возбудители герпес вирусных инфекций и наиболее важные клинические проявления у человека // Провизор. — 1999.
21. Абдулаев А.К. Клинико-функциональнон значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2011. — 29 с.
22. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: Метод. Рекомендации / Правительство Москвы, Депаратамент здравоохранения. — М. : Спецкнига, 2012. — 128 с.

Врожденный токсоплазмоз: клиническое течение и резидуальные исходы

Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, М. А. Кабулова, И. В. Косторная

Ставропольский государственный медицинский университет

Обследовано 69 детей раннего возраста с клинически манифестными формами врожденного токсоплазмоза (ВТ), диагностированными в Ставропольском крае с 1992 по 2012 гг. Клиническое течение ВТ характеризовалось преобладанием тяжелых форм заболевания, высокой летальностью (39,1%), преимущественным поражением ЦНС (100%) и неблагоприятным неврологическим прогнозом. У выживших детей в исходе ВТ формировались инвалидизирующие исходы перенесенного процесса в виде гидроцефалии (71,4%), микроцефалии (9,5%), ДЦП (52,4%), эписиндрома (16,7%), олигофрении (19,0%), полной или частичной слепоты (28,6%).

Ключевые слова: врожденный токсоплазмоз, клинические проявления, морфологическая характеристика, резидуальные исходы

Congenital Toxoplasmosis: Clinical Course and Residual Outcomes

L. Yu. Barycheva, M. V. Golubeva, M. A. Kabulova, I. V. Kostornaya

Stavropol State Medical University

We examined 69 infants with clinically manifested forms of congenital toxoplasmosis diagnosed in the Stavropol region in the period from 1992 to 2012. The clinical course was characterized by a predominance of severe forms of congenial toxoplasmosis, high mortality rate (39,1%), predominant damage the central nervous system (100%) and adverse neurological outcome. Surviving children developed disabilities at the outcome of congenital toxoplasmosis such as hydrocephaly (71,4%), microcephaly (9,5%), cerebral palsy (52,4%), episindroma (16,7%), mental retardation (19,0 %) complete or partial blindness (28,6%).

Keywords: congenital toxoplasmosis, clinical manifestations, morphological characteristics, residual outcomes

Контактная информация: Барычева Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней СтГМУ, тел. 8-918-740-54-84, E-mail: for_ludmila@inbox.ru

УДК 616.9:576.8

В структуре инфекционной патологии новорожденных детей врожденный токсоплазмоз (ВТ) имеет большое значение, являясь одной из причин пороков развития, ранней детской смертности и инвалидности [1—4]. В большинстве промышленно развитых стран заболеваемость ВТ колеблется от 1 до 10 на 10 000 родившихся живыми (систематический обзор EUROTOXO, 2005 г.) [5]. По данным эпидемиологического надзора в Европе, распространенность ВТ в Польше составляет 5,5:10 000 новорожденных [6], в Швейцарии — 4,3:10 000 [7], Дании — 2,1:10 000 [8], Франции — 2,9:10 000 [9], Швеции — 0,71:10 000 [10]. При этом не все Европейские страны имеют программы пре- и неонатального скрининга ВТ и в большинстве случаев регистрируют лишь симптоматические случаи заболевания [5]. В России заболеваемость врожденным токсоплазмозом варьирует в пределах 1 на 1000—8000 новорожденных, а инфицированность женщин детородного возраста составляет 20—30% [11].

Клинические проявления врожденного токсоплазмоза характеризуются значительным полиморфизмом от субклинических вариантов до тяжелых летальных форм болезни [1, 2, 12, 13]. Клинически манифестные формы ВТ развиваются в 12—25,5% случаев [9] и прогностически неблагоприятны [1, 2, 12, 13]. Без адекватного лечения у инфицированных детей спустя месяцы или годы формируются гидро- и микроцефалия, двигательные нарушения, отставание в психическом развитии, эписиндром, потеря зрения и слуха [1, 2, 12]. Субклинические формы ВТ также не проходят бесследно, в 50—60% случаев возможно развитие поздних проявлений ВТ в периоде полового созревания [4, 14, 15]. Частыми являются обострения хориоретинита, имеющего серьезные последствия в виде снижения зрения и интеллектуальный дефицит [14, 15].

Цель исследования: оценка клинического течения и резидуальных исходов случаев врожденного токсоплазмоза в Ставропольском крае.

Материалы и методы исследования

Основу работы составил ретроспективный анализ результатов наблюдения 69 детей раннего возраста с клинически манифестными формами врожденного токсоплазмоза, диагностированными в Ставропольском крае за период с 1992 по 2012 гг. Количество случаев, зарегистрированных в 1992—2002 г., составило 69,6% (48), в 2002—2012 гг. — 30,4% (21). Обследование детей и наблюдение за ними проводились на базе инфекционного отделения новорожденных, неврологического, реанимационного отделений ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», 2 детского и реанимационного отделений ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», инфекционных и реанимационных отделений ЦРБ Ставропольского края. В работе использован архивный материал КДКБ, ККИБ, патологоанатомического отделения КДКБ г. Ставрополь.

Для диагностики врожденного токсоплазмоза использовался комплекс серологических и молекулярно-биологических методов с определением специфических IgM и IgG с индексом авидности к токсоплазмам методом ИФА у матерей и детей в парных сыворотках. Обнаружение ДНК *Toxoplasma gondi* в крови осуществляли методом ПЦР. Антитела IgM Toxo выявлялись в 11,3% случаев, ДНК *Toxoplasma gondi* в крови — у 26,8% детей. В 60,9% случаев отмечалось стойкое выявление высоких титров низкоавидных IgG к *Toxoplasma gondi* при динамическом наблюдении более 1,5 лет. У 19 из 27 умерших детей с ВТ диагноз верифицирован только после смерти по данным патоморфологического исследования.

Результаты и их обсуждение

У 30,4% (21) детей с ВТ диагностирована генерализованная форма инфекции, у 69,6% (48) — церебральная, в том числе менингоэнцефалическая — 17,4% (12) и энцефалическая — 52,2% (36). В периоде новорожденности ВТ диагностирован в 56,5% исследований, в 1—6 месяцев жизни — в 34,8%, 6—12 месяцев — в 8,7%.

При генерализованной форме ВТ заболевание характеризовалось системностью поражения с развитием пневмонии — 85,7%, менингоэнцефалита — 38,1%, кардита — 33,3%, гепатита — 42,9%, нефрита — 23,8%, энтероколита — 57,1%.

Ведущими в клинической симптоматике были нарушения со стороны ЦНС. Однако специфический менингоэнцефалит при жизни диагностирован у 38,1% детей. В неврологическом статусе доминировали явления угнетения (61,9%), клонические и клонико-тонические судороги (38,1%), повторные апноэ (9,5%), очаговая симптоматика (19%), признаки пирамидной недостаточности по гипо- и гипертоническому вариантам (71,4%).

Ликворологические изменения характеризовались белково-клеточной диссоциацией с превышением уровня белка в 3—5 раз, нормальным или незначительным цитозом.

По данным нейросонографического исследования, выявлялся отек и сглаженность рисунка мозговой ткани, кровоизлияния по ходу сосудов мозга, преимущественно в области желудочков мозга. В ряде случаев отмечались псевдокисты в области лобных долей.

9 детей (42,9%) с генерализованной формой ВТ оказались нежизнеспособными. Летальный исход наступал на 1-й (22,2%) и 2—4 неделе жизни (77,8%). Ведущей причиной смерти являлось развитие сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности, отека-набухания головного мозга.

При патоморфологическом исследовании в 4 случаях из 9 в ткани мозга выявлялись свободные паразиты, в 2 — цисты, в 6 — псевдоцисты. У 4 детей отмечались кисты с зернистыми шарами, у 9 — очаги некроза, у 2 — участки обызвествления. Круглоклеточные лимфогистиоцитарные инфильтраты определялись во всех случаях, располагались под эпендимой, в подкорковых центрах, мягких мозговых оболочках. В 2 случаев у умерших детей выявлялись токсоплазменные миелиты, в 7 случаях — очаги глиоза, в 5 — дистрофия нервных клеток.

Поражение ЦНС при менингоэнцефалической форме носило острый (41,7%) и подострый характер (58,3%).

У большинства детей процесс дебютировал в первые дни жизни неврологической симптоматикой с развитием синдрома угнетения (41,7%) и судорожного синдрома (33,3%). Гипертензионно-гидроцефальные проявления регистрировались у всех новорожденных и имели прогрессирующий характер в виде нарастания внутричерепной гипертензии и появления очаговых нарушений. У 4 детей заболевание развивалось постепенно с повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и двигательных нарушений. Сроки появления судорожного синдрома соответствовали 1—3 месяцам жизни.

У 3 детей имел место «латентный» (скрытый) менингоэнцефалит, реализовавшийся ко второму полугодию жизни отставанием психомоторного и речевого развития, признаками внутричерепной гипертензии, судорогами, формированием окклюзионной гидроцефалии.

Методами нейросонографии и компьютерной томографии мозга выявлялись признаки кистозной энцефалопатии, наличие кальцификатов и участков уплотнений в веществе мозга, признаки увеличения желудочковой системы мозга.

Поражение глаз при менингоэнцефалической форме чаще носило характер текущего воспалительного процесса. В 16,7% случаях диагностировались хориоретиниты, в 8,3% — увеиты обоих глаз.

Гибель наступила у 41,7% (5) детей на 11—32 сутки жизни от полиорганной недостаточности, развившейся в результате присоединения интеркуррентных инфекций.

Патоморфологическая картина при менингоэнцефалической форме ВТ характеризовалась признаками токсоплазменного альтеративно-продуктивного воспаления с явлениями лимфогистиоцитарной инфильтрации и очагов некроза вокруг сосудов, под эпендимой, в подкорковых центрах, узелковых пролифератов, участков обызвествления в виде лент и пылевидных образований по ходу мозговых извилин. Во всех 5-ти случаях наблюдалось токсоплазменное поражение мягких мозговых оболочек. У 3 детей обнаружены кисты с зернистыми шарами, у 2-х детей вблизи очагов некроза визуализировались цисты и псевдоцисты. Свободно лежащие паразиты выявлены не были. В 2-х случаях определялись плотные спайки между мозговыми оболочками и веществом полушарий. У 3-х детей отмечено развитие окклюзионной гидроцефалии.

К 6—9 месяцам у 7 выживших пациентов с менингоэнцефалической формой сформировались гидроцефалия, эписиндром, ДЦП. В 1—3 года у 5 детей отмечалась грубая задержка психомоторного и интеллектуального развития, наблюдались невротические реакции, эписиндром, расстройства поведения. В одном случае сформировалась микроцефалия.

У 36 детей с энцефалической формой ВТ диагностировалась врожденная гидроцефалия. Заболевание манифестировало неврологическими нарушениями с первых часов жизни. В объективном статусе отмечались явления гипервозбудимости (69,4%), угнетения (30,6%), тонические судороги (13,9%), апноэ центрального происхождения (19,4%).

В 100% случаев регистрировалась окклюзионная гидроцефалия, у 33,3% детей она была декомпенсированной, что требовало оперативного вмешательства. У 66,7% детей гидроцефалия имела компенсированную форму с признаками прогрессирования процесса.

В 22,2% случаев с рождения гидроцефалия сочеталась с микроцефалией. У 33,3% новорожденных отмечалась очаговая симптоматика — вертикальный и горизонтальный нистагм (19,4%), расходящееся косоглазие (11,1%), опущение угла рта (8,3%). Двигательные нарушения формировались в течение первого месяца жизни и проявлялись спастическим парезом верхних и/или нижних конечностей (41,7%), вялым тетрапарезом (11,1%), дистоническими расстройствами (5,5%).

При нейросонографическом исследовании и компьютерной томографии выявлялись признаки окклюзионной гидроцефалии, обусловленной блоком, чаще на уровне сильвиева водопровода обходной цистерны, дилатация желудочковой системы мозга, уплотнение в таламической области обоих полушарий, субэпендимальные и су-

барахноидальные уплотнения, признаки атрофии мозгового плаща.

Специфическое поражение глаз у детей при энцефалической форме наблюдалось у 88,9% детей, в том числе пороки развития — у 50%. При обследовании в условиях офтальмологического отделения КДКБ диагностировались анофтальмия (5,5%), микрофтальмия (19,4%), колобома радужной оболочки и сетчатки (8,3%), катаракта одного или обоих глаз (19,4%), полная или частичная атрофия зрительных нервов (41,7%), хориоретинит (22,2%), увеит (5,5%), кератит (5,5%).

Летальный исход наступил у 13 (36,1%) детей при явлениях декомпенсированной гидроцефалии и присоединившегося бактериального сепсиса в первые недели (46,2%) или на 2—3 месяце жизни (53,8%).

Развитие специфической пневмонии наблюдалось у 26,1% (18) детей и встречалось только при генерализованной форме ВТ. На рентгенограммах легких отмечались отечно-интерстициальные изменения (23,2%), двусторонние полисегментарные (15,9%), очаговые (2,9%) пневмонии.

При патоморфологическом исследовании у 12 (44,4%) из 27 умерших детей с ВТ выявлялось специфическое и неспецифическое поражение легких. Интерстициальная пневмония встречалась в 33,3% случаев, имела диффузный или очаговый характер и характеризовалась лимфогистиоцитарной инфильтрацией с некрозом межальвеолярных перегородок, дистрофией, слущиванием альвеолярных клеток. В 59,3% случаев врожденный токсоплазмоз осложнялся развитием бактериальной пневмонии — крупноочаговой, сливной, полисегментарной, абсцедирующей.

Клинические признаки миокардита при жизни выявлены у 7 (10,1%) из 69 детей, проявления токсической кардиопатии — у 17,4% пациентов.

При патоморфологическом исследовании явления межуточного миокардита зарегистрированы в 33,3% случаях. У 14,8% детей формировался кардиосклероз, у 25,9% — фиброэластоз.

Токсоплазменный гепатит при жизни регистрировался в 13,0% случаях, только при генерализованной форме ВТ и характеризовался гипербилирубинемией (190—360 мкмоль/л) за счет прямой фракции билирубина, повышением активности трансаминаз в 2,5—3 раза. Печень выступала из-под края реберной дуги на 4—7 см. Увеличение селезенки отмечено у 8,7% детей. Поражение печени при ультразвуковом исследовании зарегистрировано в 10,1% наблюдений, поджелудочной железы — в 5,8%.

При анализе протоколов вскрытий признаки токсоплазменного гепатита обнаруживались у 33,3% из 27 умерших детей, только при генерализованной форме и характеризовались лимфогистиоцитарной инфильтрацией — 33,3%, наличием очагов некроза — 11,1%, фиброза — 25,9%, дискомплексации центролобулярных гепатоцитов — 11,1%.

У 7,4% умерших от токсоплазмоза детей в ткани печени выявлялись свободно лежащие паразиты, у 7,4% — цисты, у 14,8% — псевдоцисты. В 92,6% случаев имели место дистрофические изменения гепатоцитов, в 40,7% — очаги экстрамедуллярного кроветворения. Воспаление желчных протоков, вне- и внутрипеченочные холестазы отмечались соответственно у 14,8 и 37,0% детей.

Энтероколит развивался у 17,4% детей. Нарушения в микробиоценозе кишечника выявлены у 89,9% больных. Патоморфологическая картина в кишечнике характеризовалась присутствием эрозий (44,4%), некрозом эпителия (22,2%), атрофией слизистой оболочки (22,2%), лимфогистиоцитарными инфильтратами (33,3%).

Клинически нефрит развился в 7,2% случаях. В моче обнаруживался белок, клетки переходного почечного эпителия, зернистые и гиалиновые цилиндры. При патоморфологическом исследовании выявлялись признаки очагового или диффузного интерстициального нефрита — 33,3%, очаги нефронекроза — 29,6%, кистозная трансформация нефроцитов — 11,1%, фиброз стромы — 7,4%, очаги экстрамедуллярного кроветворения — 11,1%, кальцинаты в канальцах — 3,7%.

У 70,4% (19) детей при патоморфологическом исследовании выявлялись пороки развития. В структуре ВПР лидировали пороки развития ЦНС, составившие 59,3%. У 51,9% детей отмечалась окклюзионная гидроцефалия, у 7,4% — смешанная. В 14,8% протоколов вскрытий установлена микроцефалия.

Пороки развития внутренних органов встречались в 33,3% случаев, преимущественно при генерализованной форме врожденного токсоплазмоза. Аномалии костно-хрящевой ткани выявлены у 11,1% детей с ВТ в структуре генерализованной формы и были представлены платиспондилией (3,7%), полидактилией (3,7%), аплазией пястный костей (3,7%), фаланг пальцев (3,7%), отсутствием пальцев стопы (3,7%). Врожденные пороки сердца верифицированы у 18,5% умерших детей с ВТ. В структуре ВПС определялись дефект межжелудочковой (7,4%) и межпредсердной перегородки (3,7%), эндокардиальный фиброэластоз (14,8%). У 11,1% (3) детей на секции отмечены пневмопатии в виде врожденных ателектазов (3,7%), кист легких (3,7%), врожденных бронхоэктазов (3,7%), буллезной эмфиземы (3,7%). Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта установлены в 11,1% случаев, только при генерализованной форме ВТ, в виде атрезии пищевода с трахеопищеводным свищем (3,7%), аноректальной атрезии (3,7%), гастрошизиса (3,7%), общей брыжейки кишечника (3,7%). Пороки развития мочеполовой системы определялись у 11,1% детей с формированием кистозной дисплазии (7,4%), удвоения почек (3,7%), гипоспадии (3,7%).

При анализе причин смерти у умерших детей в 14,8% случаев отмечены ВПР, предопределившие летальный исход. У 85,2% детей причиной смерти явились интеркуррентные инфекции, осложнившие основной процесс.

Сепсис развился у 25,9% инфицированных детей, имел бактериальную (7,4%), грибковую (11,1%) и бактериально-микотическую (7,4%) природу.

Бронхолегочные инфекции зарегистрированы у 33,3% умерших детей в виде гнойно-некротического бронхита, бронхиолита (11,1%), двусторонней крупноочаговой пневмонии (22,2%) с признаками абсцедирования (11,1%).

У 7,4% (2) детей с нейротоксоплазмозом и гидроцефалией отмечен гнойный абсцедирующий менингоэнцефалит.

В 11,1% случаев причиной смерти явился тяжелый язвенно-некротический энтероколит, осложнившийся перфорацией стенки кишки формированием гнойно-фибринозного перитонита.

При динамическом наблюдении 42 выживших детей в возрасте до 1 года гидроцефалия сформировалась в 71,4% случаев, в 66,7% — окклюзионная, в 4,7% — смешанная.

В 23,8% случаев отмечены декомпенсированные варианты, по поводу чего была проведена операция вентрикулоперитонеального шунтирования. У 9,5% детей верифицирована микроцефалия.

Аномалии развития глаз в исходе ВТ диагностировались у 66,7% инфицированных детей. В 12 (28,6%) из 42 случаев регистрировалась полная или частичная слепота. Преобладающими нарушениями со стороны органа зрения явились атрофия зрительного нерва (38,1%), помутнение хрусталика (4,8%), фиброз стекловидного тела (4,8%), отслойка сетчатки (4,8%), микрофтальмия (7,1%), анафтальмия (2,4%), колобома радужной оболочки (2,4%) врожденная катаракта (7,1%).

Судороги в возрасте 1—3 лет возникали у 23,8% детей. Эписиндром к 3-м годам диагностирован у 16,7% детей. Двигательные нарушения выявлялись в 88,1% случаев, ДЦП к 3-м годам сформировался у 52,4% детей.

Легкое отставание в интеллектуальном развитии к 3-м годам верифицировалось у 76,2% детей, грубая задержка и формирование олигофрении — в 19,0%. В 59,5% случаев регистрировались церебрастенические расстройства поведения, неврозоподобный синдром.

Заключение

В структуре клинически манифестных форм врожденного токсоплазмоза, зарегистрированных в Ставропольском крае за период 1992—2012 гг., генерализованные формы составили 30,4%, церебральные — 69,6%. У 72,5% детей процесс диагностировался при жизни, у 27,5% — после смерти. Клиническое течение ВТ характеризовалось преобладанием тяжелых форм заболевания, высокой летальностью (39,1%), преимущественным поражением ЦНС (100%) и неблагоприятным неврологическим прогнозом. У выживших детей в исходе ВТ формировались инвалидизирующие исходы перенесенного процесса в виде гидроцефалии (71,4%), микроцефалии (9,5%), ДЦП (52,4%), эписиндрома (16,7%), олигофрении (19,0%) полной или частичной слепоты (28,6%).

Таким образом, врожденный токсоплазмоз остается актуальной проблемой детской инфектологии, что связано с высоким процентом неблагоприятных исходов и сложностью прижизненной диагностики.

Литература:

1. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? / R. McLeod [et al.] // Mem Inst Oswaldo Cruz. — 2009. — № 104 (2). — P. 320—344.
2. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance / F. Peyron [et. al.] // Pediatr Infect Dis J. — 2011. — № 30 (7). — P. 597—600.
3. McLeod R. Toxoplasmosis / R. McLeod, J. S. Remington // Nelson's Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders / editors R.L Behrman RL. — 2006. — P. 1486—1495.
4. Долгих Т.И. Токсоплазмоз: современные стратегии лабораторной диагностики // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1. — № 1. — С. 43—50.
5. Bénard A. Systematic review of published data on the burden of congenital toxoplasmosis in Europe. European TOXO PREVENTION Projec. 2006 / A. Bénard, L. R. Salmi Available at: (accessed 20 October 2006).
6. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznań region of Poland by analysis of Toxoplasma gondii-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots / M. Paul [et al.] // Pediatr Infect Dis J. — 2000. — № 19 (1). — P. 30—36.
7. Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland, 1982—1999 / L.M. Signorell [et al.] // Pediatr Infect Dis J. — 2006. — № 25 (2). — P. 123—128.
8. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999—2002 / D.R. Schmidt [et. al] // Arch Dis Child. — 2006. — № 91 (8). — P. 661—665.
9. Toxosurv network and National Reference Centre for Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system / I. Villena [et. al.] // Euro Surveill. — 2010. — 15 (25): pii = 19600. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx? ArticleId = 19600.
10. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden / B. Evengard [et al.] // Epidemiol Infect. — 2001. — № 127 (1). — P. 121—127.
11. Иванова И.Б. Токсоплазмоз на территории г. Хабаровска (лабораторная диагностика и интерпретация результатов) / И.Б. Иванова, С.А. Кузнецова // Журнал Инфекционной патологии. — 2009. — № 14. — С. 69—73.
12. Барычева Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — Т. 49. — № 2. — С. 55—59.
13. Орехов К.В. Формирование системы иммунитета у детей с врожденными инфекциями: Монография / К.В. Орехов, Л.Ю. Барычева. — Ставрополь, 2006. — 130 с.
14. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe / R.E. Gilbert [et al.] // PloS Negl Trop Dis. — P. 2008. — № 2 (8). — e277.
15. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease // C. J. Alford, S. Stagno, D.W. Reynolds // Bull N Y Acad Med. — 1974. — № 50. — P. 160—181.

Арбовирусные менингиты у детей

О. Г. Кимирилова, А. А. Кимирилов, Г. А. Харченко

ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России,
ГУЗ Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги, Астрахань

В статье рассматриваются вопросы оптимизации диагностики и лечения арбовирусных менингитов у детей на основе собственных наблюдений за 300 больными, перенесшими данное заболевание и лечившихся в Областной инфекционной клинической больнице им. А. М. Ничоги г. Астрахани в период с 1999 по 2010 гг.

Ключевые слова: дети, арбовирусный менингит, диагностика, лечение

Arboviral Meningitis in Children

O. G. Kimirilova, A. A. Kimirilov, G. A. Kharchenko

Astrakhan State Medical Academy,
Regional Infectious Clinical Hospital named after A.M. Nichoga, Astrakhan

The article presents problems of optimization of diagnostics and treatment of arboviral meningitis in children. The suggestions are based on authors' observation of 300 patients who were diagnosed with this disease and were treated in the regional infectious clinical hospital named after A.M. Nichoga, Astrakhan, in the period from 1999 till 2010.

Keywords: children, arboviral meningitis, diagnostics, treatment

Контактная информация: Кимирилова Ольга Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. e-mail: Olgakim@mail.ru, тел. 89086155604

УДК 616.98:579.845

Анализ эпидемиологических и клинических особенностей вспышек Лихорадки Западного Нила (1999—2010 гг.) и их сопоставление с литературными данными, полученными исследователями Румынии, Чехии, Астраханской, Волгоградской областей, Краснодарского края [1—3], показал, что по ряду признаков в современном течении Лихорадки Западного Нила (ЛЗН) имеются отличия от ранее описанной клинической картины данной инфекции. На современном этапе данная патология более чем у половины госпитализированных протекает с поражением центральной нервной системы в виде менингита или менингоэнцефалита, с преобладанием тяжелых форм, развитием неотложных состояний и возможностью неблагоприятного исхода [4, 5].

В Астраханской области наиболее напряженные очаги вируса Западного Нила располагаются в дельте реки Волги. При изучении экологии арбовирусов в 1993 г. из смеси комаров изолирован флавивирус (штамм 64), имеющий антигенные связи с вирусами Карши, Сукулук, Западного Нила. В 2000 г. из крови лихорадящего больного был изолирован вирус «Астрахань-12», близкий по антигенной структуре к группе неклассифицированных арбовирусов [6, 7]. При этиологической расшифровке арбовирусных менингитов у детей в Астраханской области у 267 больных (89%) определялись антитела к вирусу лихорадки Западного Нила, у 19 (6,33%) отмечалось диагностическое нарастание титра иммуноглобулинов класса М и G к вирусу «913 = 64», у 14 (4,67%) к вирусу «Астрахань-12». Максимальное количество заболевших приходилось на детей в возрасте от 10 до 14 лет. Заболевание носило сезонный характер (август-ноябрь) и совпадало с пиком активности комаров Culex pipiens.

Вирус Лихорадки Западного Нила проникает в организм человека через кожу при присасывании комара или клеща. Распространяется гематогенно, вызывая поражение эндотелия сосудов и микроциркуляторные расстройства. В связи с тропностью вируса к клеткам центральной нервной системы, ведущим в клинике является поражение оболочек и вещества головного мозга с развитием общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики. Вирусемия при данном заболевании двухволновая: первичная кратковременная, а в конце инкубационного периода повторная, совпадающая по времени с размножением вируса во внутренних органах и проникновением его через гематоэнцефалитический барьер с развитием воспалительного процесса в оболочках и веществе головного мозга [8, 9].

Цель исследования: оптимизация диагностики и лечения арбовирусных менингитов у детей.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ клинико-лабораторных данных у 300 больных арбовирусными менингитами в возрасте до 14 лет, лечившихся в Областной инфекционной клинической больнице им. А. М. Ничоги г. Астрахани в период с 1999 по 2010 гг.

Этиологический диагноз в группе исследования подтверждался выделением вирусных РНК из крови и ликвора методом ПЦР, серологическим исследованием — ИФА с использованием парных сывороток крови для определения антител. Из 300 больных в группе исследования у 267 (89%) заболевание было вызвано вирусом Западного Нила, у 19 (6,3%) — штаммом «913 = 64», у 14 (4,67%) — штаммом « Астрахань-12». Методом случайной выборки сформированы две группы больных. Контрольную группу составили 40 больных (20 детей среднетяжелой и 20 — тяжелой формой арбовирусных менингитов), получавших стандартную терапию. Основную группу наблюдения составили также 40 детей (22 ребенка со

Таблица 1. Продолжительность клинических симптомов при арбовирусных менингитах у детей в зависимости от степени тяжести заболевания и проводимой терапии

Клинические симптомы	Контрольная группа		Основная группа	
	Тяжелая форма (n = 20)	Среднетяжелая форма (n = 20)	Тяжелая форма (n = 18)	Среднетяжелая форма (n = 22)
Лихорадка, дни	4,0 ± 0,27	2,9 ± 0,11	2,9 ± 0,15*	1,7 ± 0,12*
Интоксикация, дни	5,8 ± 0,24	2,1 ± 0,27	2,2 ± 0,21*	1,7 ± 0,12*
Общемозговые симптомы, дни:				
головная боль	6,5 ± 0,26	5,0 ± 0,31	3,0 ± 0,1*	1,9 ± 0,18*
гиперестезия	7,0 ± 0,14	8,0 ± 0,24	4,5 ± 0,19*	2,7 ± 0,25*
рвота	3,1 ± 0,14	2,5 ± 0,18	1,5 ± 0,1*	1,2 ± 0,1*
Длительность менингеальных симптомов, дни	9,1 ± 0,31	8,2 ± 0,27	5,9 ± 0,3*	5,1 ± 0,25*

* — различия показателей достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой

среднетяжелой и 18 — с тяжелой формой арбовирусных менингитов), получавших циклоферон дополнительно к стандартной терапии. Основной фармакологический эффект циклоферона обусловлен способностью индуцировать титры α- и γ-интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы. Препарат нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК и РНК в капсиды, увеличивает количество дефектных вирусных частиц и снижает вирус-индуцированный синтез белков в клетках. Он оказывает иммуномодулирующее, противовирусное и противовоспалительное действие, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Критериями оценки эффективности циклоферона служили продолжительность основных клинических симптомов заболевания (температурной реакции, интоксикации и менингеального синдрома), быстрота нормализации лабораторных показателей ликвора, крови и отсутствие нежелательных реакций, связанных с приемом циклоферона. Статистическую обработку полученных данных провели с помощью сертифицированных программ «MS Excel — 2003» и «Statistica 7.0».

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина менингита вызванного вирусом Лихорадки Западного Нила характеризовалась острым началом с повышением температуры тела до 39—40°С, симптомами общей интоксикации (слабость, головная боль), рвотой, не связанной с приемом пищи. Можно отметить, что у 25,67% больных отмечалась продромальная симптоматика в виде выраженной слабости, которая предшествовала повышению температуры тела (до 24 часов). Температура держалась на фебрильных цифрах от 1 до 5 дней, с последующим снижением до субфебрильных или нормальных цифр (в зависимости от степени тяжести). Длительность лихорадки составляла в среднем 8,56 дней. У 19,67% больных отмечалась вторая волна лихорадки, на 6—7 сутки от начала заболевания, которая была непродолжительной и в среднем составляла 3,69 дня. Головная боль отмечалась у всех больных с максимальной выраженностью на 3—5 сутки и средней продолжительностью ее 6,27 дня.

Менингеальный синдром отмечался у 71% больных в виде ригидности мышц затылка, симптомов Кернига и Брудзинского. Брюшные рефлексы быстро истощались, кремастерный у мальчиков становился отрицательным. Можно отметить наличие диссоциации между выраженностью ригидности мышц затылка и симптомами Кернига и Брудзинского. Длительность менингеального синдрома варьировала в широких пределах, составляя при менингите в среднем 6,91 дня, при менингоэнцефалите 8,96. Частота определения отдельных менингеальных симптомов имела коррелятивную связь с тяжестью заболевания. При исследовании спинно-мозговой жидкости (СМЖ) цвет жидкости прозрачный или слабо опалесцирующий, цитоз до 400 клеток и более в 1 мкл смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, ликворное давление повышено. Количество белка нормальное или повышено, не более чем в 2 раза. Уровень глюкозы и хлоридов СМЖ в пределах нормы или незначительно превышал ее. К концу первой недели заболевания, у большей части больных цитоз становился лимфоцитарным. Нормализация показателей ликвора наблюдалась в конце 2—3 недели заболевания.

В гемограмме при поступлении чаще отмечался лейкоцитоз до 10,86 ± 1,54 х 10^9/л — в 78%. У 22%

больных количество лейкоцитов составляло от 4,4 до 7,6 х 10^9/л.

У 87 (29%) больных, преимущественно среднетяжелыми формами заболевания, менингеальный синдром отсутствовал, и на первый план выступала общемозговая симптоматика. В первые сутки заболевания температура тела повышалась до 38—39,5°С, беспокоили резкая головная боль, рвота, не связанная с приемом пищи, отмечались катаральные изменения в ротоглотке. Лихорадка на фебрильных цифрах сохранялась в течение 1—3 суток, затем снижалась до нормальных или субфебрильных цифр при сохранении головной боли, рвоты, что являлось основанием для проведения люмбальной пункции и исследования СМЖ при поступлении больного в стационар. Основным направляющим диагнозом у данной группы больных была острая респираторная вирусная инфекция. При проведении люмбальной пункции ликворное давление было повышенным. Цвет ликвора неизменен. Цитоз ликвора от 20 до 30 клеток в 1 мкл, смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера. При исследовании ликвора в динамике (5—6 день заболевания) цитоз увеличивался в 2—5 раз, сохраняя нейтрофильно-лимфоцитарный характер. Средняя величина показателя цитоза в данный период составляла 132,7 ± 30,5 клеток в 1 мкл. Клинически на фоне увеличения цитоза нарастали симптомы интоксикации и неврологическая симптоматика (головная боль, рвота). Заболевание носило волнообразный характер, пролонгируя сроки санации ликвора и длительность нахождения больного в стационаре. Другим вариантом течения заболевания у данных больных было быстрое исчезновение симптомов интоксикации и неврологической симптоматики, при сохранении изменений в ликворе в виде небольших показателей цитоза (до 30 клеток в 1 мкл) в течении 3 и более недель, при удовлетворительном самочувствии больного и отсутствии клинических признаков заболевания. При схожести клинической симптоматики и данных лабораторного обследования арбовирусные менингиты, вызванные штаммами «913 = 64» и «Астрахань-12», в 87,8% случаев протекали тяжело, сопровождаясь в 21,2% клиникой менингоэнцефалита, закончившегося у одного больного летально.

Нами апробирована и внедрена в практику областной инфекционной клинической больницы им. А. М. Ничоги г. Астрахани схема лечения арбовирусных менингитов и менингоэнцефалитов с применением циклоферона.

Препарат «Циклоферон» является низкомолекулярным индуктором интерферона и обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, преодолевает гематоэнцефалический барьер, что практически значимо при лечении вирусных менингитов. Препарат эффективен в отношении ряда вирусов (гриппа, гепатита, герпесвирусов и т. д.), сочетается со всеми лекарственными препаратами, применяемыми при лечении вирусных менингитов, хорошо переносится больными, используется в комплексной терапии детей, начиная с 4 лет.

Включение больных в исследование происходило после получения письменного согласия от родителей на проведение медицинских вмешательств (проведение люмбальной пункции, взятие крови, прием препарата), выполнено в дизайне рандомизированного контролируемого исследования в соответствии с критериями Хельсинской декларации по этике.

Учитывая вышеизложенное, мы использовали препарат «Циклоферон» в таблетках у 22 детей со среднетяжелыми формами, а при тяжелых формах внутримышечно или внутривенно — у 18 больных. Группа сравнения была репрезентативной по возрасту, полу, срокам, формам тяжести заболевания, проводимой базисной терапии и состояла из 40 детей (20 средней тяжести, 20 тяжелых). При тяжелых формах менингита циклоферон применяли внутримышечно или внутривенно, один раз, в суточной терапевтической дозе 6—10 мг/кг массы тела. Курс лечения 10 дней (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 сутки). При среднетяжелых формах менингита назначалась таблетированная форма циклоферона по схеме (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 сутки) в возрастной дозе: 4—7 лет 150—300 мг, 8—12 лет 300—450 мг, старше 12 лет 450—600 мг, 1 раз в день, за 30 мин. до еды.

Контрольная группа (40 больных) получала только патогенетическую и симптоматическую терапию, назначаемую и больным получавшим циклоферон. Критериями оценки лечебной эффективности препарата являлись: продолжительность основных клинических симптомов заболевания (температурной реакции, интоксикации, менингиального синдрома), быстрота исчезновения сдвигов лабораторных показателей ликвора, крови, развитие или отсутствие тех или иных нежелательных реакций в ответ на прием циклоферона.

Эффективность препарата считалась отличной, если температурная реакция исчезала через 1—2 дня, а самочувствие больного заметно улучшалась, несмотря на сохранение менингеальных симптомов и при отсутствии каких-либо побочных реакций на его введение. Хорошей — при условии нормализации температуры через 2—3 дня от начала лечения. Удовлетворительной — при условии ликвидации указанных симптомов позже 4 дня от начала лечения. Неудовлетворительной — при условии сохранения указанных симптомов в течение 5 дней и более или при наличии побочных эффектов (клинических или лабораторных).

Анализ результатов наблюдения показал, что использование препарата «Циклоферон» в ранние сроки заболевания (1—2 день) способствует более быстрой ликвидации симптомов острого инфекционного поражения мозговых оболочек, клиническому восстановлению нарушенных функций организма и выздоровлению. В целом,

выявленные различия по средней продолжительности указанных симптомов у детей сравниваемых (опытной и контрольной) групп были статистически достоверны ($p < 0,05$) (табл.1).

Показательно влияние препарата на температурную реакцию. Если до начала лечения ее структура у детей в сравниваемых группах была одинаковой, с преобладанием случаев с повышением температуры тела более 38°С, то через сутки от начала лечения число случаев с фебрильной лихорадкой сокращалось, с максимальным уменьшением числа больных на 3 день от начала приема препарата. Так в контрольной группе повышенная температура сохранялась в 37,5% случаев, а на фоне приема препарата в 17,5% ($p < 0,001$). При использовании препарата существенных сдвигов в динамике гематологических показателей, отражающих фазность развития инфекционного процесса у детей исследуемых групп, не регистрировалось. В целом, при оценке критериев лечебной эффективности препарата «Циклоферон» были получены следующие результаты: отличная оценка имела место — у 3 детей (7,5%), хорошая — у 21 (52,5%) и удовлетворительная — у 16 (40%).

Применение циклоферона не вызывало появления каких-либо субъективных жалоб у ребенка или его родителей и не сопровождалось развитием побочных клинических эффектов, в том числе и аллергических.

Положительный эффект лечения циклофероном подтверждается определением концентрации интерлейкина — 10 (ИЛ-10) и ферритина (ФР) в контрольной и опытной группах. Так концентрация ИЛ-10 снижалась в группе больных получавших препарат с 4,58 ± 0,24 до 3,6 ± ± 0,35 мкг/мл, а в контрольной группе увеличивалась с 4,27 ± 0,16 до 4,72 ± 0,33 мкг/мл. Изменения ФР также сопровождались снижением величины показателя в группе, получавшей циклоферон, с 46,37 ± 4,2 до 37,5 ± ± 3,9 нг/мл, и увеличением показателя в контрольной с 45,8 ± 3,96 до 69,8 ± 11,4 нг/мл. Динамика приведенных показателей у больных, получавших циклоферон, может быть связана с уменьшением концентрации интерлейкинов супрессоров, способствующих аутоантителообразованию и увеличению цитокинов Th-1 с иммуностимулирующей активностью.

Таким образом, включение циклоферона в комплексную терапию больных арбовирусными менингитами способствует уменьшению выраженности и длительности симптомов интоксикации, менингеального синдрома, сокращает сроки пребывания больного в стационаре. Положительный эффект лечения циклофероном подтверждается снижением концентрации ИЛ-10 и ФР.

Заключение

Полученные в результате исследования данные дают основание считать, что менингиты арбовирусной этиологии, вызванные вирусом Западного Нила, штаммами «913 = 64» и « Астрахань-12», являются эпидемиологически значимой патологией для Астраханской области и регионов юга России, что должно учитываться при лабораторной диагностике нейроинфекций в период сезонного повышения заболеваемости серозными менингитами. С клинической точки зрения необходимо обращать внимание на нейтрофильно-лимфоцитарный плеоцитоз и лейкоцитоз гемограммы при этих менингитах, что затрудняет дифференциальную диагностику между вирусными и бактериальными менингитами, а так же на наличие атипичных форм, основными проявлениями которых являются лихорадка и общемозговая симптоматика.

Представленные в работе клинико-лабораторные данные свидетельствуют так же о том, что циклоферон обеспечивает более быструю ликвидацию клинических симптомов заболевания (лихорадки, токсикоза, менингеального синдрома), влияет на концентрацию ИЛ-10 и ФР в сыворотке крови.

Полученные данные позволяют рекомендовать включение циклоферона в комплексную терапию арбовирусных менингитов у детей.

Литература:

1. Львов Д.К. Эпидемия менингоэнцефалита в Краснодарском крае и Волгоградской области, вызванная вирусом Западного Нила / Д.К. Львов, А. . Бутенко, С.Я. Гайдамович // Вопр. вирусол. — 1998. — № 1. — С. 37—38.
2. Львов Д.К. Выделение вируса лихорадки Западного Нила от больных людей в период эпидемической вспышки в Волгоградской и Астраханской областях / Д.К. Львов, А.М. Бутенко, О.П. Вышемирский // Вопр. вирусол. — 2002. — № 3. — С. 9—12.
3. Путилина Н.Г. Экологические аспекты мониторинга арбовирусных инфекций на Юге России за период 1990—2000 г. / Н.Г. Путилина, С.В. Андросова, А.К. Рогаткин // Природно-очаговые особо опасные инфекции на юге России, их профилактика и лабораторная диагностика: сборник науч. трудов. — Астрахань, 2001. — С. 139—142.
4. Петров В.А. Лихорадка Западного Нила у детей: клинико-диагностические аспекты и вопросы лечения // Педиатрия. — 2002. — № 5. — С. 152—158.
5. Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила / Д.К. Львов, В.Б. Писарев, В.А. Петров, Н.В. Григорьева. — Волгоград, 2004. — 101 с.
6. Гришанова А.П. Серологическая диагностика арбовирусных инфекций в Астраханской области в 1999—2000 годах / А.П. Гришанова, А.Р. Азарян, Т.Е. Инкина, А.И. Ковтунов, А.М. Бутенко, А.Ф. Джаркенов, А.В. Гненюк // Природно-очаговые особо опасные инфекции на Юге России их профилактика и лабораторная диагностика: сборник науч. трудов. — Астрахань, 2001. — С. 313—315.
7. Онищенко Г.Г. Современные аспекты изучения лихорадки Западного Нила на юге России / Г.Г. Онищенко, В.А. Петров, Н.Г. Тихонов // Природно-очаговые инфекции в Нижнем Поволжье: Сб. науч. Тр. Под ред. Н. Г. Тихонова. — Волгоград, 2000. — С. 152—158.
8. Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила // Вопросы вирусол. — 2002. — № 2. — С. 4—10.
9. Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации. Эпидемиологический надзор, диагностика, клиника, лечение и профилактика: Метод. рек. — Волгоград: ГУ «Издатель», 2002. — 40 с.

Клинико-лабораторная оценка синдрома интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях у детей

О. М. Ибрагимова[1,2], Л. А. Алексеева[1], И. В. Бабаченко[1,2], Т. В. Бессонова[1]

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург[1],
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург[2]

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей синдрома интоксикации у 70 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) разной этиологии. Для объективной оценки выраженности интоксикации исследовали спектральную характеристику веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) плазмы и эритроцитов с расчетом их соотношения, определяли уровень экзогенных патогенов. Выраженность клинических симптомов оценивалась в баллах (от 0 до 3). Установлено, что суммарная клиническая выраженность синдрома интоксикации в зависимости от этиологии составляла от 3,4 ± 0,6 баллов при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции до 6,2 ± 0,8 баллов при гриппе ($p < 0,05$). Отмечено повышение уровня ВНСММ эритроцитов и экзогенных патогенов в сравнении с контрольными значениями во всех группах вне зависимости от этиологии. При гриппе отмечалось увеличение концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы до 11,5 ± 0,5 у.е., уровня экзогенных патогенов до 0,25 ± 0,04 у.е. Наиболее выраженные изменения показателей отмечены при смешанной вирусной инфекции, при которой уровень ВНСММ плазмы повышался до 14,0 ± 1,6 у.е., ВНСММ эритроцитов до 27,0 ± 1,2 у.е., экзогенных патогенов до 0,4 ± 0,09 у.е. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между клиническими и лабораторными критериями интоксикации ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, интоксикационный синдром, вещества низкой и средней молекулярной массы

Clinical ahd Laboratory Evaluation of Intoxication Syndrome in Children with Acute Respiratory Viral Infections

O. M. Ibragimova[1,2], L. A. Alekseyeva[1], I. V. Babachenko[1,2], T. V. Bessonova[1]

Scientific and Research Institute of Children,s Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg[1],
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg[2]

There was performed a comparative analysis of clinical and laboratory indicators of intoxication syndrome in 70 children aged from 1 month to 16 years with acute respiratory viral infection (ARVI) of different etiology. To make an objective appraisal of the intoxication syndrome intensity the spectral characteristics of low and median molecular weight substances (LMMWS) in plasma and red blood cells with the calculation of their balance was studied, the level of exogenous pathogens was defined. The intensity of clinical symptoms was evaluated in points (from 0 to 3). It was established that total clinical manifestation of intoxication syndrome was from 3,4 ± 0,6 points in the case of respiratory syncytial viral infection to 6,2 ± 0,8 points in the case of influenza depending on the etiology. The increased level of LMMWS in red blood cells and exogenous pathogens was noticed to compare with the control values in all the groups regardless of the etiology. In the case of influenza the increase of LMMWS in plasma to 11,5 ± 0,5 c.u., and of the level of exogenous pathogens to 0,25 ± 0,04 c.u. was noted. The most expressed changes of indicators were revealed in the case of mixed viral infection when LMMWS in plasma was increased to 14,0 ± 1,6 c.u., LMMWS in red blood cells — to 27,0 ± 1,2 c.u., and exogenous pathogens amount — to 0,4 ± 0,09 c.u. A direct correlation of the average force between clinical and laboratory criteria of intoxication was revealed ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

Keywords: children, acute respiratory viral infections, intoxication syndrome, substances of low and median molecular weight

Контактная информация: Ибрагимова Олеся Мунировна — младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций ФБГУ НИИДИ ФМБА России, аспирант кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ; 8(911)149-04-03; e-mail: ole_sya_ibr@bk.ru

УДК 616.921.5

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее распространенными среди инфекционных заболеваний у детей и сопровождаются развитием синдрома интоксикации различной степени выраженности, что является одним из критериев тяжести заболевания. Клинически интоксикационный синдром характеризуется нарушением самочувствия, аппетита, сна, в отдельных случаях протекает с тошнотой и рвотой, обусловленной избытком образования патологических метаболитов в крови и недостаточно эффективным их выведением основными системами и органами макроорганизма (печень, почки, легкие, кожа) [1,2]. Индивидуальные реакции на внедрение возбудителя, а также субъективность оценки клинических симптомов заставляют использовать дополнительные объективные критерии для оценки выраженности интоксикации. В качестве лабораторных маркеров синдрома интоксикации используют гематологические показатели для вычисления лейкоцитарных индексов интоксикации [3], а также биохимические показатели, включая исследование эффективной концентрации альбумина, уровня молекул средней массы, либо спектральную характеристику веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) крови и мочи [4, 5]. В литературе встречаются работы по изучению маркеров интоксикационного синдрома при гриппе [6, 7], однако недостаточно данных о других респираторных вирусных инфекциях, что обусловило цель настоящего исследования.

Цель работы — изучить динамику лабораторных показателей выраженности синдрома интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях разной этиологии у детей.

Материалы и методы исследования

Обследовано 70 детей, переносивших острую респираторную вирусную инфекцию в возрасте от 1 месяца до 16 лет включительно, поступивших в клинику респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА

России. Этиологическая верификация проводилась путем определения РНК/ДНК респираторных вирусов в мазках из ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения молекулярно-биологических исследований использовали амплификатор Rotor-GeneQ (QIAGEN), работающий по принципу Real-time, тест-системы «АмплиСенс®ОРВИ-скрин-FL» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Постановку ПЦР осуществляли в отделе молекулярной микробиологии и эпидемиологии (руководитель — д.м.н., профессор С.В.Сидоренко). У 38 детей диагностирован грипп, 20 детей переносили респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию (РСВИ), у 12 детей выявлена смешанная вирусная инфекция (ассоциации респираторно-синцитиального вируса с вирусами парагриппа, гриппа, аденовирусом, метапневмовирусом, бокавирусом, энтеровирусом, вирусами герпетической группы). Всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее стандартные клинические и биохимические анализы крови, анализ мочи. Дополнительно у всех детей проводили исследование спектральных характеристик ВНСММ плазмы и эритроцитов крови с расчетом их соотношения (коэффициент распределения).

Исследование спектральных характеристик ВНСММ крови проводили по методу М.Я. Малаховой в модификации Л.А. Алексеевой с соавт. [8] с использованием установленных ранее контрольных значений, которые для ВНСММ плазмы составили 6—9 у.е. (7,24 ± 0,48 у.е.), для ВНСММ эритроцитов — 18—22 у.е. (20,14 ± 0,89 у.е.), для их соотношения (коэффициент распределения) — 0,3—0,45 у.е. (0,35 ± 0,03 у.е.). Дополнительно рассчитывали уровень экзогенных патогенов, представляющий сумму показателей оптической плотности ВНСММ плазмы крови в начальной части спектра при 3-х длинах волн (234, 238, 242 нм) с учетом контрольных значений, полученных ранее (0,009 ± ± 0,006 у.е.) [9]. Обследование проводилось при поступлении и на 5—7 сутки в динамике заболевания. Необходимость и способ проведения дезинтоксикационной терапии определяли по выраженности интоксикационного синдрома с учетом клинических и лабораторных показателей.

Данные обработаны статистически на персональном компьютере с использованием стандартных программ Microsoft Office Excel 2007, StatSoft Statistica 7.0 for Windows XP. Определялись средние значения, ошибка среднего ($M \pm m$) в общей группе и в группах с разной этиологией заболевания. Достоверность различий определялась при использовании t-критерия Стьюдента. Наличие связей между признаками определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ лабораторных показателей синдрома интоксикации в целом по группе больных ОРВИ выявил повышение ВНСММ плазмы, эритроцитов, их соотношения и концентрации экзогенных патогенов в остром периоде заболевания (табл.1). При оценке лабораторных показателей в зависимости от этиологии установлено повышение уровня ВНСММ эритроцитов и экзогенных патогенов в сравнении с контрольными значениями во всех группах. При гриппе отмечено повышение уровня

Таблица 1. Лабораторные показатели синдрома интоксикации у детей в остром периоде ОРВИ в зависимости от его этиологии

Лабораторные показатели	Значения показателей ($M \pm m$), усл. ед.				
	Вся группа ($n = 70$)	Грипп ($n = 38$)	РСВИ ($n = 20$)	Смешанная этиология ($n = 12$)	Контроль
ВНСММ плазмы	11,5 ± 0,5*	11,2 ± 0,5*	10,5 ± 1,2	14,0 ± 1,6*	7,24 ± 0,48
ВНСММ эритроцитов	24,3 ± 0,6*	23,5 ± 0,6*	24,1 ± 0,8*	27,0 ± 1,2*	20,14 ± 0,89
Коэффициент распределения	0,47 ± 0,02*	0,48 ± 0,02*	0,4 ± 0,04	0,54 ± 0,07	0,35 ± 0,03
Экзогенные патогены	0,25 ± 0,04*	0,25 ± 0,06*	0,15 ± 0,05*	0,4 ± 0,09*^	0,009 ± 0,006

* — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$), ^ — различия достоверны между группами больных РСВИ и ОРВИ смешанной этиологии ($p < 0,05$)

Таблица 2. Лабораторные показатели синдрома интоксикации у детей в периоде ранней реконвалесценции ОРВИ в зависимости от его этиологии

Лабораторные показатели	Значения показателей ($M \pm m$), усл. ед.				
	Вся группа ($n = 52$)	Грипп ($n = 30$)	РСВИ ($n = 13$)	Смешанная ($n = 9$)	Контроль
ВНСММ плазмы	9,4 ± 0,5*	9,3 ± 0,6	8,9 ± 0,9	10,5 ± 1,3	7,24 ± 0,48
ВНСММ эритроцитов	24,0 ± 0,5*	23,5 ± 0,8	25,5 ± 0,9*	26,2 ± 0,6*	20,14 ± 0,89
Коэффициент распределения	0,4 ± 0,02	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,04	0,4 ± 0,05	0,35 ± 0,03
Экзогенные патогены	0,13 ± 0,03*	0,12 ± 0,04*	0,09 ± 0,03	0,22 ± 0,1	0,009 ± 0,006

* — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

ВНСММ плазмы и коэффициента распределения, при РСВИ отмечена лишь тенденция к увеличению уровня ВНСММ плазмы, значение коэффициента распределения оставалось в пределах «нормы».

В группе больных со смешанной вирусной инфекцией показатели ВНСММ плазмы и эритроцитов, а также значения экзогенных патогенов были максимальными, что обусловлено, вероятно, развитием более выраженных метаболических изменений при воздействии на организм ассоциации вирусов.

В периоде ранней реконвалесценции в целом по группе уровень ВНСММ плазмы, эритроцитов и экзогенных патогенов оставался повышенным по сравнению с контрольными значениями (табл.2). При гриппе и РСВИ отмечено снижение большинства показателей практически до «нормы», однако уровень экзогенных патогенов при гриппе, а также уровень ВНСММ эритроцитов при РСВИ превышали значения контрольных показателей. При смешанной вирусной инфекции уровень ВНСММ плазмы и эритроцитов снижался, однако показатель ВНСММ эритроцитов достоверно превышал контрольные значения.

Частота выявления отдельных клинических симптомов интоксикации в зависимости от этиологии ОРВИ представлена на рисунке 2. При гриппе достоверно чаще отмечали наличие головной боли, головокружения, рвоты и недомогания, тогда как при РСВИ — наличие бледности и сонливости. При смешанной вирусной инфекции чаще регистрировали наличие вялости. Выраженность клинических симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость, вялость, недомогание, сонливость, снижение аппетита, бледность) оценивали суммарно в баллах: 0 — признак отсутствует, 1 — незначительно выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — выражен. Анализ суммарной клинической выраженности интоксикационного синдрома показал, что при смешанной вирусной инфекции сумма баллов составила 5,0 ± 1,2 баллов, тогда как сумма баллов при гриппе составила 6,2 ± 0,8 баллов, что достоверно больше значений при РСВИ — 3,4 ± 0,6 баллов ($p < 0,05$).

Между концентрацией ВНСММ плазмы и суммарной клинической выраженностью и длительностью интоксикации выявлена прямая умеренной силы корреляционная связь ($r = 0,4$; $p < 0,05$), что доказывает объективность лабораторных критериев в оценке тяжести течения острых респираторных вирусных инфекций и позволяет оптимизировать дифференцированную патогенетическую терапию. Так, у детей более выраженные изменения лабораторных показателей синдрома интоксикации коррелировали с клиническими проявлениями и явились основанием для назначения дополнительной дезинтоксикационной терапии, способ проведения которой определяли с учетом уровня ВНСММ плазмы крови. У пациентов с суммой баллов интоксикации 4,1 ± 0,8 баллов уровень ВНСММ плазмы повышался в среднем до12,2 ± 0,3 у.е., что потребовало проведения оральной дезинтоксикации. Более выраженные клинические проявления интоксикации с увеличением суммы баллов до 13,2 ± 1,6 сопровождались повышением уровня ВНСММ плазмы от 13,5 ± 0,6 до 18,1 ± 2,0 у.е. и потребовали назначения инфузионной терапии. При повторном обследовании отмечали нормализацию лабораторных показателей у всех пациентов.

Заключение

Таким образом, у больных острыми респираторными вирусными инфекциями установлена зависимость изменений спектральных характеристик веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы и эритроцитов, а также уровня экзогенных патогенов от этиологии респираторной инфекции. Повышение ВНСММ крови, вне зависимости от этиологии ОРВИ, свидетельствует о развитии метаболических изменений при респираторных вирусных инфекциях, более выраженных при воздействии на организм ассоциации вирусов. Головная боль, рвота, недомогание, часто выявляемые при гриппе, свидетельствуют о токсическом действии метаболитов на нервную систему. Наличие бледности и сонливости при РСВИ обусловлено, вероятно, развитием гипоксии вследствие обструкции нижних дыхательных путей. Между клиническими и лабораторными показателями синдрома интоксикации установлена прямая корреляционная связь, что позволяет использовать предложенные лабораторные критерии для объективной оценки выраженности возникших нарушений и коррекции патогенетической терапии.

Литература:

1. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методические рекомендации / под ред. д-ра мед.наук, заслуженного деятеля науки РФ, проф. И.П. Корюкиной. — Пермь, 2005. — 39 с.
2. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. — Т. 6, №4. — 2000. — С. 3—14.
3. Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л.А. Алексеева, О.М. Ибрагимова, И.В. Бабаченко, Т.В. Бессонова // Журнал инфектологии. — Т. 5, №3. — 2013. — С. 43—49.
4. Эндогенная интоксикация при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей / Л.А. Алексеева и др. // Доктор. Ру. — 2013. — № 9 (87). — С. 57—60.
5. Насырова Ш.С. Определение уровня эндогенной интоксикации при сепсисе у детей раннего возраста // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 6. — С. 44—46.
6. Павелкина В.Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Санкт-Петербург, 2010.
7. Ласеева М.Г. Клинико-патогенетические особенности синдрома эндогенной интоксикации и возможности его коррекции при некоторых вирусных инфекциях: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Саранск, 2009.
8. Алексеева Л.А. Лабораторная оценка тяжести интоксикационного синдрома при бактериальных инфекциях у детей / Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, О.В. Тихомирова, А.А. Вильниц // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 6. — С. 35—40.
9. Способ экспресс-диагностики тяжести интоксикации при генерализованных бактериальных нейроинфекциях у детей / Л.А. Алексеева и др. // Патент на изобретение №2352941 от 20.04.2009 г.

Междисциплинарная программа по выявлению факторов риска развития наиболее распространенных инфекционных заболеваний у населения России посредством проведения скрининговых лабораторных исследований

Д. Н. Столярова

ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», Москва

В статье представлена информация о старте Междисциплинарной программы по выявлению факторов риска развития наиболее распространенных инфекционных заболеваний у населения России посредством проведения скрининговых лабораторных исследований с целью своевременного выявления и профилактики инфекционных заболеваний у детей в России.

Ключевые слова: корь, краснуха, вирусные гепатиты, микоплазменная инфекция, хламидийная инфекция, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, герпесвирусная инфекция 6 типа, острые респираторные вирусные инфекции, аденовирусная инфекция, дети, скрининг

Interdisciplinary Program to Identify Risk Factors for the Most Common Infectious Diseases in the Population of Russia through Screening Laboratory Tests

D. N. Stolyarova

LLC «Independent laboratory INVITRO», Moscow

The article presents the information of start Interdisciplinary program to identify risk factors for the most common infectious diseases in the population of Russia through screening laboratory tests with a view to timely detection and prevention of infectious diseases in children in Russia.

Keywords: measles, rubella, viral hepatitis, mycoplasma infection, chlamydial infection, varicella zoster, mononucleosis, cytomegalovirus infection, herpesvirus type 6 infection, acute respiratory viral infections, adenoviral infection, children, screening

Контактная информация: Столярова Дарья Николаевна — врач Департамента взаимодействия со специалистами сферы здравоохранения, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, корп.3; (Stolyarova D. N. — doctor of the medical division of the Department for interaction with public health specialists, LLC «Independent laboratory INVITRO», Moscow); 8 (495) 258-07-88, доб. 26-95; dstolyarova@invitro.ru

УДК 616.9-07

С целью своевременного выявления и профилактики наиболее распространенных инфекционных заболеваний, с мая 2014 года академиком РАН, профессором, доктором медицинских наук, заведующим кафедрой инфекционных болезней у детей № 1 РНИМУ им. Н. И. Пирогова, президентом Ассоциации педиатров-инфекционистов, главным педиатром Президентского медицинского центра Учайкиным Василием Федоровичем инициируется междисциплинарная программа по выявлению факторов риска их развития у населения России посредством проведения скрининговых лабораторных исследований. В реализации Программы участвуют кафедры инфекционных болезней у детей № 1 и № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Ассоциация педиатров-инфекционистов. Технологической площадкой для проведения исследования выбрана Независимая лаборатория ИНВИТРО.

При обращении к врачу пациента с подозрением на ряд инфекционных заболеваний, таких как краснуха, корь, вирусные гепатиты, микоплазменная и хламидийная инфекция и других инфекционных заболеваний, врачу необходимо будет назначить комплекс лабораторных исследований. Взятие биоматериала и выполнение исследований осуществляется в медицинских офисах Независимой лаборатории ИНВИТРО.

Компания осуществляет свою деятельность в 250 городах России, что позволит реализовать программу на территории всей страны.

В результате проведения программы будут получены статистические данные в едином формате, которые позволят не только выявить уровень заболеваемости по определенной нозологии и принять необходимые меры по лечению и профилактике, но и разработать и внедрить новые методические рекомендации, что приведет к совершенствованию профессиональной деятельности врача и повышению качества медицинских услуг.

Учитывая высокую социальную значимость программы, научный потенциал доступных для врачебного сообщества статистических данных в едином формате и перспективы внедрения новых методологий, рекомендуем каждому из нас принять участие в реализации программы.

С января 2014 года и до 1 апреля количество заболевших корью в Москве по сравнению с аналогичным периодом 2013 года увеличилось в 10 раз. Зарегистрировано 263 заболевших, в том числе 117 детей до 18 лет [1]. На корь приходится до 4% случаев смерти среди детей в возрасте до пяти лет. При внутриутробном инфицировании возможно формирование медленной инфекции с прогредиентным течением по типу подострого склерозирующего панэнцефалита. Очевидно, что заболевают не вакциниро-

ванные люди. Несмотря на проведение массовой вакцинации детей на территории РФ в последние годы отмечается рост заболеваемости корью, что связано с заносом вируса с других территорий и недостаточно полным охватом прививками детей декретированных возрастов. Ситуация с краснухой не менее тяжелая. Постнатальная (приобретенная) краснуха — воздушно-капельная инфекция, источником которой является больной манифестной или бессимптомной формой заболевания. Заболевание обычно протекает гладко, но иногда может осложняться энцефалитом или менингоэнцефалитом, реже тромбоцитопенией. Антенатальная (врожденная) краснуха проявляется пороками развития сердца (дефекты предсердной или желудочковой перегородок, стеноз легочной артерии, незаращение боталлова протока), глаз (катаракта, микрофтальмия, глаукома, хориоретинит), ЦНС (менингоэнцефалит, микроцефалия, задержка умственного развития) и глухотой. Возможны также отставание в росте, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, желтуха, поражение трубчатых костей и другие. Характерно длительное течение болезни с персистированием вируса от нескольких месяцев до 1 года и больше и нарастанием дефектов развития за счет прогрессирования деструктивного действия вируса. Врожденная краснуха может развиться и после бессимптомной краснухи у беременных.

В связи с реализацией Федеральной Программы МЗ РФ «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в РФ (2013—2015 гг.)» [2] и с целью достижения, поддержания и верификации элиминации кори и краснухи на территории РФ к 2015 г. необходимо выявить напряженность коллективного иммунитета и провести скрининговое исследование по следующим показателям:

1. Антитела класса IgM к вирусу кори;
2. Антитела класса IgG к вирусу кори;
3. Anti-Rubella-IgG (Антитела класса IgG к вирусу краснухи);
4. Anti-Rubella-IgM (Антитела класса IgM к вирусу краснухи);
5. Вирус краснухи (Rubella virus), определение РНК (RNA) в крови (качественный формат).

Исследования уровня напряженности иммунитета к вирусам кори и краснухи позволят установить истинное состояние проблемы, а также принять необходимые меры по вакцинации и профилактики до полной элиминации вирусов.

Следующей социально-значимой проблемой в структуре заболеваемости у детей являются вирусные гепатиты.

В настоящее время установлено 8 этиологически самостоятельных гепатитов: A, B, D, E, C, F, G, TTV.

Гепатит А является распространенным на территории РФ инфекционным заболеванием, вызываемое РНК-содержащим вирусом (Hepatitis A Virus, HAV). Безжелтушная форма встречается у 20% больных с верифицированным гепатитом А. Заболеваемость бывает спорадической или в виде эпидемических вспышек. В общей структуре заболеваемости гепатитом А на долю детей приходится более 60%. Чаще болеют дети в возрасте 3—7 лет. Ежегодно во всем мире регистрируется более 1,4 миллионов случаев заболеваний гепатитом А. Во многих странах регистрируются вспышки этой инфекции, связанные с употреблением воды и пищевых продуктов, контаминированных вирусом гепатита А. Согласно расчетным данным (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), ежегодный экономический ущерб от гепатита А в России составляет свыше 1 млрд. рублей.

Скрининговое исследование при подозрении на гепатит А необходимо проводить по следующим показателям:

1. Anti-HAV-IgM (антитела класса IgM к вирусу гепатита А);
2. РНК вируса гепатита А (HAV-RNA) в крови (качественный формат).

Гепатит Е — широко распространенное заболевание во многих развивающихся странах с жарким климатом, вызываемое РНК-содержащим вирусом (Hepatitis E Virus, HEV). Большинство заболевших — лица в возрасте от 15 до 30 лет, и только около 30% составляют дети. Возможно, что относительно низкая заболеваемость у детей объясняется преобладанием у них стертых и субклинических форм, которые не диагностируются. Восприимчивость к гепатиту Е точно не установлена, есть основание считать ее высокой.

Скрининговое исследование при подозрении на гепатит Е необходимо проводить по следующим показателям:

1. Anti-HEV-IgM (антитела класса IgM к вирусу гепатита Е);
2. Anti-HEV-IgG (антитела класса IgG к вирусу гепатита Е).

Гепатит В протекает в различных клинико-морфологических вариантах: от «здорового» носительства до злокачественных форм, хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Массовая вакцинация против гепатита В новорожденных в первые сутки жизни позволяет снизить заболеваемость не только острым, но и хроническим гепатитом В, а также циррозом и первичным раком печени. В результате реализации национального календаря профилактических прививок и вакцинации населения в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» за последние 6 лет против гепатита В было привито более 57 млн. детей, подростков и взрослых. Проведение массовой иммунизации населения против гепатита В в Российской Федерации позволило в 5 раз снизить заболеваемость острым гепатитом В [3].

Для раннего выявления и профилактики гепатита В рекомендовано проводить скрининговое исследование по следующим показателям:

1. HBsAg, качественный тест;
2. HBeAg (HBe-антиген вируса гепатита В) (при позитивных результатах HBsAg);
3. Anti-HBc IgM (антитела класса IgM к HB-core-антигену вируса гепатита В);
4. Anti-HBs (антитела к HBs-антигену вируса гепатита В);
5. Вирус гепатита В (Hepatitis B virus, HBV), определение ДНК (HBV-DNA) в крови (качественный формат);
6. Вирус гепатита В (Hepatitis B virus, HBV), определение ДНК (HBV-DNA) в крови (количественный формат) (при положительном результате качественного теста определения ДНК вируса гепатита В в крови).

Гепатит D — заболевание вызывается вирусом-паразитом, требующим для своей репликации присутствия вируса гепатита В. Поэтому при выявлении положительных резуль-

татов скрининга на гепатит В, а также для детей из групп риска целесообразно проводить диагностику гепатита D по следующим показателям:

1. РНК (HDV-RNA) в крови (качественный формат);

2. Антитела класса IgM (при остром или хроническом гепатите В, при носительстве HBsAg);

3. Суммарные антитела (при остром или хроническом гепатите В, при носительстве HBsAg).

Гепатит С — заболевание возникает после переливания содержащих вирус гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV) крови и ее компонентов. Отмечены вспышки гепатита С среди больных с иммунодефицитами после внутривенных вливаний иммуноглобулиновых препаратов. Гепатит С является ведущим среди острых гепатитов в центрах гемодиализа, среди пациентов отделений трансплантации органов, в онкологических стационарах, центрах плазмафереза и др. В Российской Федерации за последнее десятилетие заболеваемость хроническими вирусными гепатитами выросла более чем в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999 г.) до 52,2 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом рост заболеваемости обусловлен, главным образом, почти трехкратным увеличением заболеваемости хроническим гепатитом С: с 12,9 (в 1999 г.) до 36,1 на 100 тыс. населения (в 2012 г.), тогда как за указанный период заболеваемость хроническим гепатитом В увеличилась в 1,4 раза: с 8,9 до 12,6 на 100 тыс. населения, что обусловлено целенаправленной работой по иммунопрофилактике этой инфекции. Значительно утяжеляется течение гепатита В в сочетании с дельта-агентом (гепатит D), который по данным субъектов Российской Федерации выявляется в 0,2—0,3% случаев от общего количества острых и хронических форм гепатита В.

Причиной сохраняющихся высоких уровней хронического вирусного гепатита явилось выраженное эпидемиологическое неблагополучие по заболеваемости острыми вирусными гепатитами, имевшее место в Российской Федерации в предыдущие 15—20 лет [4].

Для выявления истинной заболеваемости, а также ранней диагностики и профилактики гепатита С необходимо осуществить следующие диагностические меры:

1. Anti-HCV-total (антитела к антигенам вируса гепатита С);

2. РНК вируса гепатита С (HCV-RNA) в крови (качественный формат);

3. РНК (HCV-RNA) в крови (количественный формат) (при позитивном результате качественного теста определения ДНК вируса гепатита С в крови);

4. Генотипирование, определение РНК (HCV-RNA) в крови (при позитивном результате качественного теста определения ДНК вируса гепатита С в крови);

5. Антитела к вирусу гепатита С, IgG (иммуноблот) (подтверждение положительных или сомнительных результатов, полученных при скрининговом исследовании антител к вирусу гепатита С).

Ассоциированным с гепатитом С является гепатит G, поэтому для диагностики гепатита G необходимо направлять пациентов, у которых диагностирован гепатит С на диагностику РНК (HGV-RNA) в крови.

Вирусные гепатиты являются тяжелым социально-экономическим бременем для РФ. В результате реализации программы будут получены статистические данные в едином формате, которые позволят зарегистрировать и включить в группы лечения и клинические исследования впервые выявленных заболевших, построить структуру истинной заболеваемости, а также сформировать комплекс профилактических и эпидемиологических мер.

Другой немаловажной проблемой являются болезни органов дыхания у детей, т. к. они имеют большой удельный вес в общей структуре заболеваемости. Вероятными причинами этого являются экологическая обстановка, социально-экономические факторы, аллергическая предрасположенность и рост ряда инфекционных заболеваний, в том числе хламидийная и микоплазменная инфекция.

Микоплазменная инфекция — острое инфекционное заболевание, вызываемое микоплазмами, среди которых у человека обнаруживаются в основном *Mycoplasma pneumoniae* и *Mycoplasma hominis*. Микоплазмы способны вызывать поражение органов дыхания, сердца, суставов, ЦНС и мочеполовой системы. Заболевание часто напоминает обычную простуду, которая долго не проходит. Респираторный микоплазмоз, которым чаще всего болеют дети, передается воздушно-капельным путем. Болеют обычно дети дошкольных учреждений или школьники. Существует риск развития печеночных и почечных осложнений. Также установлена высокая гемолитическая активность некоторых видов микоплазм, которые могут вызывать нарушения от локальных тромбозов до синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Также нередко развитие хронических процессов как исхода микоплазменной инфекции. Во время эпидемий гриппа микоплазма часто сочетается с вирусами гриппа. Для профилактики инфекции, а также для профилактики перехода острой инфекции в хронические формы необходимо диагностировать общий уровень заболеваемости микоплазменной инфекцией по следующим показателям:

1. Anti-Mycoplasma hominis-IgM/G (антитела класса IgM и класса IgG к Mycoplasma);

2. Anti-Mycoplasma pneumoniae-IgM/G (антитела класса IgM и класса IgG к Mycoplasma pneumoniae).

Хламидийная инфекция — группа инфекционных заболеваний, вызываемых хламидиями, характеризующихся разнообразной симптоматикой с преимущественным поражением органов дыхания, глаз, мочеполовой системы и внутриутробным инфицированием плода. В настоящее время выявлено три вида хламидий, которые опасны для человека: *Ch. trachomatis, Ch. pneumoniae, Ch. psittaci*. Источником заражения является больной человек. Пути передачи при хламидийной инфекции различны и зависят от вида хламидий. Так, *Ch. trachomatis* передается половым, контактно-бытовым путем (через руки матери, персонала, предметы обихода, белье, игрушки). Инфицирование женщин урогенитальным хламидиозом составляет 70%. Инфицирование детей возможно и вертикальным путем: трансплацентарно, в родах при аспирации содержимого родовых путей. *Ch. pneumoniae* заражаются воздушно-капельным путем. Этот возбудитель обнаруживают у части больных острыми респираторными инфекциями. Каждые 3—6 лет регистрируют инфекции, связанные с *Ch. pneumoniae*. Наиболее часто болеют дети от 5 до 14 лет. Респираторные хламидиозы широко распространены во всем мире. Для проведения эпидемиологических и профилактических мер

необходима диагностика детей по следующим показателям:

1. Anti-Chlamydia tr.-IgA (Антитела класса IgA к Chlamydia trachomatis);
2. Anti-Chlamydia tr.-IgG (Антитела класса IgG к Chlamydia trachomatis);
3. Anti-Chlamydia tr.-IgM (Антитела класса IgM к Chlamydia trachomatis);
4. Anti-Chlamydophila pneumoniae класса IgA;
5. Anti-Chlamydia pneum.-IgM (антитела класса IgM к Chlamydia pneumoniae);
6. Anti-Chlamydia pneum.-IgG (антитела класса IgG к Chlamydia pneumoniae).

Ветряная оспа — острая вирусная инфекция, возбудителем которой является вирус герпеса типа 3, содержащий ДНК; по свойствам близок к вирусу простого герпеса и неотличим от возбудителя опоясывающего герпеса, вследствие чего он обозначен как вирус ветряной оспы — зостер (Varicella-Zoster Virus). В типичных случаях заболевание заканчивается выздоровлением. Смертельные исходы наблюдаются при злокачественных формах (генерализованной, гангренозной, геморрагической), а также при развитии тяжелых бактериальных осложнений, преимущественно у детей раннего возраста, особенно новорожденных, и при врожденной ветряной оспе. Для диагностики острой инфекции и иммунитета к вирусу необходимо проводить диагностику по следующим показателям:

1. Антитела класса IgG к вирусу Varicella-Zoster;
2. Антитела класса IgM к вирусу Varicella-Zoster.

Инфекционный мононуклеоз — полиэтиологическое заболевание, вызываемое вирусами из семейства *Herpesviridae*, протекающее с лихорадкой, ангиной, полиаденитом, увеличением печени и селезенки, появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови. У половины всех больных, поступающих в клинику с диагнозом инфекционного мононуклеоза, заболевание ассоциируется с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ, Epstein-Barr virus, EBV). 8 из 10 детей заболевают инфекционным мононуклеозом в возрасте от 4 до 15 лет, поэтому необходима диагностика острых заболеваний и определение устойчивости иммунитета:

1. Антитела класса IgM к капсидному антигену ВЭБ — anti EBV VCA-IgM;
2. Антитела класса IgG к капсидному антигену ВЭБ — anti EBV VCA IgG;
3. Антитела класса IgG к нуклеарному антигену ВЭБ-anti NA EBV IgG;
4. Антитела класса IgG к раннему антигену ВЭБ — anti-EBV EA-D IgG.

Цитомегаловирусная инфекция — вирусное заболевание с полиморфной клинической симптоматикой, возникающее вследствие образования в слюнных железах, висцеральных органах и ЦНС гигантских клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями. Возбудитель цитомегалии — ДНК-содержащий цитомегаловирус (CMV) семейства *Herpesviridae*. Инфекция широко распространена, большинство людей переносят скрытую латентную или инаппарантную форму болезни еще в раннем возрасте. У 70—80% взрослых людей в крови обнаруживаются вируснейтрализующие антитела. У 4—5% беременных вирус выделяется с мочой, в соскобах с шейки матки он определяется у 10% женщин, в молоке — у 5—15% кормящих. У новорожденных, умерших от различных причин, цитомегаловирус в клетках слюнных желез обнаруживается в 5—30% случаев, а признаки генерализованной инфекции выявляются у 5—15%. Врожденная цитомегаловирусная инфекция протекает тяжело и нередко заканчивается летально в первые 2 недели после рождения. Заражение также может происходить через кровь, учитывая, что в РФ донорскую кровь на цитомегаловирус не проверяют. Для выявления острой формы заболевания или иммунитета к нему необходимо провести лабораторную диагностику по следующим показателям:

1. Anti-CMV-IgG (Антитела класса IgG к цитомегаловирусу);
2. Anti-CMV-IgM (Антитела класса IgM к цитомегаловирусу).

Герпесвирусная инфекция 6 типа — инфекция, не менее распространённая в мире, чем другие типы вируса герпеса. В подавляющем большинстве случаев вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6, Human Herpes virus 6, HHV-6) передаётся через слюну, в которой он обнаруживается у 90% взрослых людей. Наиболее часто герпесом 6 типа заболевают дети в возрасте 7—12 месяцев, в целом 90% первичных инфекций приходится на детей в возрасте до 2 лет. У младенцев до 4 месяцев ещё достаточно высоко значение титра антител IgG, полученных от матери и обусловливающих иммунитет против герпеса. При снижении уровня IgG в более позднем возрасте риск заболевания герпесом 6 типа резко повышается. Для определения состояния иммунитета необходимо исследование на антитела класса IgG к ВГЧ-6 (anti-HHV-6 IgG).

Однако именно ОРЗ являются самыми распространенными на земном шаре заболевания. Практически каждый человек несколько раз (от 4—8 до 15 раз и более) в году болеет ОРЗ. Наибольшая заболеваемость наблюдается среди детей от 2 до 5 лет жизни, что, как правило, связано с посещением ими детских учреждений, значительным увеличением числа контактов. В структуре ОРЗ преобладают острые респираторные вирусные инфекции (90—95%) — ОРВИ; не более 5—10% заболеваний приходится на долю бактериальных ОРЗ. Для диагностики ОРЗ и гриппа необходимо направлять пациентов на следующие анализы:

1. Клинический анализ крови: общий анализ, лейкоформула, СОЭ;
2. Инфлюенца А + Б (Influenza A + B, грипп), антигенный тест (Influenza A + B. One step rapid immunochromotographic assay).

Аденовирусная инфекция в общей этиологической структуре ОРЗ составляет около 20%. Известно более 32 серологических типов аденовирусов.

Особо восприимчивы к аденовирусной инфекции дети от 6 месяцев до 3 лет. Дети первого полугодия болеют редко в силу полученного от матери трансплацентарным путем пассивного иммунитета. Взрослые болеют значительно реже. Это связано с формированием иммунитета который сохраняется после перенесенной аденовирусной инфекции в течение 1—8 лет и является типоспецифичным.

Клинические проявления аденовирусной инфекции разнообразны и характеризуются симптомами поражения слизистой оболочки дыхательного тракта, глаз, кишечника, паренхиматозных органов. Для установления общего уровня заболеваемости и напряженности иммунитета необходима диагностика по следующим параметрам:

1. Антитела класса IgA к аденовирусу;
2. Антитела класса IgG к аденовирусу.

Таким образом, проведение междисциплинарной программы по диагностике инфекционных заболеваний у детей позволит выявить уровень заболеваемости по каждой нозологии и принять необходимые меры по лечению и профилактике. Усилиями специалистов, имеющих опыт в профилактике и лечении, а также в эпидемиологическом контроле будут разработаны новые подходы и алгоритмы к ведению пациентов и к контролю за уровнем заболеваемости. Результаты реализации программы будут докладываться на конгрессах и конференциях, а также в медицинских изданиях.

Литература:

1. Данные ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзор». http://www.fcgsen.ru/5/inform/index.htm (дата обращения 16.06.2014).
2. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 17 апреля 2013 г. № 17 «Об утверждении Программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации (2013—2015 гг.)» и плана ее реализации». — Москва, 2013.
3. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 30 мая 2012 г. № 34 «О мероприятиях, направленных на ликвидацию острого гепатита В в Российской Федерации». — Москва, 2012.
4. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 г. № 9 «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации». — Москва, 2013.

ИНВИТРО ВРАЧАМ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- Ежедневные прямые трансляции на Первом медицинском канале www.1med.tv;
- Регулярные научно-практические конференции и круглые столы в регионах России, Украины, Белоруссии и Казахстана.

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ РАБОТА

- Междисциплинарная научная скрининговая программа по изучению социально-значимых заболеваний населения на территории РФ в 2014-2015 гг.;
- Издание методических пособий и рекомендаций совместно с ведущими медицинскими учреждениями;
- Публикации научных статей и монографий;
- Клинические и эпидемиологические исследования.

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

- Клубное движение для врачей;
- Группа «Специалисты сферы здравоохранения» в социальной сети Facebook.

doctor@invitro.ru
8-800-200-363-0
www.invitro.ru

1MEDTV

ИНВИТРО®

На правах рекламы

Редкий случай бруцеллезного менингоэнцефалита

А. М. Гусниев, Н. С. Карнаева, С. Г. Агаева

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», кафедра инфекционных болезней, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Махачкала

Представлен редкий в наши дни случай бруцеллезного менингоэнцефалита. Указывается на особенности его клинического течения с поражением ЦНС, приводятся различные лабораторные анализы и обсуждаются методы рациональной терапии.
Ключевые слова: бруцеллез, менингоэнцефалит, диагностика, люмбальная пункция, терапия

The One Uncommon Case of Brucellosis Meningoencephalitis

A. M. Gusniev, N. S. Karnaeva, S. G. Agaeva

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala

Nowadays, a rare case of brucellosis meningoencephalitis is presented. Indicated on the features of its clinical course, the various laboratory analyzes are adduced and the methods of rational therapy are discussed.
Keywords: brucellosis, meningoencephalitis, diagnosis, lumbar puncture, therapy

Контактная информация: Карнаева Наргиз Сабировна — аспирант, асс. каф. пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций ДГМА; г. Махачкала, ул. Пл. Ленина, д. 1; т. (8722) 67-07-90

УДК 616.98:579.841

Поражение нервной системы при бруцеллезе встречается довольно часто. Давно замечено, что частота поражения нервной системы возрастает по мере перехода острого бруцеллезного процесса в хронический. Многие больные предъявляют жалобы на головную боль, раздражительность, парестезии, боли в пояснице и ногах. У них можно выявить симптомы пояснично-крестцового радикулита, неврита, невралгий, вегето-сосудистой дистонии. Именно поэтому в бруцеллезные отделения инфекционных стационаров часто приглашают на консультацию врачей — неврологов.

Известно, что при бруцеллезе в патологический процесс может вовлекаться периферическая и вегетативная нервная система. Периферическая нервная система, по данным различных авторов, поражается в 37—90% [1—3]. Наиболее часты — невралгии, невриты, плекситы, причем особенно часто поражаются седалищный нерв и пояснично-крестцовое сплетение [2—4, 6]. Вегетативные нарушения особенно характерны для хронического бруцеллеза. Е. С. Белозеров (1985) наблюдал их у 96,2% больных.

В то же время поражение центральной нервной системы встречается исключительно редко [3, 4]. Например, тот же Е. С. Белозеров в 2000 году сообщает, что диагноз менингит в их исследовании был выставлен только у 1,6% больных с подострым бруцеллезом. Течение бруцеллезного менингита или менингоэнцефалита обычно вялое и затяжное, без четкой выраженности менингеальных симптомов [5, 6, 7]. Наиболее постоянные симптомы менингита — невыраженные головная боль и тошнота, повышение температуры до субфебрильных цифр. Симптомы Брудзинского и Кернига выражены слабо. Спинномозговая жидкость вытекает под небольшим давлением и, как правило, прозрачная с положительной реакцией Панди и Нонне-Апельта и повышенным цитозом. Цитоз — смешанного характера, в одних случаях преобладают лимфоциты, в других — нейтрофилы.

Мы наблюдали редкий случай бруцеллезного менингита осенью 2012 года. После долгих обследований и безуспешного лечения в течение 1 месяца в различных стационарах республики по поводу лихорадки неясной этиологии, в РЦИБ поступила больная К. Р. 58 лет. Серологический бруцеллезный анализ Райта-Хеддельсона был положителен в диагностическом титре 1 : 200. Учитывая этот анализ и длительную волнообразную лихорадку, сопровождавшуюся ознобами, потливостью, артралгиями, гепатоспленомегалией и принимая во внимание, что женщина проживает в сельской местности, имеет крупный и мелкий рогатый скот в личном хозяйстве, был выставлен диагноз — бруцеллез.

При поступлении пациентка жаловалась на общую слабость, боли в суставах рук и ног, повышенную температуру, выраженную потливость, неприятные ощущения в пояснично-крестцовой области. Были жалобы и неврологического характера — на периодически появляющуюся тупую монотонную головную боль, раздражительность, нервозность, плохой сон, кожные парестезии.

При осмотре К. Р. первое, что обращало на себя внимание, было бледное, амимичное лицо с полностью закрытым правым глазом. При искусственном поднятии правого верхнего века можно было заметить расходящееся косоглазие и мидриаз. Острота зрения на правом глазу, со слов пациентки, снизилась. Левый глаз функционировал относительно хорошо. При попытке взглянуть на предметы обоими глазами — больная отмечала двоение.

Правый глаз закрылся несколько дней назад на фоне лихорадки. Со слов К. Р., перед тем как возникла проблема с глазом, у нее появились довольно сильные головные боли. Боль большей частью локализовалась в области лба и глазниц. Но как только появился птоз — боль стихла.

На правой стороне шеи выступала безболезненная и эластичная опухоль размером с грецкий орех. При опросе выяснилось, что шейное образование существует в неизмененном виде уже многие годы. Врачи-онкологи классифицировали её как липому.

Продолжая клинический осмотр заболевшей, мы выявили слабовыраженные менингеальные симптомы — ригидность затылочных мышц на 1 п/палец, симптом Керни-

га под углом 170°. Однако характерных для классического менингита жалоб на головную боль и рвоту на момент госпитализации в РЦИБ не было. Тем не менее, учитывая односторонний птоз, сочетающийся с косоглазием и мидриазом, амимию лицевой мускулатуры, слабовыраженные оболочечные симптомы, мы решили пригласить на консультацию невролога и окулиста. Окулист выявил застойный диск зрительного нерва справа. Невролог, осмотрев К. Р., рекомендовал провести магнитно-резонансную томографию и люмбальную пункцию.

Приводим результаты лабораторного обследования. Общий анализ крови: Нв — 130 г/л, Эр. — 4,6 х 10^{12}/л, ЦП — 0,8, СОЭ — 18 мм/ч, лейк. — 4,6 х 10^{9}/л, Э — 1, П — 1, С — 60, Л — 30, М — 8; общий анализ мочи — без патологии; кровь на серологическую реакцию Видаля — отриц.; реакция Хеддельсона — положительная, р-я Райта — титр 1 : 200, РПГА с эритроцитарным бруцеллезным диагностикумом 1:40 с последующим нарастанием титра до 1 : 160; ИФА на бруцеллез: обнаружены Ig G в большом количестве к бактериям рода *Brucella* — 1,544 (в норме до 0,219); флюорография органов грудной полости в пределах нормы, кровь на гемокультуру — отрицательна, кровь на стерильность — отрицательна, посев ликвора роста не дал; биохимический анализ крови: креатинин — 88,2 мкмоль/л, мочевина — 5,1 ммоль/л, СРБ > 25 мг/л, сиаловые кислоты — 0,347 уе, РФ — слабоположительный.

Результаты МРТ: органической патологии не выявлено, имеются признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Ликворограмма: спинномозговая жидкость бесцветная и прозрачная, реакция Нонне-Аппельта +, Панди ++, белок — 0,4 г/л, глюкоза — 2,5 ммоль/л, цитоз — 96/3, нейтрофилы — 80%, лимфоциты — 20%; в последующем цитоз 76/3 (за счет лимфоцитов), белок — 0,24 г/л, р-я Панди +, р-я Н-Апельта±, глюкоза 2,7 ммоль/л, в последнем анализе ликвора — цитоз 82/3, нейтрофилы — 50/3, лимфоциты 32/3, глюкоза 3,0 ммоль/л, белок — 0,12 г/л, р-я Панди ++, р-я Н-Апельта +. Невролог на основании всех выше приведенных данных сделал заключение о наличии у больной подострого базального менингита с параличом правого глазодвигательного нерва. Он предположил бруцеллезную этиологию этого менингоэнцефалита до проведения серологических реакций.

Удивительно, но не все наблюдавшую больную инфекционисты поддержали эту точку зрения. Дело в том, что за многие годы работы в бруцеллезном отделении никто из них не видел такого рода менингит. Это положение требовало тщательного подхода к диагностике. Необходимо было провести дополнительные лабораторные исследования, чтобы подтвердить бруцеллезную этиологию менингита. С этой целью мы дважды провели исследования методом РПГА с эритроцитарным бруцеллезным диагностикумом с интервалом в 1 неделю. Исследование показало четырехкратное нарастание титра антител в разведении от 40 до 160 раз. ИФА с бруцеллезным диагностикумом также подтвердил наличие бруцеллезной инфекции. Одновременно с этим были получены результаты исследований, позволившие исключить другие причины поражения ЦНС.

Еще одним аргументом в пользу бруцеллезной этиологии менингоэнцефалита был эффект от проводимой терапии. Назначение таких антибиотиков, как стрептомицин и левомицетин, а затем рифампицин и цефтриаксон длительными курсами способствовало нормализации температуры, улучшению самочувствия больной, исчезновению артралгии и менингеальных симптомов. В динамике наблюдения исчезла и глазная патология — открылся правый глаз и нормализовалось зрение. Однако повторные люмбальные пункции указывали на незавершенность патологического процесса в ЦНС: сохранялся умеренный цитоз смешанного характера то с преимущественным увеличением числа лимфоцитов, то нейтрофилов. И все же после назначения пенициллина (по 5 млн. ЕД х 6 раз в день в/м 12 дней) одновременно со стрептомицином (1 г х 1 раз в сутки в/м 10 дней) и ципролетом (по 200 мг х 2 раза в сутки в/в 10 дней), ликвор нормализовался и больная была выписана в удовлетворительном состоянии на 46 день стационарного лечения.

Приведенный здесь случай не оставляет никакого сомнения в этиологии менингоэнцефалита. Диагноз основывается на данных эпидемиологического анамнеза, жалоб больной, клинической картины заболевания, лабораторных анализов и, в целом, положительного эффекта от лечения. Приведенный здесь случай подострого нейробруцеллеза проявлялся вялым и затяжным течением, со слабым симптомокомплексом поражения мягких мозговых оболочек и в целом соответствовал литературным описаниям менингоэнцефалита бруцеллезной этиологии.

Таким образом, диагноз бруцеллезный менингит нашел свое полное подтверждение. Окончательный клинический диагноз звучит так — бруцеллезный менингоэнцефалит, подострое течение.

Заключение

В практике инфекционистов, особенно инфекционистов Дагестана, диагноз «нейробруцеллез» не является большой редкостью. Когда речь идет о нейробруцеллезе, то всегда подразумевается поражение периферической нервной системы по типу радикулита, плексита, полиневрита, полирадикулоневрита. А вот поражение ЦНС у современных больных бруцеллезом встречается исключительно редко. Данное обстоятельство явилось причиной написания статьи.

Литература:

1. Арбулиева Е.А., Зульпукарова Н.М-Г., Кичиева Б.Н. и др. Клиническая характеристика бруцеллеза в Республике Дагестан: Сб. Науч. тр. 6 Республ. НПК «Зоонозы: актуальные проблемы в клинике и эксперименте». — Махачкала, 2000. — С. 121—124.
2. Беклемишев Н.Д. Клиническая диагностика бруцеллеза: Сб. науч. тр. НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней. — Казань, 1975. — С. 107—127.
3. Белозеров Е.С. Бруцеллез. — Л., 1985. — С. 102—108.
4. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе: Сб. науч. тр. 6 Республ. НПК «Зоонозы: актуальные проблемы в клинике и эксперименте». — Махачкала, 2000. — С. 131—137.
5. Вершилова П.А., Голубева А.А., Кайтмазова Е.И. и др. Бруцеллез. — М., 1972. — С. 288—289.
6. Тихонова Е.П., Сергеева И.В. Клинические проявления нейробруцеллеза // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 4.
7. Bahemuka M., Shemena A.R., Panayiotopoulos C.P. et al. Neurological syndromes of brucellosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1988. — P. 1017—1021.

Об авторских правах

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

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

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

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

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

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

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

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

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на

«Порядок рецензирования рукописей, утвержденный редакцией»

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

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

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

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

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

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, а не прописными** буквами.
3. С новой строки — инициалы и фамилия авторов (не более 10 авторов).
4. С новой строки — полное название учреждения, цифрами указать, какой автор из какого учреждения.
5. Далее — короткое резюме, обязательно отражающее методы и результаты исследования с указанием ключевых слов.
6. Далее представить **перевод на английский язык** пп. 2—5, названия статьи, фамилий авторов, учреждения, резюме, ключевых слов.
7. Далее — контактная информация **по одному автору** должна включать полные фамилию, имя, отчество, звание и должность, название учреждения, рабочий адрес и телефон, **e-mail обязательно**. **Обязателен перевод контактной информации на английский язык.**
8. Далее идет текст статьи. Структура оригинальной статьи: введение, обязательно указать цель исследования, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы (заключение), список литературы. Объем статей: не более 10 страниц для оригинальной статьи, 15 — для лекции и обзора литературы, 5 — для клинического наблюдения.
9. Статью с данной информацией, таблицами, рисунками, списком литературы и подписями к рисункам направлять **по электронной почте в одном файле**. На отдельном листе представить название статьи и контактную информацию по всем авторам с их подписями. Эту страницу и направляющее письмо от организации с печатью можно отсканировать и направить по электронной почте. Рисунки можно отправлять в тексте статьи или в отдельном файле.
10. Иллюстрации к статье (рисунки, фотографии и т.д.) (не более 6) прилагаются на отдельных листах (желательно в одном файле) с номером, названием и подписями, фамилией автора и названием статьи. Местоположение иллюстрации указывается в тексте или слева на полях статьи. В конце статьи после списка литературы отдельно дублируются подписи к рисункам. **Таблицы располагаются в тексте статьи**.
11. Фотокопии рентгенограмм представляются только в позитивном изображении.
12. При описании в статье лекарственных препаратов необходимо указать активное вещество, коммерческое название (русское и латинское), фирму-производителя. Названия и дозировки лекарственных препаратов необходимо тщательно выверить. Нельзя указывать коммерческое название препарата в названии статьи.
13. Допускается употребление общепринятых сокращений. Все другие сокращения должны быть расшифрованы. Единицы измерения должны быть указаны в системе СИ.
14. В конце статьи прилагается список литературы **в порядке цитирования автором**, а не по алфавиту, в соответствии с правилами библиографического описания (ГОСТ 7.1-84, изменение № 1 ГОСТ 7.1-84 от 1.07.2000 г.), напечатанный на отдельном листе с указанием авторов и названия статьи (но в одном файле со статьей), желательно за последние 5 лет. Примеры:

(1 автор):	Петров Р.В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987. — 416 с.
(2—3 автора):	Белопасов В.В. 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 60.
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