

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

ISSN 2072-8107

2014 • Том 13 • № 3

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

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

В. 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. Гордеев — д.м.н., профессор, А. В. Горелов — д.м.н., профессор, О. К. Киселевич — к.м.н., доцент, О. В. Кладова — д.м.н., профессор, И. Е. Колтунов — д.м.н., профессор, А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Л. В. Крамарь — д.м.н., профессор, В. В. Краснов — д.м.н., профессор, Л. Г. Кузьменко — д.м.н., профессор, Л. А. Литяева — д.м.н., профессор, Ю. В. Лобзин — академик РАМН, д.м.н., профессор, Л. Н. Мазанкова — д.м.н., профессор, Г. П. Мартынова — д.м.н., профессор, О. В. Молочкова — к.м.н., доцент, В. П. Молочный — д.м.н., профессор, А. А. Новокшенов — к.м.н., профессор, 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. Новоостاپовская, д. 10.

Подписано в печать 29.09.2014.

УДК 616.9-053.2

Тираж 5000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы конференции

- А. А. Чебуркин, Л. Н. Мазанкова. О VII Всероссийской научно-практической конференции
«Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» 5

Оригинальные статьи

- Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, Л. Ф. Бовтало, Л. В. Белугина, М. А. Ким, Ю. С. Кухоль.
Клинико-лабораторная характеристика инфекции, вызванной энтеровирусом-71 12
- Н. В. Околышева, Р. Р. Климова, Е. В. Чичев, Л. Б. Кистенева, Н. А. Малышев, А. А. Куш.
Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа,
у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции 19

Вакцинопрофилактика

- О. В. Шамшева, И. Е. Колтунов. Новости Национального календаря профилактических прививок 24
- С. М. Харит, А. А. Рулева, О. В. Голева, О. С. Калиногорская, В. А. Апрятина.
Результаты исследования уровней специфических антител на сочетанное введение вакцин против гриппа,
кори, краснухи и паротита и АДС-М у детей с хроническими соматическими заболеваниями 29

Лекция

- А. В. Дубов. Экологический гомеорез в механизме эволюции вирулентности и путей проникновения
в организм человека возбудителей природно-очаговых инфекций. 36

Обзор литературы

- С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, Ю. Р. Урманчеева. Обезвоживание у детей при острых диареях 40

Вопросы терапии

- И. В. Николаева. Новый противовирусный препарат с комбинированным действием в терапии ОРВИ у детей 45
- В. Ф. Учайкин, О. В. Молочкова, А. Г. Писарев, Т. В. Чередниченко, Г. В. Чаплыгина.
Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах. 51

В помощь практическому врачу

- В. Ф. Учайкин, О. Б. Ковалев, О. В. Молочкова, Т. В. Чередниченко. Отдаленные последствия гепатита А у детей 54
- Т. А. Чеботарева, Л. Н. Мазанкова, А. П. Хоперскова, В. В. Малиновская, В. Д. Кольцов, Г. С. Брагина.
Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации 61

Случай из практики

- Д. Ю. Овсянников, Л. В. Пушко, Я. И. Кузнецова, М. Г. Кантемирова, О. И. Соболева, Т. Ю. Илларионова,
А. Б. Богданов, Г. М. Дрогова, И. Е. Колтунов. Трудности диагностики энтеровирусной инфекции
у ребенка грудного возраста и клинико-морфологические сопоставления 65

Юбилей

- 80 лет В. В. Ивановой 69
- 85 А. В. Дубову 70
- К 100-летию со дня рождения А. Г. Шовкуна 71

CHILDREN INFECTIONS

ISSN 2072-8107

2014 • Vol. 13 • Issue 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF ASSOCIATION PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

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 29.09.2014.

Circulation 5000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

CONFERENCE MATERIALS

- A. A. Cheburkin, L. N. Mazankova. About VII All-Russian Scientific Conference Infectious Aspects of Somatic Diseases in Children 5

ORIGINAL ARTICLES

- E. N. Simovanyan, V. B. Denisenko, L. F. Bovtalo, L. V. Belugina, M. A. Kim, Yu. S. Kuhol. Clinical and Laboratory Characteristics of the Infection Caused by Enterovirus-71 12
- N. V. Okolysheva, R. R. Klimova, E. V. Chichev, L. B. Kisteneva, N. A. Malishev, A. A. Kushch. Features of a Course of the Infection Caused by a Virus of Herpes of the 6th Type among Children of Early Age in the Setting of a Acute Respiratory Viral Infection 19

VACCINATION

- O. V. Shamsheva, I. E. Koltunov. News of the National Immunization Schedule 24
- S. M. Harite, A. A. Ruleva, O. V. Goleva, O. S. Kalinogorskaya, V. A. Apryatina. The Results of Study of the Levels of Specific Antibodies to the Combined Injection Vaccines against Influenza, Measles, Rubella and Mumps and DT in Children with Chronic Physical Illness 29

LECTURE

- A. V. Dubov. Ecological Homeorhesis in the Mechanisms of Virulence Evolution and Penetration of Agents of Feral Herd Infetions into Humans 36

REVIEW OF THE LITERATURE

- S. V. Khaliullina, V. A. Anokhin, J. R. Urmancheeva. Dehydration in Children with Acute Diarrhea. 40

PROBLEMS OF THERAPY

- I. V. Nikolaeva. New Antiviral Drug Combined Effect of Therapy ARVI in Children 45
- V. F. Uchaikin, O. V. Molochkova, A. G. Pisarev, T. V. Cherednychenko, G. V. Chaplygina. Cholestasis in Acute and Chronic Viral Hepatitis 51

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- V. F. Uchaikin, O. B. Kovalev, O. V. Molochkova, T. V. Cherednychenko. Long-term Consequences of Hepatitis A in Children 54
- T. A. Chebotareva, L. N. Mazankova, A. P. Hoperskova, V. V. Malinovskaya, V. D. Koltsov, G. S. Bragina. Recurrent Respiratory Infections in Children and the Program Immunorehabilitation 61

CASE FROM PRACTICAL

- D. Yu. Ovsyannikov, L. V. Pushko, J. I. Kuznetsova, M. G. Kantemirova, O. I. Soboeva, T. Yu. Illarionova, A. B. Bogdanov, G. M. Drogova, I. E. Koltunov. Difficulties of Diagnostics of Enterovirus Infection in Infant and Clinical-Morphologic Comparisons. 65

О VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей»

А. А. ЧЕБУРКИН, Л. Н. МАЗАНКОВА

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, кафедра детских инфекционных болезней, Москва

About VII All-Russian Scientific Conference Infectious Aspects of Somatic Diseases in Children

A. A. Cheburkin, L. N. Mazankova

Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation

Контактная информация: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; 125993, Москва, ул. Баррикадная 2/1, т. (495) 949-17-22 (Mazankova L. N. — doctor of Medical Science, Department of Infectious Diseases, Professor) mazankova@list.ru

УДК 616.9-007-053

26–27 мая 2014 года в Доме Учёных на Пречистенке прошла VII очередная, ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». Конференция посвящена 50-летию кафедры детских инфекционных болезней РМАПО, сотрудниками которой впервые в 2008 году было предложено объединить усилия врачей — инфекционистов и других специальностей с целью изучения и систематизации современных знаний о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями. Конференция организована при участии педиатрического факультета РМАПО, кафедры детских инфекционных болезней РМАПО, Департамента здравоохранения города Москвы и Министерства здравоохранения Московской области, кафедры педиатрии медицинского факультета РУДН, кафедры аллергологии и иммунологии ФПКМР РУДН. В работе конференции участвовало более 350 врачей, главным образом, педиатрических специальностей: инфекционистов, пульмонологов, неврологов, кардиологов, аллергологов-иммунологов, гематологов, ревматологов, гастроэнтерологов, нефрологов, в том числе — преподавателей, научных работников. Как обычно, основной частью программы явились: клинический разбор «трудных» больных, обсуждение практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии. Новым направлением конференции было проведение образовательных семинаров для педиатров в рамках непрерывного профессионального образования.

Пленарное заседание «Инфекции и состояние здоровья детей» было посвящено анализу изменений структуры заболеваемости инфекционными болезнями, произошедших в последнее время, новых данных о взаимосвязи инфекционной и соматической патологии. В выступлениях Главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения Российской Федерации по инфекционным заболеваниям профессора И. В. Шестаковой и Главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения города Москвы профессора Л. Н. Мазанковой отмечено, что детские инфекционные болезни представляют актуальную проблему педиатрии в связи с их широкой распространенностью, высокой контагиозностью,

высыпечным характером заболеваемости, широким диапазоном клинических проявлений — от манифестных до латентных форм в зависимости от состояния иммунной защиты организма ребенка. Инфекционная патология занимает ведущее место в структуре болезней детского возраста, составляя около 70% всех случаев заболеваемости. По официальным данным, в России у детей ежегодно регистрируется 17–18 млн случаев инфекционных заболеваний, в том числе острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. В структуре летальности в детском возрасте инфекционные причины выявляются в 80% случаев. Более чем у 30% детей инвалидность формируется в результате тяжело, осложненного течения инфекционных заболеваний, в первую очередь нейроинфекций. За счет реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» достигнуто снижение заболеваемости вакциноконтролируемыми инфекциями: вирусным гепатитом В, дифтерией, корью. Однако сохраняется высокий уровень детской инфекционной заболеваемости за счет острых респираторных вирусных инфекций, острых кишечных инфекций, среди которых 70% приходится на острые вирусные диареи. Возросла роль герпесвирусных инфекций, в том числе вызванных вирусами Эпштейна-Барр, герпеса 6-го и 8-го типов. Эти инфекции часто принимают хроническое течение вследствие персистенции возбудителей и формирования необратимых изменений со стороны центральной нервной системы, лимфоидной ткани, печени и других органов. Значительна роль герпесвирусных инфекций, особенно цитомегаловирусной, в формировании перинатальной патологии и младенческой смертности. Доказана роль инфекции в качестве триггерного фактора в развитии и обострении многих соматических заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, кожи, нервной системы. Установлено, что в развитии аутоиммунных и иммунопатологических поражений сердца, сосудов, суставов в качестве триггера нередко выступают бактерии. Многие тяжелые, прогрессирующие текущие нейроинфекции связаны с вирусами герпеса, клещевого энцефалита, энтеровирусами и другими агентами, вызывающими стойкие, необратимые изменения головного мозга, в исходе которых имеются остаточные нейropsychические и вегетативные

нарушения. Таким образом, учет возможного участия инфекций в формировании соматических заболеваний, своевременное выявление возбудителей и целенаправленное лечение может существенно повлиять на снижение детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

В ходе пленарного заседания также были подробно освещены две актуальных проблемы. С докладом о перспективах профилактики гнойных бактериальных менингитов выступила профессор И. С. Королева. Анализ наиболее распространенных ошибок в диагностике и лечении больных с синдромом Кавасаки был посвящен программный доклад профессора Г. А. Лыскиной.

Среди соматических заболеваний, при которых существенную роль играет инфекция, особое место занимают болезни почек. Этой теме был посвящен симпозиум «Инфекционные поражения почек у детей». Известны и хорошо изучены аспекты бактериальных инфекций мочевой системы, в то время как значение вирусов продолжает уточняться. В докладе профессора В. В. Длин и соавт., посвященном значению герпесвирусной инфекции при нефротическом синдроме у детей, отмечено, что герпесвирусы повреждают различные структуры почечной ткани, прежде всего тубулярного эпителия, поражают иммунокомпетентные клетки, участвуют в развитии иммунокомплексного процесса и аутоиммунного компонента воспаления. Последний имеет существенное значение в формировании тяжелого и хронического нефрита за счет феномена молекулярной мимикрии, ведущей к патологической саморегуляции с формированием аутоантител и иммунных комплексов, Т- и В-клеточной дисфункции, ведущей к выработке провоспалительных хемокинов. Вклад в нарушение формирования иммунного ответа вносит также дезориентация главного комплекса гистосовместимости, вызываемая специфическими молекулами-блокаторами. Существенную роль играют герпесвирусы и в развитии стероидорезистентности. Авторами сообщения было установлено, что у детей с гормоночувствительным вариантом нефротической формы гломерулонефрита в 94% случаев выявляется ассоциация с герпесвирусной инфекцией, в структуре которой преобладает цитомегаловирусная. У детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом чаще выявляется Эпштейна-Барр — вирусная инфекция. Включение противовирусной терапии в комплекс лечения детей с нефротическим синдромом привело к исчезновению репликации вирусов более чем у 80–90% больных и позволило повысить эффективность лечения, в том числе — снизить частоту рецидивов нефротического синдрома.

Особого внимания заслуживают диагностика и лечение инфекций органов мочевой системы (ИМС) у новорожденных и детей раннего возраста, поскольку в этом возрасте инфекционные заболевания мочевой системы отличаются малосимптомностью течения и более высокой вероятностью повреждения почечной ткани. Практические вопросы диагностики, дифференциального диагноза, трактовку результатов анализов и выбор терапии были освещены в докладе профессора О. Л. Чугуновой. Отмечено, что у пациентов с необъяснимой лихорадкой в возрасте от 2 мес. до 2 лет можно предположить наличие ИМС и следует провести обследование. Диагноз «Инфекция органов мочевой системы» может быть поставлен в случае инфицирования органов мочевой системы при отсутствии указаний на её

уровень и определения топики воспалительного процесса. Педиатру следует помнить, что особенностью клинической картины пиелонефрита у новорожденных и детей раннего возраста являются ее неспецифичность и малосимптомность: отказ от еды, срыгивание, «плоская» весовая кривая, нарушение стула, повышенная возбудимость, серая окраска кожных покровов, субнормальная температура. Более яркая клиническая картина характерна для детей с развитием инфекции ОМС на фоне врожденных пороков мочевой системы: субфебрильная температура, нарастание симптомов интоксикации, усиление неврологической симптоматики, появление пастозности тканей, дисфункция кишечника с патологическими примесями в стуле. По данным автора (отделение патологии новорожденных ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова), при микробиологическом исследовании мочи детей с инфекцией органов мочевой системы у 34,8% выявлено смешанное инфицирование (грибы+бактерии), у 17,4% — бактериальное и у 47,8% — инфицирование грибами рода *Candida*, на которое докладчик обратила особое внимание. Инфицированию этими грибами, особенно в отделениях интенсивной терапии, способствуют расширение объема оперативных вмешательств, в том числе трансплантации органов; широкое использование внутрисосудистых устройств; применение антибиотиков широкого спектра действия; парентеральное питание и особенно применение при нем жировых эмульсий. Своевременный диагноз системного кандидоза представляет значительные трудности, поскольку клиническая симптоматика неспецифична. При микробиологическом обследовании детей с диссеминированным кандидозом частота положительных гемокультур не превышает 20%, поэтому для более достоверной диагностики следует использовать, при необходимости, комплекс методов — микроскопические, культуральные, газохроматографические и молекулярные. Новым в диагностике кандидоза является определение его маркеров — Д-арабинитола и маннозы с помощью газовой хроматографии; этот метод обладает высокой специфичностью — 93% и чувствительностью — 82%. В эмпирическом лечении пиелонефрита по-прежнему препаратами первого выбора являются «защищенные» пенициллины (амоксиклав/клавуланат), пероральные цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксима аксетил, цефаклор) и цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим, цефтибутен). У новорожденных хорошо себя зарекомендовал цефтриаксон парентерально 1 раз в сутки в дозе 50–80 мг/кг. Вместе с тем, в последние годы снизилась чувствительность микроорганизмов к цефалоспорином 2-го поколения. Отмечено, что лечение пиелонефрита с использованием антибиотика должно проводиться не менее 10–14 дней, при цистите антибиотик назначается на 7 дней. Для предотвращения рецидивов инфекции применяются нитрофурановые препараты в дозе 5–8 мг/кг/сутки с постепенным переходом на разовый прием в дозе 1 мг/кг/сутки; длительность определяется частотой рецидивов и сопутствующей урологической патологией. Лечение пиелонефрита у детей раннего возраста имеет особенности. Автор указывает, что при грибковом поражении ОМС применяется флуконазол 8–12 мг/кг *per os* или парентерально 4–6 недель. При отсутствии чувствительности к флуконазолу, возможно использование амфотерицина В. Дозы амфотерицина В из-за опасности нефротоксических реакций не должны превы-

шать 0,5–1 мг/кг в сутки внутривенно один раз в день или через день. При внутриутробной инфекции, часто болеющим детям, а также в случае смешанной этиологии инфекции мочевой системы рекомендована противовирусная терапия. Были также представлены подходы к коррекции энергетических нарушений при инфекциях ОМС с использованием препаратов L-карнитина и алгоритмы диспансерного наблюдения.

В докладе «Принципы реабилитации детей с заболеваниями почек» профессор Н. А. Коровина представила современные данные как об общих принципах реабилитации, так и дифференцированном их применении в зависимости от характера заболевания, активности процесса, функции органа, нарушений состояния здоровья, ограничений жизнедеятельности и социальной дезадаптации. Среди постинфекционных заболеваний почек автор выделила вирус-ассоциированные нефропатии. К гломерулярным отнесены гломерулонефрит, ассоциированный с инфекциями, вызванными герпесвирусами, вирусом гепатита В, а также — болезнь Берже, нефротический синдром на фоне цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), и другой герпетической инфекции. Вирус-ассоциированные тубулоинтерстициальные нефропатии представлены тубулоинтерстициальным нефритом на фоне инфекции респираторными вирусами, герпесвирусами, а также вирус — ассоциированным пиелонефритом. Учитывая общее патогенетическое звено этих нефропатий — как гломерулярных, так и тубулоинтерстициальных, а именно — дефицит интерфероновой защиты, была обоснована целесообразность и доказана эффективность применения препаратов альфа-2 интерферона и индукторов синтеза интерферона в комплексной реабилитации детей с указанными заболеваниями. Автор подчеркивает, что с целью предупреждения хронизации заболевания необходимо выполнение комплексной реабилитации, включающей режим, диетотерапию, физиотерапевтические методы лечения, рефлексотерапию, баротерапию, коррекцию нарушений метаболизма, иммунного, психологического и вегетативного статуса. Особо указано на целесообразность биоклиматического лечения, включая лечебные ванны, души и правильное применение минеральных вод. При назначении пациенту минеральной воды следует обязательно основываться на возрасте, состоянии больного, характере сопутствующих заболеваний, а также учитывать тип воды, время ее приема, количество и даже температуру. Приведены результаты исследований автора, убедительно свидетельствующие об эффективности биоклиматической реабилитации детей с тубулоинтерстициальными заболеваниями. При этом отмечалось достоверное уменьшение как выраженности клинической симптоматики вегетативных нарушений, так и суточной экскреции оксалатов с мочой, повышался минутный диурез, клиренс креатинина, экскреция аммиака; менялась реакция мочи с щелочной на кислую. Важное практическое значение имеют представленные докладчиком комплексы дифференцированного проведения реабилитационных мероприятий при наличии у больного синдромов интоксикации, хронической усталости, кардиоваскулярных нарушений.

Тема участия инфекционных агентов в развитии и течении atopического дерматита широко обсуждается на протяжении многих лет. Накоплены обширные знания, касающиеся роли кожного и кишечного микробиоценоза в индукции и дальней-

шем развитии воспаления при atopическом дерматите (доклады А. В. Кудрявцевой, Ф. С. Флуер и С. Г. Макаровой). При этом микрофлора кожи участвует как в запуске воспалительного процесса (суперантигены золотистого стафилококка, реакции немедленной и замедленной гиперчувствительности), так и в качестве инфекционного агента, вызывая гнойно-воспалительные осложнения заболевания. Последние существенно увеличивают тяжесть поражения кожи (доклад Л. Д. Ксензовой, иллюстрированный клиническими примерами) и диктуют необходимость дополнительной антибактериальной терапии (доклад Т. А. Филатовой). Отмечено, что несмотря на генетические основы этого заболевания, определяющие дефект структурных белков кожи и дефицит местного иммунитета, правильно проводимые элиминационные мероприятия, восстановление водно-липидного кожного барьера с помощью лечебно-косметических средств, своевременное использование наружных противовоспалительных препаратов, главным образом, глюкокортикостероидов в сочетании с наружными антибактериальными средствами позволяет не только повысить эффективность лечения, но и предотвратить прогрессирование болезни, снизить частоту рецидивов.

Активное участие в работе Конференции принял коллектив кафедры педиатрии медицинского факультета РУДН, руководимой д.м.н. Д. Ю. Овсянниковым. Представленные в симпозиуме доклады в соавторстве с сотрудниками Детской инфекционной клинической больницы № 6 ДЗ г. Москвы, НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Морозовской городской детской клинической больницы ДЗ г. Москвы, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, НИИ пульмонологии Москвы, уже традиционно заставили слушателей погрузиться в дифференциальную диагностику, на этот раз, редких заболеваний в практике педиатра, протекающих под маской инфекций. Представлены наблюдения 6-и детей с синдромом Вильсона-Микити — редким хроническим заболеванием легких новорожденных неизвестной этиологии, которое характеризовалось поздним развитием кислородозависимости. Болезнь протекала под «маской» пневмонии. Авторы наблюдений (Овсянников Д. Ю., Бойцова Е. В., Беляшова М. А., Крушельницкий А. А., Дегтярева Е. А.) обсудили результаты высокоразрешающей компьютерной томографии, при которой определялась выраженная деформация сосудистого рисунка, грубые уплотнения перибронховаскулярного и междолькового интерстиция, множественные дольковые тракционные вздутия, грубые фиброзные спайки. Применение этого метода диагностики, по мнению докладчиков, позволяет уточнить характерные особенности заболевания на ранних стадиях, когда данные рентгенограмм являются неспецифичными; соответственно, может быть начато раннее лечение и сужается спектр заболеваний при дифференциальной диагностике. Кроме того, проведение данного исследования очень полезно при определении локализации, степени и тяжести заболевания, а также оценке эффективности лечения. Среди заболеваний, протекающих под маской респираторной инфекции рассмотрены также персистирующее тахипноэ младенцев, острый респираторный дистресс-синдром. Несомненное практическое значение имело сообщение о трудностях дифференциальной диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза, ко-

торый в течение многих лет протекал у девочки под маской деформирующего бронхита, бронхоэктазов, бронхиальной астмы. Отмечено, что в МКБ-Х аллергический бронхолегочный аспергиллез выделен в нозологическую форму — В44. В докладе «Орфанные заболевания с патологией сердечно-сосудистой системы в рутинной практике детской инфекционной больницы» (Дегтярева Е. А., Луканина В. Ю., Бекетова А. В.) авторы сообщили, что согласно их наблюдениям, частота подтвержденной орфанной патологии составила 1 : 1000 человек, что в 10 раз чаще, чем принято в РФ для редкой патологии, при этом диагноз орфанного заболевания в 35% случаев был установлен впервые при комплексном обследовании в ДИКБ № 6. Патология сердечно-сосудистой системы, описанная для данных синдромов, встречалась в 56% случаев. В связи с этими результатами возникают вопросы о повсеместно низком уровне диагностики редких заболеваний, а также коррекции клинико-экономических стандартов лечения пациентов с инфекционной патологией на фоне орфанных заболеваний.

Роли инфекций в индукции и развитии гематологических заболеваний был посвящен симпозиум «Инфекционист и гематолог: проблемы на стыке специальностей». В докладе «Гемофагоцитарный синдром в клинике детских инфекционных болезней» профессор М. А. Масчан помимо описания биологии первичного и вторичного гемофагоцитарного синдрома отметил, что множество вирусов, бактерий, микромикотозов и простейших могут быть ассоциированы с гемофагоцитарным синдромом. Поэтому в случаях лихорадки, спленомегалии, гепатомегалии, лимфаденопатии, пурпуры, желтухи, отекающего синдрома, появления неврологической симптоматики у больного инфекцией, то есть при любой тяжелой инфекции следует включить гемофагоцитарный синдром в круг дифференциального диагноза. При этом ранняя диагностика должна основываться, помимо оценки симптомов, на определении ферритина, триглицеридов, фибриногена — в динамике. Следует систематически анализировать критерии диагноза, своевременно консультировать пациента у гематолога.

Профессор П. В. Свириг в докладе о фульминантной пурпуре отметил, что в основе патогенеза этого молниеносно распространяющегося тромбоза мелких артерий кожи с развитием геморрагического некроза лежит врожденный или приобретенный дисбаланс между активностью прокоагулянтов (относительно высокая активность факторов VIII и Виллебранда) и антикоагулянтов (относительно низкая активность протеинов С и S). При этом к неинфекционным причинам заболевания относятся генетически обусловленный дефицит протеинов С, S, AT III, а также другие причины дисбаланса: онкологические заболевания, системные васкулиты, хирургическое лечение. Среди инфекционных причин были названы менингококк (*Neisseria meningitidis*), вирусы герпеса, стрептококк группы А, пневмококк, стафилококк. Отмечено также развитие фульминантной пурпуры при грамм отрицательном сепсисе и других инфекциях: хантавирусной, малярии фальципарум, гемофильной палочкой, клебсиеллой. На примере двух детей было показано, что правильное лечение, включающее трансфузии свежезамороженной плазмы, антитромбин III, гепарин, антибактериальную терапию, гемотрансфузии, а также — хирургическое лечение: некрэктомию и пластика

кожи — позволяют не только снизить смертность, но и свести к минимуму косметические последствия болезни.

Актуальной остается проблема дифференциальной диагностики нейтропений у детей. Одному из аспектов этой проблемы было посвящено сообщение «Нейтропении у детей раннего возраста при инфекционных заболеваниях герпесвирусной этиологии» (Лаврентьева И. Н., Финогенова Н. А., Мамедова Е. А., Половцева Т. В., Каражас Н. В., Румянцев А. Г.). При анализе пациентов с персистирующими инфекциями, ассоциированными с хронической аутоиммунной нейтропенией, авторы выявили, что у детей чаще выявлялись герпесвирусные инфекции: ЦМВ, ЭВВ, ВГЧ6; аденовирусная, РС-вирусная, а также инфекция, вызванная парвовирусом В 19 и хеликобактером пилори. При этом маркеры острых герпесвирусных инфекций достоверно чаще выявлялись у детей с нейтропениями, а значимые различия между основной и контрольной группой выявлены у детей с маркерами микст-герпесвирусных инфекций и острой ВГЧ6-инфекцией. Наибольшая длительность нейтропении наблюдалась в группах с маркерами острой ВГЧ6-инфекции и микст-инфекции, а в группе с маркерами ВЭВ-инфекции длительность нейтропении была наименьшей. Авторы делают выводы, что у детей раннего возраста с нейтропениями значимо чаще выявляются маркеры острых герпесвирусных инфекций, а также имеются доказательства негативного влияния ВГЧ6 и герпетических микст-инфекций как на течение, так и на длительность нейтропении. Это может свидетельствовать об их более значимом влиянии на развитие аутоиммунного процесса.

В рамках нового направления Конференции были представлены 2 образовательных семинара для педиатров. На первом «Микрофлора кишечника и ее нарушения. Междисциплинарная проблема» профессором Л. И. Кафарской (доклад «Культуромик и метагеномик в исследованиях микрофлоры кишечника. Сравнительный анализ») были представлены новые методы оценки микрофлоры кишечника, основанные на генетическом анализе и обозначены перспективы дальнейших исследований в этой области, а также ожидаемые результаты внедрения в практику расширенных методов диагностики. Проблемы трактовки нарушения микрофлоры кишечника с точки зрения инфекциониста освещены в докладе профессора Л. Н. Мазанковой. Взаимосвязи микрофлоры кишечника и метаболического синдрома было посвящено сообщение М. Ю. Щербаковой. Современный подход к решению важного для педиатра и детского инфекциониста вопроса о пробиотической терапии при кишечной инфекции у детей изложила в своем докладе Е. Р. Мескина.

Второй образовательный семинар «Клиническая иммунология для педиатров: иммунокомпрометированный ребенок: проблемы клинико-лабораторной диагностики и комплексной терапии» был посвящен обучению педиатров основам иммунологии, в том числе — касающихся инфекционной иммунологии. В лекциях профессоров И. В. Нестеровой, Т. А. Чеботаревой, Н. С. Татаурщиковой были изложены современные данные об иммунной системе здорового и иммунокомпрометированного ребенка, рассмотрены инфекционный синдром как маркер иммунодефицитного состояния, иммунологические аспекты антибактериальной терапии в практике педиатра.

Как отметила профессор Э. И. Алиева, открывая симпозиум «Инфекционные триггеры воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК): известные и неизвестные аспекты», ВЗК у детей являются одной из самых сложных проблем гастроэнтерологии и педиатрии. Они занимают основное место в структуре болезней ЖКТ по тяжести течения, частоте осложнений и инвалидизации, социальной дезадаптации. Одной из возможных причин возникновения ВЗК является инфекция: подтверждена связь ВЗК и ряда бактерий, вирусов и грибов. Выявлены связь оппортунистических инфекций и болезни Крона, а также — корреляция между инфекцией вирусом Эпштейна-Барр и формированием интрамурального абсцесса при болезни Крона. В формировании ВЗК рассматривают роль микобактерий паратуберкулеза, энтеровирусов, *C. difficile*, хеликобактера, грибов, цитомегаловируса. Эти данные подробно проанализированы докладчиком, в результате чего сделан вывод: инфекция может протекать параллельно или являться осложнением ВЗК, однако недостаточные масштабы исследований не позволяют говорить о прямой причинно-следственной связи. Несомненно, что накопление знаний будет способствовать ответам на указанные вопросы. Этому были посвящены доклады с анализом клинических наблюдений «Тяжелая форма болезни Крона на фоне герпетической и цитомегаловирусной инфекции» (Шорина Н. С., Мухина Т. Ф.), «Случай тяжелого язвенного колита на фоне цитомегаловирусной инфекции» (Горячева О. А., Лапцевич А. А.), «Полипоз толстой кишки? ВЗК? Псевдомембранозный колит? Дифференциальная диагностика, случай из практики» (Мазанкова Л. Н., Пыков М. И., Горбунов С. Г., Короид В. В.). Заключил симпозиум доклад «Антибиотики и пробиотики: решение проблемы антибиотико-ассоциированной диареи» (С. Г. Горбунов, Л. Н. Мазанкова), выводами которого были: принципиальная возможность совместного применения антибиотиков и пробиотиков с 1-го дня лечения больного ребенка; назначение пробиотиков на фоне проводимой антибактериальной терапии должно быть индивидуальным, с учетом возраста пациента, преморбидного фона и особенностей текущего заболевания; при выборе конкретного пробиотика следует учитывать в первую очередь данные о резистентности штаммов, входящих в его состав, к применяемым одновременно с ними антибиотиками, а также сведения о генетической безопасности назначаемых пробиотических штаммов. Наряду с использованием пробиотиков для профилактики нежелательных побочных эффектов антибиотиков следует прежде всего строго придерживаться принципов рациональной антибактериальной химиотерапии.

Два симпозиума «Инфекционные заболевания и соматическая патология» были посвящены обмену опытом, анализу клинических наблюдений, касающихся взгляда педиатра на туберкулез у детей и подростков (Голованова Н. Ю., Фаробина Е. Г.), обсуждению вспышки микоплазменной пневмонии в Московской области (Целипанова Е. Е., Россошанская Н. В.), проблемы диагностики врожденного туберкулеза (Мартынова Г. П., Кузнецова Н. Ф.), поражения печени при бактериальных инфекциях у новорожденных и младенцев (Котович М. М.), принципам интерферонотерапии гриппа у детей с патологией ЦНС (Головачева Е. Г.), а также у детей с сопутствующей бронхиальной астмой (Афанасьева О. И.).

В последнее время интенсивно ведутся работы по исследованию значения инфекций при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты специалисты-кардиологи представили на симпозиуме «Инфекционные аспекты кардиальной патологии». В докладе «Современные методы оценки воспаления и фиброизирования миокарда» (Барский В. И., Синицин В. Е., Басаргина Е. Н., Комарова Н. Л., Архипова Е. Н.) авторы поделились наблюдениями, когда применение МРТ-диагностики давало принципиально новую информацию в сравнении с ультразвуковой и существенно влияло на установление диагноза и тактику лечения. С помощью данного метода стало возможным детально оценивать анатомию, структурные изменения миокарда, а также диагностировать кардиомиопатию и их осложнения. Обсуждению роли инфекций в развитии экссудативных перикардитов был посвящен доклад «Экссудативные перикардиты у детей: этиологические инфекционные агенты или «свидетели» (Кантемирова М. Г., Коровина О. А., Новикова Ю. Ю., Иванова М. А.). Авторы отмечают, что среди болезней перикарда инфекционные перикардиты составляют 30–45%; из них — вирусные — 25–35%, связаны с инфекцией вирусами Коксаки А19, В1–4, ЕСНО8, эпидемического паротита, краснухи, цитомегаловирусом, ветряной оспы, простого герпеса, парвовирусом В19 и др.). Меньшее значение имеют бактериальные инфекции (5–10%), вызываемые пневмококками, менингококками, гонококками, гемофильной палочкой, боррелиями, микоплазмами, хламидиями, микобактериями туберкулеза и др.); редко отмечаются грибковые инфекции (кандиды, гистоплазмы) и паразитарные (эхинококкоз, токсоплазмоз). На основании результатов собственных наблюдений и данных литературы авторы заключают, что вирусы семейства герпеса, бактерии семейства *Chlamydophila* и *Mycoplasma* рассматриваются как возможные этиологические факторы развития перикардитов. Эти внутриклеточные и мембранные патогены обладают эндотелиотропностью, синергизмом с другими организмами, способностью вызывать гиперпродукцию аутоантител и стимулировать образование иммунных комплексов, могут длительно персистировать в тканях и вызывать развитие хронического воспаления. Активация персистирующей инфекции развивается при условии любого стресса при его пролонгированном или выраженном характере. Тяжелое, затяжное течение перикардитов зависит в большей степени от состояния иммунной реактивности, чем от характера инфекционного агента. При этом присутствие IgM-АТ к вирусам семейства герпеса, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, особенно при одновременном выявлении специфических IgG-АТ у детей с тяжелым течением перикардита является чаще не этиологическим маркером заболевания, а следствием активации персистирующей инфекции в условиях измененного иммунного ответа. Ответить на вопрос, являются ли те или иные инфекционные агенты причиной или свидетелями развития перикардита можно только с использованием инвазивных методов перикардиоцентеза и перикардиобиопсии. В соответствии с выявленными инфекциями независимо от их первичности или вторичности необходимо проводить как можно более полную этиотропную элиминационную терапию. Вопрос о значении внутриклеточной инфекции в развитии воспалительных

заболеваний перикарда и особенностях их течения требует дальнейшего изучения.

Актуальной остается проблема влияния герпесвирусных инфекций на формирование соматических заболеваний. Накоплены новые данные о возможностях их диагностики и терапии, которые обсуждены на симпозиуме «Герпесвирусы — междисциплинарная проблема современности». В докладе «Иммунологические нарушения при инфекционном мононуклеозе и современная оценка лимфоцитов методом клеточного биочипа» (Кузнецова С. А., Гаранжа Т. А., Тихомиров Д. С., Жулябина О. А., Чеботарева Т. А., Павлова Л. А., Хоперскова А. П.) были представлены результаты обследования детей с инфекционным мононуклеозом и мононуклеозоподобным синдромом. При этом современное стандартное обследование было дополнено оценкой лимфоцитов методом клеточного биочипа, в котором сочетаются возможность полноценного морфологического исследования лейкоцитов с определением на их поверхности дифференцировочных маркеров (CD) антигенов. Авторами установлено, что в этиологии инфекционного мононуклеоза и мононуклеозоподобного заболевания, ассоциированного с единственным возбудителем, доминирует вирус Эпштейна-Барр. При мононуклеозоподобном заболевании на второе место по этиологической значимости выходит ВЧГ 6 типа. Аналогичные тенденции регистрировались при инфекционном мононуклеозе и мононуклеозоподобном заболевании, ассоциированных с несколькими вирусами. Выявлено, что атипичные мононуклеары при мононуклеозах и мононуклеозоподобных заболеваниях, вызванных герпесвирусами, представляют собой активированные CD8⁺ Т-лимфоциты, а мононуклеоз и мононуклеозоподобное заболевание одинаковой этиологии являются разной степенью выраженности одного и того же иммунного ответа и различаются только количеством мононуклеаров, наблюдаемых в мазке. Данные клетки надежно определяются при мононуклеозоподобных заболеваниях с помощью биочипа вследствие его более высокой чувствительности по сравнению с мазком. При этом первичная ЭВБ-инфекция вызывает наиболее существенное повышение количества CD8⁺ лимфоцитов, уровня активации и количества атипичных мононуклеаров. В докладе Н. Ю. Кан «Отдаленные исходы инфекционного мононуклеоза у детей», обсуждены результаты обследования 184 детей, имевших характерный анамнез и клинические проявления острой герпесвирусной инфекции, положительные результаты определения ДНК герпесвирусов 4, 5, 6 типов в сыворотке крови и/или IgM-антител к ним, или IgG-антител в диагностическом титре при определении их низкой авидности. В исследовании учитывались также дети, у которых были выявлены антигены указанных вирусов в клетках крови с помощью НРИФ. Доказано цитопатическое действие цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа на клетки системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), однако автором не получено убедительных данных о персистенции вируса Эпштейна-Барр в клетках СМФ: этот вирус обладает, главным образом, лимфопролиферативным действием. Результаты исследования позволяют рассматривать инфекционный мононуклеоз как острое заболевание, в результате которого может сформироваться хроническое течение инфекции, поэтому в целях профилактики хронического течения болезни автор рекомендует пролонгированную терапию. Различия в меха-

низмах патогенного действия ЦМВ, ВЧГ 6-типа, ВЭБ позволяют разработать дифференцированный подход при назначении иммунокорригирующей и патогенетической терапии данных заболеваний. При этом необходимо учитывать возможность специфической противовирусной терапии при ЦМВ- и ВЧГ 6-типа — инфекции. Для детей — реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза необходимо комплексное диспансерное наблюдение с участием педиатра-инфекциониста для проведения иммунокорригирующей и противовирусной терапии, контроля вирусной нагрузки, оценки показателей клинического обследования в динамике.

В докладе «Васкулит у детей при герпесвирусных инфекциях» профессор Ф. С. Харламова отметила актуальность проблемы определения характера сосудистых поражений при инфекционных заболеваниях и их роли в формировании органной патологии. Повреждение сосудистого русла является обязательным компонентом патогенеза инфекционных заболеваний, так как большинство возбудителей распространяется гематогенным путем. Особую группу составляют инфекции вирусами простого герпеса 1, 2 типов, Эпштейна-Барр (ЭБВИ), варицеллы-зостер, цитомегалии (ЦМВИ) и герпеса 6 типа. Поражение сосудов при ЭБВИ и ЦМВИ регистрируется в 7—30%. Вирус герпеса человека 6 типа у детей при первичном инфицировании и при его реактивации вызывает инфекционную эритему с симптомами васкулита, который наблюдается в 3 раза чаще, чем при ЭБВ- и ЦМВ-инфекции. Эти вирусы могут вызывать как манифестные так и стертые формы заболевания с симптомами васкулита, следствием которого может быть развитие аутоиммунного заболевания, манифестирующее через большой промежуток времени. Установлено, что при герпесвирусных инфекциях происходит активация не только системы мононуклеарных фагоцитов, но и свертывающей системы крови, фибринолиза, а также на эндотелии сосудов различного калибра развиваются реакции антиген-антитела, провоцирующие дисрегуляцию сосудистого тонуса на фоне иммунных реакций. Ярким свидетельством морфологических изменений сосудов является развитие коронарита после острой и чаще — на фоне хронически текущей ЭБВ-инфекции: коронарные повреждения обнаружены у 55% детей, перенесших ЭБВ-инфекционный мононуклеоз с длительностью лихорадки свыше 5 дней. Авторы исследования, целью которого явилось изучение частоты встречаемости и клинических проявлений синдрома васкулита у детей при различных клинических вариантах течения герпесвирусных инфекций, установили, что проявления васкулита имели место при всех этиологических вариантах инфекционного мононуклеоза в виде пятнисто-папулезной или пятнисто-папулезной с геморрагическим компонентом сыпи, которая чаще расценивалась как токсико-аллергическая у больных, получавших антибиотики аминопенициллинового ряда и реже — у не получавших подобных препаратов. Частота синдрома васкулита при инфекционном мононуклеозе у детей, вызванного ЦМВИ составила 37,5%, ВЭБИ — 22%, инфекции герпесом 6 типа — 13,3%; при сочетанной ЦМВИ и ВЭБИ — 28,8%. Этиологическая структура васкулитов на фоне герпесвирусной инфекции без признаков инфекционного мононуклеоза была представлена, в основном, ЦМВИ (62%), инфекцией герпесом 6 типа (57%), ВЭБИ (31%), ОРВИ (25%), а также — стрептококко-

вой, микоплазменной, хламидийной, парвовирусной В19 и другими инфекциями. Таким образом, среди обследованных больных синдром васкулита имел смешанную этиологию, при котором в качестве триггерных факторов больший удельный вес имела герпесвирусная инфекция с преобладанием ЦМВИ, ВГЧ-6-инфекции; в меньшей степени ЭБВИ. В практической деятельности врача — педиатра, инфекциониста, семейного врача необходимо определять маркеры активной репликации герпетических вирусов IV, V и VI типов не только у больных с типичными клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза, у длительно лихорадящих, часто болеющих; у детей с лимфаденопатиями, но и с синдромом васкулита с целью уточнения триггерных факторов его развития, а также предупреждения часто неоправданного и длительного назначения антибиотиков при инфекционном мононуклеозе и обоснования адекватной противовирусной терапии.

Проблема диагностики и лечения фебрильных судорог была обсуждена в 2-х докладах. Е. В. Симоновой в сообщении «Фебрильные судороги на фоне герпесвирусных инфекций» отмечено, что несмотря на достижения в области изучения причин судорожного синдрома и эпилепсии, остаются нерешенными вопросы причин и патогенеза фебрильных судорог. Фебрильные судороги нередко сопровождают острые инфекционные заболевания у детей, среди которых особое положение занимают герпесвирусные инфекции. Отмечено, что от 13 до 33% первых эпизодов фебрильных судорог приходится на манифестацию первичной HHV-6 инфекции. Для всех герпесвирусов характерна пожизненная циркуляция в организме в результате внедрения вирусного генома в структуру клеток различных видов тканей, в том числе и астроглии, являющейся иммунокомпетентными клетками ЦНС. При попадании вируса герпеса внутрь нервной клетки посредством рецептора CD-46, возрастает уровень внутриклеточного кальция, белок блокирует митохондрии, вследствие чего останавливается передача нервных импульсов, кинезин оказывается свободным и вирус герпеса использует его для собственного перемещения внутри нервной клетки. Это дает ему возможность распространяться по нервным путям и инфицировать новые нейроны. Целью проведенного авторами доклада исследования было изучение этиологии, клинических проявлений и вариантов течения инфекционного заболевания, сопровождающегося фебрильными судорогами с акцентом на герпесвирусные инфекции, в частности, ВГЧ-6 типа. Было установлено, что фебрильные судороги наиболее часто развиваются при герпесвирусных инфекциях, среди которых доминирует ВГЧ-6 инфекция. Доказано, что вирус воздействует на рецепторный аппарат нейроглии, вызывая нарушение функционального состояния митохондрий этих клеток, а в результате персистенции ВГЧ-6 в моно-варианте или в сочетании с другими герпесвирусами нарастает угроза развития эписиндрома и других неврологических расстройств. Таким образом, дети с диагнозом: «фебрильные судороги» нуждаются в обследовании с определением маркеров вирусов семейства герпесов, с акцентом на герпесы человека 6 и 7 типов (с использованием ИФА, НРИФ, ПЦР). Этим пациентам следует проводить функциональную диагностику (ЭЭГ, НСГ, КТ, МРТ в сосудистом режиме). Пациентам с фебрильными судорогами, у которых выявляется герпетическая инфекция, необходимо назначение противо-

вирусной и интерферонотерапии, ноотропной терапии, а в связи с угрозой эпилепсии такие дети нуждаются в динамическом наблюдении и обследовании. Во 2-м докладе группы авторов (Мелехина Е. В., Николич А. Д., Чугунова О. Л.) «Роль герпесвирусной инфекции в развитии судорожного синдрома у детей с ОРВИ» были представлены результаты собственных исследований и клинические наблюдения. Выявлено, что активная инфекция ВГЧ 6 типа выявляется более чем у половины детей с судорожным синдромом на фоне лихорадки при ОРВИ. Данная патология чаще встречается в возрастной группе от 1 до 3 лет и в 80% протекает как первичный или повторный фебрильный приступ. При обследовании детей обращают на себя внимание гранулярный фарингит, гипертрофия миндалин, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а также нейтропения. Авторы рекомендуют включать в план обследования таких детей ПЦР крови и слюны для диагностики герпесвирусной инфекции, использовать противовирусные средства в терапии, а также проводить повторное обследование для контроля активности герпесвирусных инфекций.

Продолжением темы взаимосвязи заболеваний сердечно-сосудистой системы и инфекций явился симпозиум «Инфекции и сердце: клинко-диагностические параллели», проведенный сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии № 1, руководимой профессором Е. В. Неудахиным, педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова. Отмечено, что среди многообразной патологии сердца немалую долю занимают заболевания, возникающие вследствие негативного воздействия инфекционных агентов на сердце. Инфекционные агенты могут оказывать прямое повреждающее действие или вызывать изменения со стороны иммунной системы, что приводит к нарушению ее функций и развитию иммуноопосредованного воспалительного поражения оболочек сердца после перенесенных инфекционных заболеваний. Дифференциальная диагностика кардиоревматологических заболеваний у детей и подростков, как правило, включает острую ревматическую лихорадку, инфекционные эндокардиты, неревматические кардиты, системную красную волчанку, первичный антифосфолипидный синдром, периодическую болезнь, неспецифический аортоартериит, узелковый полиартериит, ювенильный ревматоидный артрит, лимфопролиферативные болезни, солидные опухоли, хронические соматические заболевания, инфекционные заболевания вирусной, бактериальной, вирусно-бактериальной этиологии (в том числе септические формы). В докладах Е. Н. Гурьевой «Проблемы дифференциальной диагностики инфекционного и неинфекционного поражения сердца в практике кардиолога» и И. Г. Морено «Инфекционные маски кардиоревматологической патологии у детей и подростков» слушателям были представлены многочисленные клинические наблюдения, касающиеся этой темы.

Прошедшая конференция еще раз убедительно показала необходимость обмена опытом детских инфекционистов и педиатров разного профиля в изучении заболеваний, ассоциированных с инфекциями для совершенствования диагностики, дифференциальной диагностики, стандартизации алгоритма лечения, профилактики инфекций и их неблагоприятных исходов.

Клинико-лабораторная характеристика инфекции, вызванной энтеровирусом-71

Э. Н. СИМОВАНЬЯН, В. Б. ДЕНИСЕНКО, Л. Ф. БОВТАЛО, Л. В. БЕЛУГИНА, М. А. КИМ, Ю. С. КУХОЛЬ

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Неблагоприятное течение энтеровирусной-71 инфекции (ЭВИ-71) у детей, частое развитие патологии нервной системы, определяют необходимость своевременной диагностики заболевания. Обследованы 139 детей в возрасте от 6 месяцев до 13 лет. Современными особенностям ЭВИ-71 являются частое поражение детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих организованные коллективы, преимущественное развитие комбинированных среднетяжелых форм без патологии нервной системы. ЭВИ-71 характеризуется циклическим течением, появлением в первые два дня болезни лихорадки, ящуроподобного, катарального, лимфопролиферативного синдромов, конъюнктивита, головной боли. Второй этап заболевания (3—6 дни болезни) у 37,9% детей сопровождается присоединением симптоматики менингита и менингоэнцефалита (общемозгового, менингеального и энцефалического синдромов, изменений в спинномозговой жидкости). При диагностике ЭВИ-71 необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, лабораторные показатели, выделение ЭВ-71, его РНК из кала, слизи ротоглотки и спинномозговой жидкости. Больные ЭВИ-71 нуждаются в проведении комбинированного лечения, включающего средства этиотропной и патогенетической терапии.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, дети, патология нервной системы

Clinical and Laboratory Characteristics of the Infection Caused by Enterovirus-71

E. N. Simovanyan, V. B. Denisenko, L. F. Bovtalo, L. V. Belugina, M. A. Kim, Yu. S. Kuhol

Rostov State Medical University Russian Ministry of Health, Rostov on Don

Adverse course of enterovirus-71 infection (EVI-71) in children, frequent development of the nervous system pathology determine the need for early disease diagnosis. The study included 139 children aged 6 months to 13 years. Modern EVI-71 features is a frequent defeat of children aged from 3 to 7 years, attending organized groups, the priority development of combined moderate severity forms without nervous system pathology. EVI-71 is characterized by cyclical course, appearance in the first two disease days fever, murrain-like, catarrhal, lymphoproliferative syndromes, conjunctivitis, headaches. The second stage of the disease (3—6 days) in 37.9% children accompanied by attaching of meningitis and meningoencephalitis symptoms (common cerebral, meningeal and encephalic syndromes, changes in cerebrospinal fluid). In the EVI-71 diagnosis must be observed epidemiological history, clinical and laboratory parameters, detection of enterovirus-71 and its RNA from feces, oropharyngeal mucus and cerebrospinal fluid. Patients with EVI-71 need for combined treatment, including causal agents and pathogenetic therapy.

Keywords: enterovirus infection, children, pathology of the nervous system

Контактная информация: Симованьян Эмма Никитична — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета; 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29; т. 8(863)232-73-58, (Simovanyan Emma Nikitichna, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov on Don State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky 29); e-mail: detinfrostov@gmail.com
УДК 616.022:578.835.1-07

Проблема инфекции, вызванной энтеровирусом 71 типа (ЭВИ-71), приобрела в последнее время особую актуальность. Энтеровирус 71 типа (ЭВ-71) был впервые выделен и идентифицирован как отдельный серотип в 1970 г. во время вспышки серозного менингита в Калифорнии (США) [1, 2]. В настоящее время ЭВ-71 считают одним из наиболее патогенных серотипов энтеровирусов [3, 4]. Зарегистрировано три эпидемических волны ЭВИ-71: в 1969—1978 гг. (США, Австралия, Япония, Швеция, Болгария, Венгрия); в 1985—1991 гг. (Гонконг, США, Бразилия, Тайвань) и в 1996—2013 гг. (Малайзия, Сингапур, Тайвань, Канада, Австралия, Корея, Китай, Вьетнам, Япония) [4—6].

В настоящее время установлены клинико-эпидемиологические особенности ЭВИ-71, в том числе развитие эпидемических вспышек, захватывающих большие группы населения, преимущественное поражение детей раннего возраста, своеобразная цикличность клинического течения, которая характеризуется первоначальным появлением ящуроподобного синдрома «рука — нога — рот» с последующим развитием у части пациентов патологии ЦНС — менингита, энцефалита с поражением мозжечка и вещества мозга на дне ромбовидной ямки (ромбэнцефалита) [1, 5, 7—9].

Что касается нашей страны, то заболеваемость ЭВИ-71 зарегистрирована в ряде регионов Российской Федерации (Хабаровский, Ставропольский край) [1]. Летом 2013 г. в Ростовской области возникла вспышка ЭВИ-71. Первоначально в эпидемический процесс были вовлечены дети, посещавшие детские дошкольные учреждения, однако в дальнейшем отмечены заболевания у контактных лиц. С учетом высокой устойчивости ЭВ-71 во внешней среде, возможности формирования носительства можно прогнозировать рост заболеваемости ЭВИ-71 на территории различных регионов нашей страны в летне-осенний период. В связи с этим важное значение приобретает своевременная диагностика ЭВИ-71 с учетом современных клинико-лабораторных особенностей заболевания.

Цель исследования — охарактеризовать клинико-лабораторные показатели при ЭВИ-71 у детей.

Материалы и методы исследования

Обследованы 139 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 13 лет с ЭВИ-71, госпитализированных в инфекционное боксированное отделение № 6 для детей МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко» г. Ростов-на-Дону (главный врач д. м. н., профессор Д. В. Сизякин). Проводили клиническое обследование

Таблица 1. Анамнестические данные больных энтеровирусной инфекцией-71 с учетом формы заболевания

Показатели	Форма без поражения ЦНС, n = 87		Форма с поражением ЦНС, n = 52		Все больные, n = 139	
	n	%	n	%	n	%
Отягощенный преморбидный фон	59	67,8	42	80,8	101	72,7
Группы риска в антенатальном периоде	36	41,4	37	71,1*	73	52,5
Гестоз	13	14,9	11	21,2	24	17,3
Угроза прерывания беременности	9	10,3	13	25*	22	15,8
Внутриутробная гипоксия плода	7	8	6	11,5	13	9,3
Фетоплацентарная недостаточность	5	5,7	11	21,2*	16	11,5
Анемия во время беременности	3	3,4	3	5,8	6	4,3
Активные формы ГВИ	20	23	12	23,1	32	23
Группы риска в периоде новорожденности	18	20,7	21	40,4*	37	26,6
Недоношенность	1	1,1	2	3,8	3	2,2
Врожденные пороки развития	5	5,7	6	11,5	11	7,9
Перинатальное поражение ЦНС	12	13,8	17	32,7*	29	20,9
Внутриутробные инфекции	2	2,3	3	5,8	5	3,6
Группы риска в возрасте старше одного месяца	41	47,1	37	71,1*	78	56,1
Частые ОРИ	18	20,7	19	36,5*	37	26,6
Бронхит	3	3,4	3	5,8	6	4,3
Пневмония	1	1,1	3	5,8	4	2,9
Острые кишечные инфекции	2	2,3	3	5,8	5	3,6
Активные формы ГВИ	27	31	31	59,6*	58	41,7
Соматическая патология	5	5,7	6	11,5	11	7,9

* — достоверность различий показателей ($p < 0,05$)

больных, включавшее изучение жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемического анамнеза, клинический осмотр ребенка. Всем пациентам назначали общеклинические методы исследования — общий анализ крови, мочи. По показаниям исследовали биохимический анализ крови, ликворограмму, применяли инструментальные методы (ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, параназальных синусов, магнитно-резонансную томографию головного мозга), осуществляли консультацию специалистов (ЛОР-врача, окулиста, невролога и др.).

Лабораторное подтверждение диагноза ЭВИ-71 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и вирусологическим методом с использованием культуры клеток RD. Детекцию вирусной РНК проводили вариантом FRT (Fluorescence Real-Time) ПЦР с использованием наборов реагентов «АмплиСенс Enterovirus-FL» и «АмплиСенс Enterovirus 71-FL» (Россия).

У всех детей, согласно классификации В. Ф. Учайкина и соавт. [10], диагностирована комбинированная форма ЭВИ-71, в том числе без поражения ЦНС — у 87 человек (62,6%), с поражением ЦНС — у 52 детей (37,9%). Патология ЦНС была представлена менингитом у 42 больных (30,2%), менингоэнцефалитом — у 10 пациентов (7,2%).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью компьютерной программы «R». Поскольку большинство рядов абсолютных показателей не соответствовали закону нормального распределения

($p < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). Достоверность различий между относительными показателями оценивали с помощью двустороннего варианта точного теста Фишера. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При клиническом обследовании пациентов установлено, что в возрастной структуре преобладали дети в возрасте от трех до семи лет (66,2%), тогда как численность возрастных групп младше одного года (4,3%), от одного до трех лет (24,5%) и старше семи лет (5%) была достоверно меньшей ($p < 0,05$). Что касается распределения по полу, то заболевание с более высокой частотой регистрировалось у мальчиков (62,6%) по сравнению с девочками (37,4%; $p < 0,05$).

При анализе эпидемического анамнеза установлено, что большинство детей (71,9%) посещали детские дошкольные учреждения. Остальные 28,1% пациентов имели контакт с больными ЭВИ-71.

Изучение анамнестических данных показало, что у большинства пациентов (72,7%) ЭВИ-71 развивалась на отягощенном преморбидном фоне (табл. 1). У более половины пациентов (52,5%) имели место группы риска в антенатальном периоде, в том числе гестоз (17,3%), угроза прерывания беременности (15,8%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (9,3%), фетоплацентарная недостаточность (11,5%), анемия (4,3%), реактива-

Таблица 2. Клиника энтеровирусной инфекции-71 с учетом формы заболевания

Показатели	Форма без поражения ЦНС, n = 87		Форма с поражением ЦНС, n = 52		Все больные, n = 139	
	n	%	n	%	n	%
Лихорадка:	82	94,3	51	98,1	133	95,7
субфебрильная	31	35,6	14	26,9	45	32,4
фебрильная	51	58,6	37	71,1	88	63,3
Интоксикация:	81	93,1	52	100	133	95,7
умеренная	32	36,8	14	26,9	46	33,1
выраженная	50	57,5	38	73,1	88	63,3
Катаральный с-м	86	98,9	52	100	138	99,3
Ринофарингит	86	98,9	52	100	138	99,3
Ларинготрахеит	0	0	2	3,8	2	1,4
С-м экзантемы, сыпь	68	78,2	48	92,3*	116	83,5
По характеру:						
пятнисто-папулезно-везикулезная	5	5,7	5	9,6	10	7,2
пятнисто-папулезная	39	44,8	36	69,2*	75	53,9
эритематозная	10	11,5	5	9,6	15	10,8
точечная	11	12,6	5	9,6	16	11,5
петехиальная	12	13,8	7	13,5	19	13,7
По локализации:						
ящуроподобный с-м, в том числе:	63	72,4	48	92,3*	111	79,9
локализация на ладонях	19	21,8	4	7,7*	23	16,5
локализация на стопах	6	6,9	3	5,7	9	6,5
локализация на ладонях и стопах	38	43,7	41	78,8*	79	56,8
Атипичная локализация	19	21,8	17	32,7	36	25,9
С-м энантемы:	41	47,1	23	44,2	64	46
афты	23	26,4	22	42,3*	45	32,4
герпангина	24	27,6	15	28,8	36	25,9
Конъюнктивит	14	16,1	16	30,8*	30	21,6
Лимфопролиферативный с-м	51	58,6	42	80,8*	93	66,9
Лимфаденопатия	46	52,9	27	51,9	73	52,5
Гепатомегалия	17	19,5	27	51,9*	44	31,7
Спленомегалия	0	0	1	1,9	1	0,7
Миалгический с-м	3	3,4	3	5,8	6	4,3
Общемозговой с-м:	38	43,7	51	98,1*	89	64
головная боль	30	34,5	51	98,1*	81	58,3
рвота	23	26,4	18	34,8	41	29,5
нарушение сознания	0	0	6	11,5	6	4,3
Менингеальный с-м:	18	20,7	52	100*	70	50,4
развернутый	2	2,3	22	42,3*	24	17,3
неполный	9	10,3	19	36,5*	28	20,1
сомнительный	7	8	11	21,1*	18	12,9
Энцефалитический с-м	3	3,4	12	23,1*	15	10,8

* — достоверность различий показателей ($p < 0,05$)

ция герпесвирусных инфекций (ГВИ) во время беременности у матери (23%). У 26,6% детей диагностирована патология периода новорожденности — недоношенность (2,2%), врожденные пороки развития (7,9%), перинатальное поражение ЦНС (20,9%), внутриутробные инфекции (3,6%). В возрасте старше одного месяца жизни более, чем у половины детей (56,1%) диагностирована различная инфекционная и неинфекционная патология. Указания в анамнезе на острые респираторные инфекции (ОРИ) с частотой четыре и более раз в год имели

26,6% пациентов, на перенесенный острый бронхит — 4,3%, пневмонию — 2,9%, острые кишечные инфекции — 3,6%. Различной соматической патологией (хроническим гастритом, гастроудоденитом, дискинезией желчевыводящих путей, атопическим дерматитом) страдали 7,9% пациентов.

При изучении жалоб и анамнестических показателей установлено, что у подавляющего большинства детей (94,9%) ЭВИ-71 характеризовалась острым началом и сопровождалась повышением температуры тела (94,2%).



Рисунок 1. Больной М., 3 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Пятнистая, папулезная сыпь на ладони.



Рисунок 2. Больной М., 3 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Пятнистая, папулезная и везикулезная сыпь на кистях и стопах.



Рисунок 3. Больной И., 5 лет, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, герпангина, конъюнктивит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Везикулезная экзантема на слизистой ротовой полости.



Рисунок 4. Больной А., 4 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема) среднетяжелая форма, гладкое течение. Папулезная сыпь на ягодицах.

Жалобы на насморк и кашель предъявляли 62,6% больных, на головную боль — 44,6%, на рвоту — 25,9%, боль в животе — 11,5%, миалгию — 4,3%.

Клиническое обследование пациентов показало, что у всех детей имели место проявления общеинфекционного синдрома (табл. 2). Лихорадка регистрировалась у 95,7% больных. Температура тела чаще повышалась до фебрильных цифр (у 63,3%), реже лихорадка имела субфебрильный характер (32,4%). Выраженные симптомы интоксикации отмечены у 63,3% пациентов, умеренные — у 33,1%.

У подавляющего большинства детей (99,3%) регистрировались катаральные симптомы по типу острого ринофарингита, которые характеризовались заложенностью носа, першением, болью в горле, гиперемией и зернистостью задней стенки глотки. Лишь у двух пациентов (1,4%) наблюдалось присоединение симптоматики острого ларинготрахеита (осиплости голоса, лающего кашля).

К ведущим клиническим проявлениям ЭВИ-71 относился синдром экзантемы, который обнаружен у 83,5% детей. Наиболее часто, более, чем у половины пациентов

(53,9%) сыпь имела пятнисто-папулезный характер. Реже встречались пятнисто-папулезно-везикулезные (7,2%), эритематозные (10,8%), точечные (11,5%) и петехиальные элементы (13,7%). Что касается ее локализации, то характерной особенностью ЭВИ-71 являлся ящуроподобный синдром, выявленный у 79,9% пациентов. Этот симптомокомплекс включал высыпания на коже ладоней, подошв и слизистой ротовой полости (синдром «рука — нога — рот»). Причем, элементы сыпи концентрировались на боковых поверхностях пальцев, кистей, стоп, создавая тем самым своеобразный «симптом рамки» (рис. 1 и 2). У более половины детей (56,8%) сыпь локализовалась одновременно на кистях и стопах, у 16,5% — только на ладонях, у 6,5% — только на стопах.

У 46% детей имел место полный ящуроподобный синдром — сочетание высыпаний на кистях и стопах с экзантемой. Последняя была представлена афтозными элементами на слизистой оболочке ротовой полости (32,4%) и/или герпангиной (25,9%) — везикулезными высыпаниями на мягком небе и передних дужках миндалин (рис. 3). У трети детей (33,9%) ящуроподобный синдром имел неполный характер — имели место только

Таблица 3. Сроки появления симптомов энтеровирусной инфекции-71 у детей (в днях)

Первая фаза		Вторая фаза	
Симптомы	Сроки появления, Ме (ИКИ)	Симптомы	Сроки появления, Ме (ИКИ)
Лихорадка	1 (1—1)	Рвота	3 (1—4)
Катаральные с-мы	1 (1—2)	Миалгический с-м	3 (1,5—5)
Головная боль	1 (1—3)	Гепатомегалия	3 (2—4)
Экзантема	2 (1—3)	Менингеальный с-м	3 (2—5)
Энантема	2 (1—3)	Нарушение сознания	4 (2—6)
Лимфаденопатия	2 (1—3)	Энцефалитический с-м	5,5 (3—7)

высыпания на коже кистей и/или стоп. Кроме того, у четверти пациентов (25,9%) сыпь имела атипичную локализацию — на лице, туловище, конечностях, ягодицах (рис. 4).

У 21,6% детей при объективном обследовании обнаружен конъюнктивит (рис. 6). У 66,9% пациентов выявлен лимфопролиферативный синдром, который включал генерализованную лимфаденопатию — у 66,9% детей, гепатомегалию — у 31,7%, спленомегалию — у одного пациента (0,7%).

Следует отметить, что более, чем у половины пациентов (64%) имела место общемозговая симптоматика, в том числе головная боль — у 58,3%, рвота — у 29,5%, нарушение сознания — у 4,3% пациентов. У 50,4% общемозговая симптоматика сочеталась с менингеальным синдромом. При объективном исследовании развернутый менингеальный синдром выявлен лишь у 17,3%, у 20,1% детей он был неполным, у 12,9% — сомнительным. Клиника энцефалитического синдрома развилась у 10,8% детей и включала нистагм — у 3,6%, анизорефлексию — у 2,2%, шаткость походки — у 1,4%, судороги — у 1,4%, нарушение координации — у 0,7%, страбизм — у 0,7%.

Анализ динамики симптомов ЭВИ-71 показал, что заболевание характеризовалось двухфазным течением. В первую фазу ведущим являлся ящуроподобный синдром. Медиана сроков появления симптомов этой фа-

зы, в том числе лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов, головной боли, экзантемы, энантемы, конъюнктивита, лимфаденопатии составляла 1—2 дня (табл. 3). Особенностью второй фазы являлось присоединение симптоматики поражения ЦНС (рвоты, нарушения сознания, менингеального, энцефалитического синдромов) и ряда других симптомов (гепатомегалии, миалгии). Медиана сроков присоединения симптоматики второй фазы колебалась от 3 до 5,5 дней.

При оценке лабораторных показателей установлено, что у детей с ЭВИ-71 с практически одинаковой частотой регистрировалось повышенное (48,9%) и нормальное содержание лейкоцитов в гемограмме (45,3%) (табл. 4). Гораздо реже отмечена лейкопения (5,8%). Что касается лейкоцитарной формулы, то у половины пациентов обнаружен нейтрофилез (51,8%), у 61,2% — палочкоядерный сдвиг влево, у 42,4% — нейтропения, у 5,8% — нормальное содержание нейтрофилов. Показатель СОЭ у 46,7% детей оставался в пределах возрастной нормы, у 43,9% был повышен, у 9,3% — снижен.

Лабораторное подтверждение диагноза осуществляли путем выделения ЭВ-71 с помощью вирусологического метода и ОТ-ПЦР из различных биологических материалов. Наиболее часто вирус детектировали в кале (76,3%) и слизи из ротоглотки (66,9%), реже — в ликворе (5,8%).

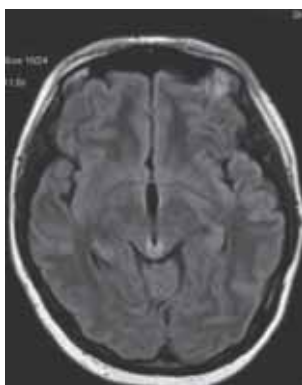


Рисунок 5. Больной Т., 3,5 лет, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, экзантема, менингоэнцефалит) тяжелая форма, гладкое течение. Очаг воспаления в области дна ромбовидной ямки (ромбэнцефалит).

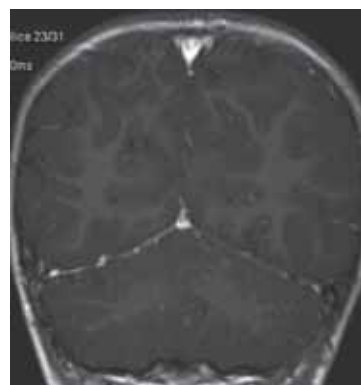


Рисунок 6. Больной П., 3 года, диагноз: ЭВИ-71, комбинированная (ринофарингит, афтозный стоматит, экзантема, менингоэнцефалит) тяжелая форма, гладкое течение. Множественные мелкие очаги воспаления в области мозжечка.

Таблица 4. Лабораторные показатели при энтеровирусной инфекции-71 с учетом формы заболевания

Показатели	Форма без поражения ЦНС, n = 87		Форма с поражением ЦНС, n = 52		Все больные, n = 139	
	n	%	n	%	n	%
Гемограмма						
Содержание лейкоцитов:						
нормальное	40	46	23	44,2	63	45,3
повышено	39	44,8	29	55,8	68	48,9
снижено	8	9,2	0	0	8	5,8
Содержание нейтрофилов:						
нормальное	39	44,4	20	34,5	59	42,4
повышено	40	46	32	61,5*	72	51,8
снижено	8	9,2	0	0	8	5,8
Палочкоядерный сдвиг влево	44	50,6	41	78,8*	85	61,2
Скорость оседания эритроцитов:						
нормальная	42	48,3	23	44,2	65	46,7
повышена	32	36,8	29	55,8*	61	43,9
снижена	13	14,9	0	0	13	9,3
Обнаружение РНК ЭВ-71:						
в кале	64	73,6	42	80,8	106	76,3
в слизи ротоглотки	56	64,4	37	71,2	93	66,9
в ликворе	2	2,2	6	11,5	8	5,8

* — достоверность различий показателей ($P < 0,05$)

У большинства пациентов ЭВИ-71 протекала в среднетяжелой форме (67,6%). Легкие и тяжелые формы встречались достоверно реже (у 20,2 и 12,2% детей, соответственно, $p < 0,05$). Преобладало гладкое течение заболевания — у 92,1% больных. Реже (у 7,9% детей, $p < 0,05$) наблюдалось негладкое течение инфекционного процесса, которое сопровождалось развитием осложнений — отека головного мозга (5%), отита (1,4%), синусита (1,4%), бронхита (1,4%).

Поскольку ЭВИ-71 характеризовалась двухфазным течением, при котором сначала развивался ящуроподобный синдром, а затем у части пациентов формировались менингит и менингоэнцефалит, представляло интерес сопоставление клинико-anamnestических данных у больных без патологии ЦНС и при ее наличии. Установлено, что у больных менингитами и менингоэнцефалитами в анамнезе с более высокой частотой встречались указания на угрозу прерывания и фетоплацентарную недостаточность во время беременности у матери, перинатальное поражение ЦНС, частые ОРВИ, активные формы ГВИ у ребенка (табл. 1). Особенности первой фазы ЭВИ-71 у этих детей являлись частые жалобы на головную боль и наличие полного ящуроподобного синдрома с одновременным появлением сыпи на ладонях и подошвах, афтозных элементов на слизистой ротовой полости, конъюнктивита (табл. 2).

Вторая фаза ЭВИ-71 у детей с патологией ЦНС характеризовалась появлением общемозгового (у 98,1%), менингеального (у 100%) и энцефалитического синдромов (у 23,1%). У больных этой группы с более высокой частотой выявляли гепатомегалию. Вместе с тем, у почти половины пациентов с комбинированной формой ЭВИ-71 без патологии ЦНС (43,7%) также имели место общемозго-

вые симптомы, у 20,7% — менингеальный синдром различной степени выраженности, у 3,4% — энцефалитические знаки. В связи с этим окончательное суждение о диагнозе было возможным только по результатам ликворограммы.

Следует отметить, что особенностью симптоматики менингоэнцефалита (10 чел.) по сравнению с менингитом (42 чел.) являлась более высокая частота рвоты (70 и 26,2%, соответственно $p < 0,05$), нарушения сознания (60 и 0% соответственно; $p < 0,05$), энцефалитического синдрома (100 и 4,8% соответственно; $p < 0,05$). При магнитно-резонансной томографии у больных менингоэнцефалитом выявлены множественные мелкие очаги в области ромбовидной ямки (ромбэнцефалит) или мозжечка (рис. 5 и 6), которые у 9 детей исчезли в течение месяца.

Со стороны лабораторных показателей у больных с поражением ЦНС чаще обнаруживали нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и повышение СОЭ (табл. 4). При исследовании ликворограммы у всех пациентов этой группы (52 чел.) выявлен плеоцитоз, чаще более 100 кл/мкл (53,8%). У более половины детей плеоцитоз имел лимфоцитарный характер (55,8%). Содержание белка в ликворе у большинства больных было повышенным (71,2%). У пациентов с менингоэнцефалитом чаще, чем при менингите, уровень плеоцитоза превышал 100 кл/мкл (100 и 42,2% соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ЭВИ-71 может вызывать вспышки заболевания у детей раннего возраста, посещающих организованные коллективы. Несмотря на то, что у большинства пациентов ЭВИ-71 протекала в среднетяжелой гладкой форме, у трети пациентов развива-

лась патология ЦНС (менингит, менингоэнцефалит). В связи с этим необходима своевременная клиническая диагностика ЭВИ-71 с обязательной лабораторной верификацией диагноза.

Клиническая диагностика ЭВИ-71 должна основываться на данных эпидемического анамнеза (посещение организованного коллектива, в котором зарегистрирована вспышка заболевания, контакт с больным и др.) и клинической симптоматики заболевания. Период разгара ЭВИ-71 включает две фазы. Опорным клиническим синдромом для диагностики ЭВИ-71 в первую фазу, которая продолжается 1–2 дня, является ящуроподобный синдром (синдром «рука — нога — рот»). Для него типичны пятнисто-папулезно-везикулезные высыпания на боковых поверхностях ладоней, подошв (симптом «рамки») в сочетании с афтозными и/или везикулезными элементами на слизистой оболочке ротовой полости. Вместе с тем, следует учитывать, что у части пациентов сыпь может иметь эритематозный, мелкоочечный, петехиальный характер, а также атипичную локализацию на лице, туловище, конечностях. В синдромальную модель первой фазы, помимо ящуроподобного синдрома, входят лихорадка, симптомы интоксикации, головная боль, катаральные симптомы (чаще по типу ринофарингита), конъюнктивит, лимфаденопатия.

С третьего дня болезни у более половины пациентов развивается вторая фаза ЭВИ-71. К уже имеющейся симптоматике присоединяется клиника поражения ЦНС в виде общемозговых проявлений (рвоты, нарушения сознания), менингеальных симптомов различной степени выраженности и энцефалитических знаков. Следует учитывать, что лишь у трети детей они отражают формирование менингита или менингоэнцефалита, в то время как у остальных пациентов являются проявлением менингизма. В связи с этим следует обращать внимание на факторы риска формирования патологии ЦНС у детей с ЭВИ-71. К ним относятся, по нашим данным, ряд анамнестических данных — указания на угрозу прерывания и фетоплацентарную недостаточность во время беременности у матери, перинатальное поражение ЦНС, частые ОРИ, активные формы ГВИ у ребенка, особенности клиники первой фазы — появление головной боли, полного ящуроподобного синдрома, конъюнктивита. При этом в пользу формирования менингоэнцефалита свидетельствуют сочетание рвоты, нарушения сознания и энцефалитического синдрома.

Для подтверждения диагноза ЭВИ-71 следует использовать комплекс лабораторно-инструментальных методов. В гемограмме чаще выявляют нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг влево, в ликворограмме у пациентов с патологией ЦНС — лимфоцитарный плеоцитоз более 100 кл/мкл, повышение содержания белка. Для окончательной верификации диагноза необходимо выделение ЭВ-71 или его РНК с помощью вирусологического метода и ОТ-ПЦР из различных биологических материалов — кала, слизи из ротоглотки и ликвора.

С учетом неблагоприятного течения ЭВИ-71, частого развития патологии ЦНС (менингита, менингоэнцефали-

та), пациенты нуждаются в проведении комплексной терапии с использованием препаратов рекомбинантного интерферона-α2b (виферона, генферона-лайт, кипферона, реаферона-ЕС-липинт), которые при тяжелых формах заболевания и при поражении ЦНС необходимо сочетать с инозином пранобекс (изопринозином, гроприносином). В программу лечения ЭВИ-71 входит патогенетическая терапия, включающая дезинтоксикацию, назначение пробиотиков, энтеросорбентов, витаминно-минеральных комплексов, метаболических средств, по показаниям — иммуномодуляторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, ноотропов, церебро- и ангиопротекторов, мочегонных препаратов. Своевременная диагностика ЭВИ-71 и назначение комплексной терапии будут, несомненно, способствовать снижению частоты патологии со стороны ЦНС, осложнений, неблагоприятных исходов, а также предотвращению распространения вируса в среде населения.

Выводы

1. К современным особенностям ЭВИ-71 относятся более частое развитие у детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих организованные коллективы, преобладание форм без поражения ЦНС, среднетяжелое течение.

2. ЭВИ-71 характеризуется циклическим течением, появлением в первые два дня болезни лихорадки, ящуроподобного, катарального, лимфопролиферативного синдромов, конъюнктивита, головной боли.

3. Второй этап заболевания (3–6 дни болезни) у трети пациентов сопровождается присоединением симптоматики менингита и менингоэнцефалита (общемозгового, менингеального и энцефалического синдромов, изменений в ликворограмме).

4. При диагностике ЭВИ-71 необходимо учитывать данные эпидемического анамнеза, клиническую картину, лабораторные показатели, выделение ЭВ-71, его РНК из кала, слизи ротоглотки и ликвора.

5. Больные ЭВИ-71 нуждаются в проведении комплексного лечения, включающего средства этиотропной и патогенетической терапии.

Литература:

1. Лобзин Ю.В. Энтеровирусные инфекции / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. — СПб., 2012. — 432 с.
2. Pallanesh M.A., Oberste M.S. Enterovirus 71 encephalitis: a new vaccine on the horizon? // *Lancet*. — 2013. — V. 381. — N 9871. — P. 976–977.
3. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Метод. указания МУ 3.1.1.2130–06 / А.А. Ясинский и др. — М., 2006. — 43 с.
4. Энтеровирус 71: существует ли угроза пандемии / В.К. Слободенюк и др. // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2010. — № 7. — С. 29–32.
5. Энтеровирусная инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия, профилактика) / Под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб., 2009. — 96 с.
6. Muir P. Enteroviruses: what's new? // *Medicine*. — 2014. — V. 42. — N 1. — P. 57–59.
7. Kapse A. Clinical metamorphosis of hand, foot and mouth disease // *Pediatric Infectious Disease*. — 2013. — V. 5. — N 3. — P. 158–162.

8. Abzug M. The enteroviruses: Problems in need of treatment // Journal of Infection. — 2014. — V. 68, Suppl. 1. — P. 108–114.
9. Энцефаломиелит, вызванный энтеровирусом типа 71 у детей / Г.А. Королева и др. // Вопросы вирусологии. — 2010. — № 6. — С. 4–10.
10. Руководство по инфекционным болезням у детей / Под ред. В. Ф. Учайкина. — М.: Геотар-Медицина, 2002. — 824 с.
1. Lobzin Yu.V. *Enterovirusnye infektsii* [Enterovirus infections] / Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, E.A. Murina. — St. Petersburg, 2012. — 432 s. (In Russ.)
2. Pallanesh M.A., Oberste M.S. Enterovirus 71 encephalitis: a new vaccine on the horizon // Lancet. — 2013. — V. 381, № 9871. — P. 976–977.
3. Enterovirusnye zabolovaniya: klinika, laboratornaya diagnostika, epidemiologiya, profilaktika. Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.1.2130-06 [Enteroviral diseases: clinical features, laboratory diagnosis, epidemiology, prevention. Guidelines MU 3.1.1.2130-06] / A.A. Yasinskiy et al. — Moscow, 2006. — 43 s. (In Russ.)
4. [Enterovirus 71: Is there a threat of a pandemic] / V.K. Slobodenyuk et al. // Zdorove Naseleniya i Sreda Obitaniya. — 2010. — №7. — S. 29–32. (In Russ.)
5. *Enterovirusnaya infektsiya u detey (epidemiologiya, etiologiya, diagnostika, klinika, terapiya, profilaktika)* [Enterovirus infection in children (epidemiology, etiology, diagnosis, clinical features, treatment, prevention)] / Ed. by N.V. Skripchenko. — St. Petersburg, 2009. — 96 s. (In Russ.)
6. Muir P. Enteroviruses: what's new? // Medicine. — 2014. — V. 42, № 1. — P. 57–59.
7. Kapse A. Clinical metamorphosis of hand, foot and mouth disease // Pediatric Infectious Disease. — 2013. — V. 5, № 3. — P. 158–162.
8. Abzug M. The enteroviruses: Problems in need of treatment // Journal of Infection. — 2014. — V. 68, Suppl. 1. — P. 108–114.
9. [Encephalomyelitis caused by enterovirus type 71 in children] / G.A. Koroleva et al. // Voprosy Virusologii. — 2010. — №6. — P. 4–10. (In Russ.)
10. *Rukovodstvo po infektsionnyim boleznyam u detey* [Manual on infectious diseases in children] / Ed. by V.F. Uchaykin. — Moscow: Geotar-Medicine, 2002. — 824 s. (In Russ.)

References:

Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции

Н. В. ОКОЛЫШЕВА¹, Р. Р. КЛИМОВА¹, Е. В. ЧИЧЕВ¹, Л. Б. КИСТЕНЕВА¹, Н. А. МАЛЫШЕВ², А. А. КУЩ¹

ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздрава России, Москва¹, ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва²

Обследовано 95 детей в возрасте от 5 месяцев до 3-х лет (средний возраст $1,7 \pm 1,1$ года), поступавших в детское инфекционное отделение КИБ № 1 с диагнозом ОРВИ в разгаре заболевания. Изучены антигены острых респираторных вирусов методом ИФА, маркеры ВГЧ-6 типа, а также цитомегаловируса человека (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) методами ИФА и ПЦР-рв. У госпитализированных детей в 46,3% случаев обнаружены респираторные вирусы, из них статистически значимо чаще выявлен парагрипп (32,6%) по сравнению с гриппом (9,5%) и респираторно-синциальным вирусом (4,2%), $p < 0,05$. Маркеры ГВИ выявлены у 73,7% детей. При смешанной инфекции у подавляющего большинства детей (79,4%) обнаружены маркеры ВГЧ-6 в сочетании с тем или иным представителем *Herpesviridae*, чаще — с ЦМВ (16,8%), $p < 0,05$. ДНК ВГЧ-6 статистически значимо чаще (41%) и с большей вирусной нагрузкой (53 400 копий/мл) выявлена в слюне по сравнению с кровью и мочой. ДНК ВГЧ-6 в слюне чаще определяется у детей, посещающих детские учреждения, чем у неорганизованных детей (72% против 40,4%, $p = 0,0001$), что свидетельствует о горизонтальной передаче инфекции. Установлено, что маркеры ВГЧ-6 выявляются чаще у детей в возрасте от 7 до 12 месяцев (50%) и у детей старше 1 года (49,2%) по сравнению с детьми в возрасте от 0 до 6 месяцев (10%), $p < 0,05$. Показано, что у детей раннего возраста экзантема при ВГЧ-6-инфекции ассоциирована с присутствием ДНК ВГЧ-6 с высокой концентрацией (более 1000 копий/10⁶) в крови.

Ключевые слова: дети раннего возраста, острые респираторные вирусные инфекции, герпесвирусные инфекции, вирус герпеса человека 6 типа

Features of a Course of the Infection Caused by a Virus of Herpes of the 6th Type among Children of Early Age in the Setting of a Acute Respiratory Viral Infection

N. V. Okolysheva¹, R. R. Klimova¹, E. V. Chichev¹, L. B. Kisteneva¹, N. A. Malishev², A. A. Kushch¹

Research Institute of Virology named after D.I. Ivanovsky, Moscow, Russia¹, Clinical Infections Hospital №1, Moscow²

We examined 95 children aged from 5 months till 3 years (middle age $1,7 \pm 1,1$), who were admitted in children's infectious department of the Clinical Infections Hospital №1 by diagnosis acute respiratory virus infection in the height of disease. Anti-genes of sharp respiratory viruses by the IF method, markers of HHV-6 type, and also a cytomegalovirus of the person (CMV) and Epstein-Barre's virus the ELISA methods and PTrS-rv are studied. Respiratory viruses are found among the hospitalized children in 46,3% of cases, from them parafflu (32,6%) in comparison with flu (9,5%) and a respiratornos-intisialny virus (4,2%), $p < 0,05$ statistically significantly is more often revealed. Markers of HHV are revealed at 73,7% of children. During the mixed infection HHV-6 markers are found in the vast majority of children (79,4%) in combination with this or that representative of *Herpesviridae*, is statistically significantly more often with CMV(16,8%), $p < 0,05$. DNA of HHV-6 is statistically significantly more often (41%) and with more viral load (53 400 copies/ml) is revealed in a saliva in comparison with blood and urine. DNA of HHV-6 in a saliva statistically significantly is defined among the children visiting child care centers more often, than at unorganized children (72% against 40,4%, $p = 0,0001$) that testifies about a horizontal transmission of infection.

It is observed that markers of HHV-6 are defined statistically significantly more often among children aged from 7 till 12 months (50%) and among children older by 1 year (49,2%) in comparison with children aged from 0 till 6 months (10%), $p < 0,05$. It is shown that among children of an early age the exanthema at

HHV-6-of an infection is associated with presence of DNA of HHV-6 with high concentration (more than 120 000 copies/ml) in blood.

Keywords: children of an early age, acute respiratory virus infection, herpes virus infections, human herpes virus type 6

Контактная информация: Околышева Надежда Владиславовна — аспирант ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Иванковского» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16; (N.V. Okolysheva — post-graduate of Research Institute of Virology named after D.I. Ivanovsky, Moscow, Russia, 123098, Moscow, Gamaleya str., 16); nadezhda.oko@yandex.ru

УДК 616.9:578.825.11-07

Широкое распространение герпесвирусов человека (ГВЧ) среди населения, полигистиотропность, разнообразие клинических проявлений, супрессивное воздействие на иммунную систему определяют социальную значимость герпесвирусных инфекций (ГВИ). Известно, что первичное заражение детей происходит в раннем возрасте, чаще — от 6 до 18 месяцев [1]. Инфицированность ГВЧ может оказывать влияние на частоту эпизодов респираторных заболеваний, формируя группу часто болеющих детей. ГВЧ часто выявляются у детей с длительным субфебрилитетом [2].

В последние годы большой интерес проявляется к вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). ВГЧ-6 был выделен в 1986 г. из лимфоцитов крови больного с лимфопролиферативными заболеваниями и по результатам молекулярно-биологических и морфологических исследований был отнесен к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae* [3]. Исследования показали, что активная форма ВГЧ-6-инфекции может переходить в латентную или персистентную. Реактивация ВГЧ-6 ассоциируется с многочисленными заболеваниями, включая тяжелые неврологические формы [4]. По данным отечественных авторов, частота носительства антител к ВГЧ-6 у детей раннего возраста в РФ варьирует от 72 до 95% [5].

Клиническая картина заболевания, вызванного ВГЧ-6, у детей раннего возраста описана в виде молниеносной экзантемы, лихорадки новорожденных с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза. Отмечено, что у больных с выраженным иммунодефицитным состоянием ВГЧ-6-инфекция может привести к развитию энцефалита [4]. Согласно опубликованным данным, ВГЧ-6 часто встречается у детей, начиная с раннего возраста, но в большинстве случаев не дает клинической картины, характерной для данного заболевания (внезапная экзантема). При реактивации ВГЧ-6 типа или в сочетании его с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ) может возникнуть клиника типичного инфекционного мононуклеоза [6, 7]. Тем не менее, клиническая ди-

агностика ВГЧ-6-инфекции вызывает много вопросов. Так, например, определенную проблему представляют многочисленные случаи лихорадки без дифференцирующих клинических признаков и, наоборот, зачастую пациенту с внезапной экзантемой и катаральными явлениями выставляется диагноз: ОРВИ, аллергическая сыпь [8]. Очевидно, что клиническая диагностика инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, во многих случаях затруднена без дополнительных методов обследования [9]. Это особенно относится к диагностике ГВИ на фоне ОРВИ, когда клинические проявления обеих инфекций (например, лихорадка) могут совпадать. В настоящее время для рутинной лабораторной диагностики ВГЧ-6-инфекции используют серологические методы и/или выявление ДНК вируса методом стандартной ПЦР. Для характеристики типа инфекции применяют дополнительно культуральный метод, количественный вариант ПЦР и ПЦР с обратной транскрипцией [7]. Однако эти методы пока не нашли широкого применения в клинической практике. В то же время анализ клинических материалов из разных тканей и жидкостей организма и определение в них вирусной нагрузки является методическим подходом, который предназначен не только для дифференциальной диагностики ВГЧ-6 инфекции, но может предоставить дополнительную информацию для определения формы заболевания, мониторинга инфекции и принятия решения о необходимости проведения противовирусной терапии.

Цель настоящей работы состояла в изучении клинико-вирусологических особенностей инфекции, ассоциированной с ВГЧ-6, с применением количественных методов лабораторного анализа у детей раннего возраста на фоне ОРВИ.

Материалы и методы исследования

Обследовали 95 детей в возрасте от 5 месяцев до 3-х лет (средний возраст $1,7 \pm 1,1$ года), поступавших в детское инфекционное отделение КИБ № 1 с диагнозом ОРВИ в разгаре заболевания. Все дети были обследованы для установления этиологии заболевания. Проводился стандартный набор обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи.

Из 95 детей с ОРВИ 38 посещали детские дошкольные учреждения (ДДУ), тогда как 57 детей — не посещали ДДУ.

Для выявления антигенов респираторных вирусов в реакции НИФ использовали иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие респираторно-синцитиальные, парагриппозные, гриппозные сухие («ООО Предприятие по производству диагностических препаратов», Санкт-Петербург).

АТ к ЦМВ и к ВЭБ классов IgM и IgG, а также АТ класса IgG к ВГЧ-6 определяли методом ИФА в плазме крови

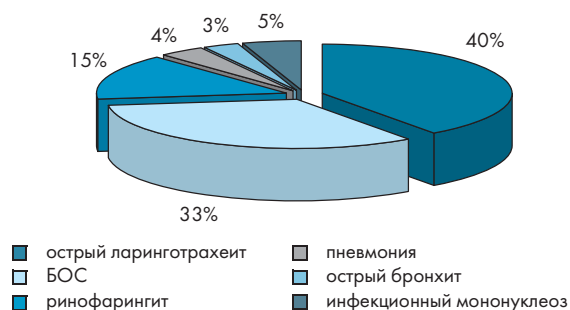


Рисунок 1. Уточненные диагнозы у детей, поступавших с клинической картиной ОРВИ

с использованием тест-систем «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоВЭБ-VCA-IgM», «ВектоВЭБ-NA-IgG» и «ВектоHHV-6-IgG» (Новосибирск, Россия) соответственно.

Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-рв) определяли ДНК ГВЧ в цельной крови, моче и слюне. Выделение и амплификацию ДНК проводили с помощью наборов фирмы «Интерлабсервис», Россия. Для выделения ДНК использовали набор реагентов «ДНК-сорб-В». ПЦР с детекцией в режиме реального времени проводили с помощью набора «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL». Для амплификации использовали термоциклер «iQ iCycler» («BioRad», США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA 6.0. Частоту встречаемости ДНК изученных вирусов анализировали с помощью двухстороннего точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Для сравнения концентраций ДНК использовали критерий Манна-Уитни, концентрации представлены в виде медиан. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Обследованы 95 детей, которые поступили в стационар с направляющим диагнозом: ОРВИ в состоянии средней тяжести. У 38/95 (40%) детей ОРВИ протекало с проявлениями ларинготрахеита и стеноза гортани 1—2 степени. Острый ринофарингит на фоне ОРВИ диагностирован при поступлении у 14/95 (14%) детей, пневмония — у 4/95 (4,2%). Бронхообструктивный синдром (БОС) на фоне ОРВИ выявлен у 31/95 (33%) пациента. Инфекционный мононуклеоз был диагностирован и подтвержден у 5/95 (5,2%) детей, острый бронхит на фоне ОРВИ — у 3/95 (3,1%) детей (рис. 1).

У госпитализированных детей методом НИФ антигены респираторных вирусов были обнаружены в 44/95 (46,3%) случаев, из них статистически значимо чаще выявлены антигены вируса парагриппа (31/95, 32,6%) по сравнению с антигенами вируса гриппа (9/95, 9,5%) и респираторно-синцициального вируса (4/95, 4,2%), $p < 0,05$. Кроме того, у 4/95 (4,2%) детей обнаружены серологические маркеры одновременно *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Анализ маркеров ГВИ (АТ и/или ДНК) ВГЧ-6, ЦМВ и ВЭБ у обследованных детей показал, что хотя бы 1 маркер ГВИ в изученных материалах был выявлен у 70/95 (73,7%) детей раннего возраста с ОРВИ, из них моно- и смешанные ГВИ определялись приблизительно с одинаковой частотой — у 36/95 (37,9%) и у 34/95 (35,8%) детей соответственно (рис. 2). Маркеры моно-ВГЧ-6 установлены у 15/95 (15,8%), моно-ЦМВ — у 16/95 (16,8%), моно-ВЭБ — у 5/95 (5,3%) пациентов. При смешанной инфекции у подавляющего большинства детей (27/34, 79,4%) обнаружены маркеры ВГЧ-6 в сочетании с тем или иным представителем *Herpesviridae*, статистически значимо чаще — с ЦМВ (16/95, 16,8%), по сравнению с другими ГВЧ, $p < 0,05$ (рис. 2).

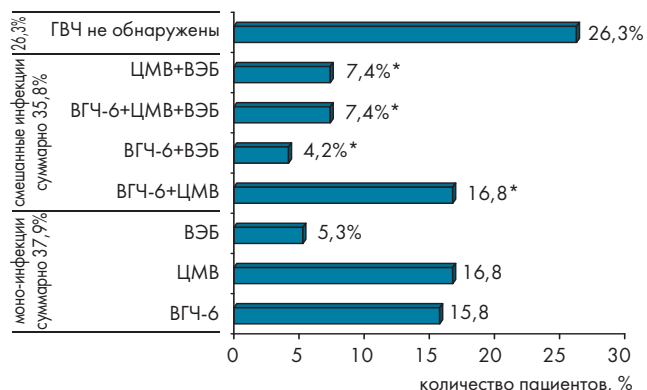


Рисунок 2. Частота встречаемости маркеров герпесвирусов у 95 детей с ОРВИ, * — $p < 0,05$.

Проведен анализ частоты обнаружения маркеров ГВЧ (ВГЧ-6, ЦМВ и ВЭБ) у детей с ОРВИ в зависимости от возраста. Результаты представлены на рис. 3. Они показали, что у детей в возрасте от 0 до 6 месяцев ($n = 20$) ВГЧ-6 встречался статистически значимо реже, чем ЦМВ 2/20 (10%) против 10/20 (50%) случаев соответственно, $p = 0,004$, маркеры ВЭБ отсутствовали. У детей в возрасте от 7 до 12 мес. ($n = 16$) и старше года ($n = 59$) маркеры ВГЧ-6 обнаружены статистически значимо чаще по сравнению с детьми первого полугодия жизни (8/16, 50% и 29/59, 49,2% против 2/20, 10% соответственно, $p < 0,05$). Маркеры ВЭБ в группе детей старше 1 года обнаружены в 32,2% (19/59) случаев, что оказалось статистически значимо выше по сравнению с детьми в возрасте от 0—6 мес. и от 7—12 мес. (0/20 и 1/16, 6,3% соответственно, $p < 0,05$). ЦМВ выявляли приблизительно с одинаковой частотой в группах детей в возрасте от 7—12 мес. и старше года (7/16, 43,8% и 25/59, 43,4% соответственно). Таким образом, с возрастом изменяется соотношение изученных ГВЧ в организме детей с ОРВИ: увеличивается доля ВГЧ-6, уменьшается доля ЦМВ и появляется ВЭБ. Обнаруженное нами увеличение частоты

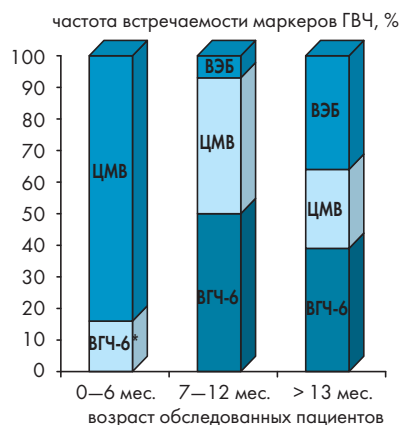


Рисунок 3. Распределение частоты встречаемости маркеров герпесвирусов человека у детей с ОРВИ в зависимости от возраста, * — $p < 0,05$

встречаемости ВГЧ-6 с возрастом у детей с ОРВИ хорошо согласуется с данными других авторов [10], которые показали, что у детей в возрасте до 2-х лет происходит повышение инфицированности ВГЧ-6 от 40 до 77%.

В связи с тем, что целью настоящей работы было изучение роли ВГЧ-6 на течение ОРВИ, на следующем этапе определяли частоту встречаемости ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР-рв в образцах ($n = 259$) у обследованных детей в трех биологических средах: цельная кровь ($n = 95$), моча ($n = 81$) и слюна ($n = 95$). Суммарно, ДНК ВГЧ-6 обнаружена статистически значимо чаще в слюне (38/95, 40%) по сравнению с кровью (25/95, 26%) и мочой (4/81, 5%), $p < 0,05$. Медианное значение концентрации ДНК ВГЧ-6 типа в слюне было высоким — 50 119 копий/мл или 144 227 копий/100 тыс. кл [min 200 копий/мл (575,5 копий/100 тыс. кл); max 5 071 700 копий/мл (14 594 820 копий/100 тыс. кл)]. Следует отметить, что у значительного количества детей: 13/34 (38%) вирусная нагрузка оказалась выше медианного значения. Частое обнаружение ДНК ВГЧ-6 в слюне у детей в высокой концентрации подтверждает существующее предположение о том, что слюнные железы являются резервуаром ВГЧ-6 в организме, местом латенции/персистенции и реактивации вируса при обострении воспалительных процессов [11].

Для изучения возможности горизонтальной передачи ВГЧ-6 через слюну проведено сравнительное изучение частоты инфицирования слюны ВГЧ-6 у детей, посещавших ДДУ ($n = 38$), и у так называемых неорганизованных детей (не посещавших ДДУ, $n = 57$). Установлено, что у детей, посещавших ДДУ, частота встречаемости ДНК ВГЧ-6 в слюне составила 63,2% (24/38), что в 2,6 раза выше, чем у неорганизованных детей (14/57, 24,6%, $p = 0,001$). Полученные данные указывают на роль слюны в передаче вируса. Они соответствуют существующему представлению о том, что слюнные железы являются резервуаром и местом репликации ВГЧ-6 [12, 13]. Накапливаясь в слюне, вирус передается горизонтально, и очевидно, что при непосредственном общении в детском коллективе чаще, чем в семье.

Для характеристики форм вирусных инфекций (латентная, персистентная, активная, прошедшая) наиболее информативным является изучение ДНК вирусов в крови. У 25 детей определяли концентрацию ДНК ВГЧ-6 в цельной крови, медианное значение составило 1585 [min 100; max 597 900] копий/мл, что соответствовало 932 копии/10⁶ [min 59; max 351705] клеток периферической крови. Важно отметить, что у 13/25 детей с ОРВИ (60%) концентрация ДНК в крови превышала значение медианы, а у 2 из них была установлена максимальная высокая вирусная нагрузка: 122 350 копий/мл и 597 900 копий/мл соответственно. Согласно опубликованным данным концентрация ДНК в крови > 1000 копий/10⁶ клеток периферической крови ассоциируется с клинически выраженной активной формой ВГЧ-6 — инфекцией [14]. В настоящей работе у 13 детей концентрация ДНК ВГЧ-6 в крови превышала 1000 копий/10⁶ клеток

периферической крови. Клинико-лабораторное наблюдение этих детей показало, что их состояние в течение первых 3—4 дней заболевания было тяжелым — отмечалась фебрильная температура до 39°C. На 4—5 сутки болезни происходило снижение температуры, сопровождавшееся высыпанием на коже. Сыпь появлялась одновременно на всех участках тела ребенка, была розовой, мелкой, пятнисто-папулезной, в складках кожи — сливной. Зуда кожи не было. Катаральные явления в виде гиперемии ротоглотки, скудного слизистого отделяемого из носовых ходов, редкого покашливания отмечались у всех пациентов. При лимфаденопатии отмечалось увеличение преимущественно шейных лимфатических узлов до 1,0—1,5 см. Проводилась дифференциальная диагностика с корью и энтеровирусной инфекцией. Сыпь исчезла через 2—3 суток, не оставив пигментацию и шелушение. К 7 суткам наступило полное выздоровление детей. Таким образом, у детей раннего возраста с ОРВИ при высокой вирусной нагрузке ВГЧ-6 в крови (вирусемии) отмечалось тяжелое течение заболевания, характеризующееся внезапной экзантемой (типичное проявление ВГЧ-6-инфекции) и лихорадкой.

У 12 детей с низкой концентрацией ДНК ВГЧ-6 в крови (менее 932 копии/10⁶ клеток периферической крови) симптомов экзантемы не наблюдали. Выявление антител класса IgG к ВГЧ-6, низкая вирусная нагрузка в крови и отсутствие клинических проявлений указывают на перенесенную ранее инфекцию, несмотря на то, что у некоторых из них отмечалась высокая вирусная нагрузка ВГЧ-6 в слюне и моче. В пользу данного заключения свидетельствуют опубликованные данные о том, что относительно низкая вирусная нагрузка ВГЧ-6 в крови (794 копии/мл) характерна для прошедшей инфекции [7].

Представляем типичный случай клинического наблюдения ОРВИ, ассоциированного с ВГЧ-6.

Ребенок Д. Л., 11 месяцев (рожден 23.10.2012 г.). Поступил в детское инфекционное отделение КИБ № 1 с диагнозом ОРВИ.

Anamnesis vitae: Родители здоровы. Токсикоз 1 триместра беременности. Угроза прерывания беременности. Роды в срок. Первый из двойни. Вес 2040 гр, рост 50 см., Апгар 8/9 б. Период новорожденности без особенностей. Привит по календарю. В 4 месяца жизни перенес бронхит, в 9 месяцев — острый пиелонефрит. Находился на грудном вскармливании до 3 месяцев жизни. Психомоторное развитие по возрасту.

Anamnesis morbi: заболел остро, появилась температура до 39°C, снижение аппетита, сонливость, капризность. Поступил в стационар на 2 сутки болезни в состоянии средней тяжести за счет симптомов интоксикации. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые. Лимфатические узлы — мелкие, единичные: подчелюстные, заднешейные, подмышечные и паховые. Слизистая ротоглотки ярко гиперемизирована, умеренное увеличение миндалин, наложений нет. Голос звонкий. Носовое дыхание умеренно затруднено, отделяемого нет. В легких пуэрильное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезнен-

ный. Печень и селезенка пальпируются у края реберной дуги. Стул и диурез не нарушены. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

В отделении проведено комплексное обследование: клинический анализ крови: лейкоциты — $7,8 \cdot 10^6$, нейтрофилы — 34%, п/я — 3,5%, с/я — 30,5%, лимфоциты — 56%, моноциты — 9%, СОЭ — 20 мм/ч. Общий анализ мочи — норма.

Вирусологическое обследование: обнаружены IgG анти-ЦМВ. Специфические антитела IgG к ВГЧ-6 не обнаружены. ДНК ВГЧ-6 обнаружена в крови в высокой концентрации (17 200 коп/мл). В слюне и моче ДНК ВГЧ-6 не обнаружена. ДНК ЦМВ и ВЭБ в крови, слюне и моче не обнаружена. Полученные лабораторные данные можно рассматривать как показатели первичной инфекции ВГЧ-6 с высокой вирусной нагрузкой.

Лихорадка с температурой до 39°C и катаральные явления отмечались в течение 3 суток. Получал симптоматическую терапию. На 4-е сутки болезни на фоне снижения температуры до $37,5^\circ\text{C}$ и улучшения самочувствия появилась сыпь на коже, розовая, мелкая, пятнисто-папулезная, в складках кожи — сливная. Отмечена одномоментность высыпания на всех участках тела ребенка. Зуда кожи не было.

На 6 сутки наблюдения произошла полная элиминация экзантемы, без пигментации кожи. Температура тела нормализовалась. Сохранялась незначительная заложенность носа. Ребенок был выписан домой с выздоровлением на 7 сутки.

Повторное вирусологическое обследование выявило ДНК ВГЧ-6 в моче (ПЦР). Наличие высокой вирусемии ВГЧ-6 типа при отсутствии специфических антител в начале заболевания и внезапная экзантема позволили нам диагностировать острую герпетическую инфекцию, ассоциированную с ВГЧ-6, протекающую на фоне ОРВИ.

Выводы

1. Маркеры ГВИ (ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ) обнаружены у 73,7% детей раннего возраста с ОРВИ. ВГЧ-6 выявлен в равной степени как при моноинфекции, так и в сочетании с ЦМВ и ВЭБ, суммарно у 44,2% детей.

2. Установлено, что с возрастом частота встречаемости ВГЧ-6 у детей с ОРВИ изменяется, увеличиваясь приблизительно в 5 раз к 1 году после рождения (от 10 до 50%). ДНК ВГЧ-6 чаще и в большей концентрации выявлена в слюне по сравнению с кровью и мочой.

3. У детей, посещающих детские дошкольные учреждения, ДНК ВГЧ-6 в слюне обнаружена в 2,6 раза чаще, чем у неорганизованных детей. Это означает, что слюна может служить вектором для горизонтальной передачи ВГЧ-6-инфекции.

4. У детей раннего возраста с ОРВИ появление экзантемы ассоциировано с обнаружением ДНК ВГЧ-6 в цельной крови в высокой концентрации (> 1000 копий/ 10^6 клеток периферической крови).

5. Детям с клинической картиной ОРВИ, сопровождающейся лихорадкой и экзантемой, рекомендовано об-

следование на маркеры герпесвирусов, в том числе ВГЧ-6, с целью коррекции терапевтической тактики.

Литература/References:

1. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст инфекциях / Т.Н. Рыбалкина и др. // Детские инфекции. — 2013. — № 3. — С. 40–43.
[Laboratory diagnosis of opportunistic infections at long-subfebrilites and obstructive bronchitis in children with mixed infection] / T.N. Rybalkina i dr. // *Detskie infekcii*. — 2013. — №3. — S. 40–43. (In Russ.)
2. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией / Р.Р. Климова и др. // Педиатрия. — 2014. № 93 (1). — С. 44–49.
[Frequency of detection of markers of herpesvirus infections in frequently ill children with acute respiratory infection] / Klimova R.R. i dr. // *Pediatrija*. — 2014, №93(1). — S. 44–49. (In Russ.)
3. Family Herpesviridae. In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / A.J. Davison et al. — Elsevier Academic Press. — 2005. — P. 193–212.
4. J.L. Soto-Hernandez. Human Herpesvirus 6 Encephalomyelitis // *Emerg Infect Dis*. — 2004. — № 10 (9). — P. 1700–1701.
5. М.А. Никольский. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типа у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 4. — С. 52–55.
M.A. Nikol'skij. [Clinical variants of primary infection caused by the virus human herpes 6-th and 7-th type in children of early age] // *Pediatrija*. — 2008. — T.87, №4. — S. 52–55. (In Russ.)
6. L. De Bolle. Update on Human Herpesvirus 6 Biology, Clinical Features, and Therapy / L. De Bolle, L. Naesens, E. De Clercq. // *Clin Microbiol Rev*. — 2005. — № 18(1). — P. 217–245.
7. Diagnostic Assays for Active Infection with Human Herpesvirus 6 (HHV-6) / M.T. Caserta et al // *J Clin Virol*. — 2010. — № 48 (1). — P. 55–57.
8. Клиническое значение определения маркеров ВГЧ-6 у детей, поступающих с острыми респираторными заболеваниями в инфекционный стационар / А.Г. Боковой, Л.Ф. Макавеева, В.А. Дегтярева, Е.В. Красикова // Детские инфекции. — 2006. — № 4. — С. 31–35.
[Clinical value of determination of markers of HHV-6 in children coming with acute respiratory diseases in the infectious diseases hospital] / A.G. Bokovoj, L.F. Makaveeva, V.A. Degtjareva, E.V. Krasikova // *Detskie infekcii*. — 2006. — №4. — S. 31–35. (In Russ.)
9. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / М.Ю. Калугина и др. // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11. — № 1. — С. 60–63.
[The relevance of the diagnosis of infection caused by the human herpes virus type 6] / M.Ju. Kalugina i dr. // *Detskie infekcii*. — 2012. — T.11, №1. — S. 60–63. (In Russ.)
10. Prevalence of herpes and respiratory viruses in induced sputum among hospitalized children with non typical bacterial community-acquired pneumonia/ Zhou W. et al // *PLoS One*. — 2013. — 8 (11). — e79477.
11. Early collection of saliva specimens from Bell's palsy patients: Quantitative analysis of HHV-6, HSV-1, and VZV/ Turriziani O. et al // *J. Med. Virol*. — 2014. — 86 (10). — P. 1752–1758.
12. Campadelli-Fiume G. Human herpesvirus 6: An emerging pathogen/ Campadelli-Fiume G., Mirandola P., Menotti L. // *Emerg. Infect. Dis*. — 1999. — 5 (3). — P. 353–366.
13. Freitas R.B. Outbreaks of human-herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belém, Pará, Brazil./ Freitas R.B., Monteiro T.A., Linhares A.C. // *Rev. Inst. Med. Trop*. — Sao Paulo. — 2000. — 42 (6). — P. 305–311.
14. Is human herpesvirus-6 DNA in plasma the right marker for active infection? / Achour A., Boutolleau D., Gautheret-Dejean A., Agut H. // *J. Infect Dis*. — 2006. — 194 (12). — P. 1795–1796.

Новости Национального календаря профилактических прививок

О. В. ШАМШЕВА¹, И. Е. КОЛТУНОВ²

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ¹, Морозовская детская городская клиническая больница ДЗ Москвы²

В статье представлены изменения календаря профилактических прививок России, введенные в 2014 г. В новый календарь вошла вакцинация против пневмококковой инфекции всех детей в возрасте 2-х, 4,5 месяцев с ревакцинацией в 15 месяцев жизни; из календаря исключена вторая ревакцинация против туберкулеза. В группы риска, подлежащие вакцинации против гриппа, вошли беременные женщины и лица, подлежащие призыву на военную службу. Даны рекомендации по использованию вакцин, содержащих актуальные для Российской Федерации антигены, что позволяет обеспечить максимальную эффективность иммунизации, а также вакцин, не содержащих консервантов у детей до 1 года жизни. Предложено создать совет экспертов в области вакцинологии и вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: календарь профилактических прививок России

News of the National Immunization Schedule

O. V. Shamsheva, I. E. Koltunov

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

The article presents the changes Immunization Schedule Russia introduced in 2014. In new Schedule now is the vaccination against pneumococcal disease for all children of 2 months with revaccination at 4 and 15 months old; excluded from the Schedule second revaccination against tuberculosis. At risk groups to be vaccinated against the flu, entered pregnant women and persons subject to military conscription. Recommendations on use of vaccines containing relevant antigens for the Russian Federation, to provide maximum effectiveness of immunization and vaccines that do not contain preservatives in children under 1 year of age. Offered to create a council of experts in the field of vaccinology and vaccine prevention.

Keywords: Russia calendar of immunization

Контактная информация: Шамшева Ольга Васильевна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней у детей № 2 РНИМУ; МДГКБ; (499) 236-01-55; ch-infection@mail.ru (Shamsheva Olga — DMS, Professor of Department of Infectious Diseases in Children of Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health)

УДК 616-036.22:615.371

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 года №125н введен новый Национальный календарь профилактических прививок, в который входит 12 инфекционных заболеваний профилируемых вакцинами, включая гемофильную и пневмококковую инфекции (табл. 1). Особое внимание следует обратить на новый «Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок», в котором оговариваются основные моменты проведения вакцинопрофилактики на территории РФ.

Гепатит В. Как и ранее, по новому Нацкалендарю первая доза рекомбинантных вакцин вводится новорожденным в первые 24 часа жизни по схеме 0—1—6 месяцев. Исключение, по-прежнему, составляют дети, относящиеся к группам риска, которым вакцинация против вирусного гепатита В проводится по схеме 0—1—2—12 месяцев (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 2 месяца от начала вакцинации, 4 доза — через 12 месяцев от начала вакцинации). К группам риска относятся дети, родившиеся от матерей-носителей HBsAg, больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В, употребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым вирусным гепатитом В и хроническими вирусными гепатитами. Кроме того, вакцинация против гепатита В проводится детям от 1 года до 18 лет и взрослым от 18 до 55 лет, ранее не привитым против вирусного гепатита В, по схеме 0—1—6 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 до-

за — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 6 месяцев от начала вакцинации). При проведении вакцинации против гепатита В детей первого года жизни должны использоваться вакцины, не содержащие консерванты. В части «Порядка проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок» произошли изменения, а именно введен п.13, который гласит, что «при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации». Этот пункт появился в Национальном календаре помощника Председателя Правительства Российской Федерации Г. Г. Онищенко от 03 февраля 2014 года №1, «вызывают определенную озабоченность факты появления заболеваемости вирусным гепатитом В среди вакцинированных. Объяснение этому лежит как в существовании различных мутантных форм вируса гепатита В, так и в несоответствии субтипов вакцинных штаммов субтипу вируса, циркулирующего на той или иной территории. В европейских странах, а также в Америке, используются вакцины, совпадающие по генотипу и субтипу с циркулирующим штаммом», т. е. используются вакцины, содержащие поверхностный антиген вируса гепатита В субтипа «ad». В России доминирующим является серотип «ay» (от 75 до 95% в разных регионах). Вполне логично, что вакцинацию следует проводить против эндемичного вируса, т. е. вируса того серотипа, который распространен на данной территории. В частности, в России необходимо прививать население против вируса гепатита В се-

ротипа «ау». В противном случае из-за неполного иммунитета снижается порог инфицирования и увеличивается количество случаев заболевания гепатитом В среди уже вакцинированного населения. Поставленная в Национальном календаре задача по увеличению эффективности иммунизации населения хорошо решается с использованием отечественных вакцин, производство которых осуществляется по полному технологическому циклу без использования субстанций импортного производства. Это положение также актуально и для других вакцин Нацкалендаря (АКДС, Бубо-Кок, Бубо-М, вакцин против вируса гриппа, пневмококковой инфекции).

Туберкулез. Вакцинация против туберкулеза проводится новорожденным на 3—7 день жизни вакциной для профилактики туберкулеза для щадящей первичной вакцинации (БЦЖ-М). В субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом вакцинация осуществляется вакциной для профилактики туберкулеза

(БЦЖ). Ревакцинация против туберкулеза проводится детям 6—7 лет вакциной БЦЖ однократно. Согласно новому Нацкалендарю вторая ревакцинация против туберкулеза, которая ранее проводилась в 14 лет, в настоящее время не проводится.

Пневмококковая инфекция. В новый Нацкалендарь вошла вакцинация против пневмококковой инфекции, которая проводится всем детям декретированных возрастов в два месяца жизни (т.е. до вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша) и далее в 4,5 с ревакцинацией в 15 месяцев жизни.

Согласно «Порядку проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок» детям, которым иммунопрофилактика против пневмококковой инфекции не была начата в первые 6 месяцев жизни, вакцинация проводится двукратно с интервалом между прививками не менее 2 месяцев.

Гемофильная инфекция. Как и раньше, вакцинация против гемофильной инфекции проводится детям, относя-

КОМБИОТЕХ®
Научно-производственная компания «Комбиотех»

117997, Россия, Москва,
ул. Миклухо-Маклая 16/10, ИБХ РАН, корпус 71.
ЗАО Научно-производственная компания «Комбиотех»
тел./факс (495) 330-74-29
<http://combiotech.com/>
e-mail : sales@combiotech.com



Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая

Вакцина гепатита В (Комбиотех) — первый и единственный препарат, содержащий антиген разных серотипов «ау» и «ад».

Только вакцина с актуальными для РФ серотипами поверхностного антигена способна обеспечить полную защиту от гепатита В.

Не содержит консерванта.

Сертификаты GMP и ISO.

Срок годности 4 года.

ПРОИЗВОДСТВО ВАКЦИН НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ПО ПОЛНОМУ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ЦИКЛУ

Таблица 1. Национальный календарь профилактических прививок

Категории и возраст граждан, подлежащих обязательной вакцинации	Наименование профилактической прививки
Новорожденные в первые 24 часа жизни	Первая вакцинация против вирусного гепатита В*(1)
Новорожденные на 3—7 день жизни	Вакцинация против туберкулеза*(2)
Дети 1 месяца	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В*(1)
Дети 2 месяца	Третья вакцинация против вирусного гепатита В (группы риска)*(3) Первая вакцинация против пневмококковой инфекции
Дети 3 месяца	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка Первая вакцинация против полиомиелита*(4) Первая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)*(5)
Дети 4,5 месяцев	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка Вторая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)*(5) Вторая вакцинация против полиомиелита*(4) Вторая вакцинация против пневмококковой инфекции
Дети 6 месяцев	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка Третья вакцинация против вирусного гепатита В*(1) Третья вакцинация против полиомиелита*(6) Третья вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)*(5)
Дети 12 месяцев	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети 15 месяцев	Четвертая вакцинация против вирусного гепатита В (группы риска)*(3) Ревакцинация против пневмококковой инфекции
Дети 18 месяцев	Первая ревакцинация против полиомиелита*(6) Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка Ревакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)
Дети 20 месяцев	Вторая ревакцинация против полиомиелита*(6)
Дети 6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети 6—7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка*(7) Ревакцинация против туберкулеза*(8)
Дети 14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка*(7) Третья ревакцинация против полиомиелита*(6)
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка — каждые 10 лет от момента последней ревакцинации
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против вирусного гепатита В*(9)
Дети от 1 года до 18 лет, женщины от 18 до 25 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи, не имеющие сведений о прививках против краснухи	Вакцинация против краснухи
Дети от 1 года до 18 лет включительно и взрослые в возрасте до 35 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори	Вакцинация против кори*(10)
Дети с 6 месяцев, учащиеся 1—11 классов; обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременные женщины; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением	Вакцинация против гриппа

щимся к группам риска (с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка). Первая вакцинация детям групп риска осуществляется в возрасте 3 месяцев и далее в 4,5 и 6 месяцев с ревакцинацией в 18 месяцев жизни.

Дифтерия, столбняк, коклюш. Здесь существенных изменений не произошло. Первая вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша проводится, как и раньше АКДС-препаратом, в возрасте 3-х месяцев и далее в 4,5 и 6 месяцев, т.е. с полуторамесячным интервалом, ревакцинация — в возрасте 18 месяцев жизни. Вторая ревакцинация против дифтерии и столбняка осуществляется анатоксинами с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М) в возрасте 6—7 лет, 14 лет и далее каждые 10 лет (от момента последней ревакцинации).

Таблица 1. Продолжение

- * (1) — Первая, вторая и третья вакцинации проводятся по схеме 0—1—6 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 6 месяцев от начала вакцинации), за исключением детей, относящихся к группам риска, вакцинация против вирусного гепатита В которых проводится по схеме 0—1—2—12 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 2 месяца от начала вакцинации, 4 доза — через 12 месяцев от начала вакцинации).
- * (2) — Вакцинация проводится вакциной для профилактики туберкулеза для щадящей первичной вакцинации (БЦЖ-М); в субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом — вакциной для профилактики туберкулеза (БЦЖ).
- * (3) — Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (родившимся от матерей носителей HBsAg, больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В, употребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым вирусным гепатитом В и хроническими вирусными гепатитами).
- * (4) — Первая и вторая вакцинации проводятся вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной).
- * (5) — Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка).
- * (6) — Третья вакцинация и последующие ревакцинации против полиомиелита проводятся детям вакциной для профилактики полиомиелита (живой); детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, детям с ВИЧ-инфекцией, детям, находящимся в домах ребенка — вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной).
- * (7) — Вторая ревакцинация проводится анатоксинами с уменьшенным содержанием антигенов.
- * (8) — Ревакцинация проводится вакциной для профилактики туберкулеза (БЦЖ).
- * (9) — Вакцинация проводится детям и взрослым, ранее не привитым против вирусного гепатита В, по схеме 0—1—6 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 6 месяцев от начала вакцинации).
- * (10) — Интервал между первой и второй прививками должен составлять не менее 3 месяцев.

Полиомиелит. Первая и вторая вакцинации проводятся инактивированной вакциной для профилактики полиомиелита в 3 и 4,5 месяцев жизни. Третья вакцинация в 6 месяцев и последующие ревакцинации в 18 и 20 месяцев, а также в 14 лет проводятся живой вакциной для профилактики полиомиелита (ОПВ). Исключение составляют дети, рожденные от матерей с ВИЧ-инфекцией, дети с ВИЧ-инфекцией, а также дети, находящиеся в домах ребенка; все они получают инактивированную вакцину.

Корь, краснуха, эпидемический паротит. Вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита проводится в возрасте 12 месяцев с ревакцинацией в 6 лет, т.е. перед школой. Кроме того, Нацкалендарь предусматривает вакцинацию против кори и краснухи детей от 1 года до 18 лет, а также женщин от 18 до 25 лет (включительно), не болевших, не привитых или привитых однократно против краснухи или не имеющих сведений о прививках против краснухи.

Грипп. С 2006 г. приказом МЗ РФ и СР от 17.01.06 №27 предусмотрена вакцинация против гриппа за счет Федерального бюджета следующих категорий:

- детям с 6 месяцев, учащимся 1—11 классов;
- лицам, обучающимся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования;
- взрослым, работающим по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы);
- взрослым старше 60 лет;
- лицам с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 года №125н этот список расширен за счет включения беременных женщин и лиц, подлежащих призыву на военную службу. Вакцинацию беременных

против гриппа рекомендуется проводить во II и III триместрах беременности инактивированными вакцинами.

Кроме того, согласно «Порядка проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок» при проведении вакцинации против гриппа детей с 6-месячного возраста, беременных женщин должны использоваться вакцины, не содержащие консервантов.

Резюмируя, можно сказать, что основные изменения Нацкалендаря заключаются в следующем: введение вакцинации против пневмококковой инфекции всех детей декретированных возрастов, исключение второй ревакцинации против туберкулеза, допущение к вакцинации против гриппа беременных женщин и лиц, подлежащих призыву на военную службу. Отдельного внимания заслуживают рекомендации по использованию вакцин, содержащих актуальные для Российской Федерации антигены, что позволяет обеспечить максимальную эффективность иммунизации, а также вакцин, не содержащих консервантов у детей до 1 года жизни.

Данные новшества поднимают ряд вопросов и, в первую очередь, об одновременном введении нескольких вакцинных препаратов. Так, например, в возрасте 6 месяцев ребенок должен получить 4 вакцины, в т.ч. против гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС), полиомиелита (ОПВ) и гемофильной инфекции. В «Порядке проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок» даны четкие указания о «допущении введения вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела». Данное положение не противоречит и рекомендациям ВОЗ. При изменении сроков вакцинации ее проводят по предусмотренным Национальным календарем профилактических прививок схемам и в соответствии с инструкциями по применению иммунобиоло-

гических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. Не допустимо применение так называемых «перевернутых» схем.

Второй вопрос, который требует рассмотрения — целесообразность введения в Нацкалендарь новых профилактируемых вакцинами инфекционных заболеваний. Несомненно, бремя пневмококковой инфекции для детей, проживающих на территории РФ, велико, о чем свидетельствует высокая заболеваемость внебольничными пневмониями, которая достигает 1,5 млн в год, на нее приходится до 50% всех летальных исходов от болезней органов дыхания. Пневмококк является причиной 76% пневмоний у взрослых и 94% осложненных пневмоний у детей. Однако не менее актуальна для России, например, ротавирусная инфекция, которая является основной причиной острого гастроэнтерита и к возрасту 5 лет ею переболевают практически все дети. ВОЗ рекомендует включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста в национальные программы иммунизации всех стран мира. Странам, где смертность от диарей составляет 10% и более от общей смертности детей в возрасте младше 5 лет, внедрение вакцины рекомендуется настоятельно. С этих позиций представляется интересным опыт США, где рекомендации по включению новых вакцин в календарь разрабатывает Консультативный комитет по иммунизации (ACIP), в состав которого входят 15 постоянных членов — экспертов в области иммунопрофилактики. Совет собирается с периодичностью 1 раз в три года. В составлении рекомендаций принимают участие Американская Академия Педиатрии, Академия Семейной Медицины и некоторые другие сообщества, чья деятельность сопряжена с иммунопрофилактикой. К сожалению, в нашей стране такой практики нет. Несомненно, что для включения вакцины против той или иной инфекции в Национальный календарь профилактических прививок должны учитываться массовость заболеваний, степень снижения заболеваемости с помощью вакцинации и экономическая эффективность вакцинопрофилактики.

При определении экономической эффективности вакцинации необходимо учитывать конкретные условия страны и территории, характер инфекции, вид вакцины, способ ее введения, стоимость самой вакцины и медицинских услуг, затраты на лечение и уход за заболевшими и лицами с поствакцинальными осложнениями, оплату больничных листов и содержания инвалидов, различные косвенные потери, связанные с летальными исходами, и другие характеристики и показатели. С точки зрения экономической выгоды предпочтительно местное производство вакцин, но и в этом случае необходимо проводить расчеты, доказывающие, что закупка зарубежных вакцин будет дороже по сравнению с затратами на производство и применение вакцин (стоимость сырья, материалов, медицинских услуг, лечение осложнений, оплата больничных листов и косвенных потерь, связанных с летальными исходами). Решение всех этих вопросов под силу лишь комитету (консультативному или техническому), в состав которого войдут эксперты — специалисты по ведущим направлениям вакцинологии и иммунопрофилактики.

Порядок проведения профилактических прививок согласно национальному календарю утвержден в МУ

3.3.1889-04 Главным государственным санитарным врачом РФ 4 марта 2004 г. (см. Методические указания МУ 3.3.1.1095-02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок», утвержденные Главным государственным санитарным врачом РФ от 9 января 2002 г.).

Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках Национального календаря профилактических прививок:

1. Профилактические прививки в рамках Национального календаря профилактических прививок проводятся гражданам в медицинских организациях при наличии у таких организаций лицензии, предусматривающей выполнение работ (услуг) по вакцинации (проведению профилактических прививок).

2. Вакцинацию осуществляют медицинские работники, прошедшие обучение по вопросам применения иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней, организации проведения вакцинации, техники проведения вакцинации, а также по вопросам оказания медицинской помощи в экстренной или неотложной форме.

3. Вакцинация и ревакцинация в рамках Национального календаря профилактических прививок проводятся иммунобиологическими лекарственными препаратами для иммунопрофилактики инфекционных болезней, зарегистрированными в соответствии с законодательством Российской Федерации, согласно инструкциям по их применению.

4. Перед проведением профилактической прививки лицу, подлежащему вакцинации, или его законному представителю разъясняется необходимость иммунопрофилактики инфекционных болезней, возможные поствакцинальные реакции и осложнения, а также последствия отказа от проведения профилактической прививки и оформляется информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство в соответствии с требованиями статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»*.

5. Все лица, которым должны проводиться профилактические прививки, предварительно подвергаются осмотру врачом (фельдшером)**.

* Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, N 26, ст. 3442; N 26, ст. 3446; 2013, N 27, ст. 3459; N 27, ст. 3477; N 30, ст. 4038; N 39, ст. 4883; N 48, ст. 6165; N 52, ст. 6951.

** Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 марта 2012 г. N 252н «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28 апреля 2012 г., регистрационный номер N 23971).

6. При изменении сроков вакцинации ее проводят по предусмотренным Национальным календарем профилактических прививок схемам и в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. Допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.

7. Вакцинация детей, которым иммунопрофилактика против пневмококковой инфекции не была начата в первые 6 месяцев жизни, проводится двукратно с интервалом между прививками не менее 2 месяцев.

8. Вакцинация детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, осуществляется в рамках Национального календаря профилактических прививок в соответствии с инструкциями по применению иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики инфекционных болезней. При вакцинации таких детей учитываются: ВИЧ-статус ребенка, вид вакцины, показатели иммунного статуса, возраст ребенка, сопутствующие заболевания.

9. Ревакцинация детей против туберкулеза, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией и получавших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), проводится в родильном доме вакцинами для профилактики туберкулеза (для щадящей первичной вакцинации). У детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении

у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами ревакцинация против туберкулеза не проводится.

10. Вакцинация живыми вакцинами в рамках Национального календаря профилактических прививок (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) проводится детям с ВИЧ-инфекцией с 1-й и 2-й иммунными категориями (отсутствие иммунодефицита или умеренный иммунодефицит).

11. При исключении диагноза ВИЧ-инфекции детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, проводят вакцинацию живыми вакцинами без предварительного иммунологического обследования.

12. Анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины в рамках Национального календаря профилактических прививок вводят всем детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией. Детям с ВИЧ-инфекцией указанные иммунобиологические лекарственные препараты для иммунопрофилактики инфекционных болезней вводятся при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита.

13. При проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

14. При проведении вакцинации против гепатита В детей первого года жизни, против гриппа детей с 6-месячного возраста, обучающихся в общеобразовательных организациях, беременных женщин используются вакцины, не содержащие консервантов.

Результаты исследования уровней специфических антител на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори, краснухи и паротита и АДС-М у детей с хроническими соматическими заболеваниями

С. М. ХАРИТ^{1,3}, А. А. РУЛЕВА¹, О. В. ГОЛЕВА¹, О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ¹, В. А. АПРЯТИНА²

ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург¹, ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России², Москва, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ³

Исследованы уровни антител на раздельное и сочетанное введение вакцины Гриппол® плюс и вакцин против кори, паротита и/или краснухи, дифтерии и столбняка (АДС-М) у детей с хроническими соматическими заболеваниями, в т.ч. с ВИЧ-инфекцией и органическим поражением ЦНС. Выявлено, что при низкой реактогенности и высокой безопасности вакцины Гриппол® плюс, сочетанная вакцинация не влияет на динамику синтеза (серопротекцию, сероконверсию) дифтерийных, паротитных и краснушных антител, однако снижает синтез коревых антител. При сочетанном введении АДС-М и паротитно-коревой вакцин с вакциной Гриппол® плюс подавляется антителогенез к штамму вируса гриппа А/Н3N2.

Ключевые слова: вакцина Гриппол® плюс, дети, вакцинация

The Results of Study of the Levels of Specific Antibodies to the Combined Injection Vaccines against Influenza, Measles, Rubella and Mumps and DT in Children with Chronic Physical Illness

S. M. Harite^{1,3}, A. A. Ruleva¹, O. V. Goleva¹, O. S. Kalinogorskaya¹, V. A. Apryatina²

Scientific and Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg¹, Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow², State Pediatric Medical University of Russia, St. Petersburg³

The levels of antibodies to the separate and combined administration of the vaccine plus Grippol® Plus and vaccines against measles, mumps and/or rubella, diphtheria and tetanus (DT) in children with chronic medical illnesses, including HIV and organic CNS. Revealed that at low reactogenicity and safety of the vac-

cine Grippol® Plus, concomitant vaccination does not affect the dynamics of the synthesis (seroprotection, seroconversion), diphtheria, mumps, and rubella antibodies, however, reduces the synthesis of measles antibodies. When combined administration of DT and mumps-measles vaccines + Grippol® Plus suppressed antibody response to a strain of influenza virus A/H3N2.

Keywords: vaccine Grippol® plus children, vaccination

Контактная информация: Харит Сусанна Михайловна — д.м.н., проф., руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИДИ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9; (Kharit S. DMC, Professor); kharit-s@mail.ru

УДК 615.37:616-007

Проблема гриппа остается одной из самых актуальных в здравоохранении всех стран мира. По данным ВОЗ, во время эпидемий гриппа заболевает до 5–10% взрослого и до 20–30% детского населения, ежегодная летальность составляет 250 000–500 000 человек, а экономический ущерб доходит до 6 миллионов долларов на 100 000 населения [1]. Пожилые старше 65 лет, дети до 5 лет жизни, а также лица с различными хроническими соматическими заболеваниями входят в группу риска по развитию осложнений после перенесенного гриппа [2]. Отдельную группу риска составляют медицинские работники, работники транспорта и сферы обслуживания.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что наиболее эпидемиологически и экономически эффективным средством профилактики гриппа является вакцинация, которая защищает от заболевания до 80% взрослых и детей [2]. С 2006 года вакцинация против гриппа входит в Национальный календарь профилактических прививок и проводится всем детям, начиная с 6-ти месяцев жизни. Детям, включая группы риска, рекомендуются инактивированные, в т.ч. субъединичные и сплит-вакцины, различающиеся между собой по степени очистки. Основными требованиями к гриппозным вакцинам при использовании их у детей является безопасность, высокая иммуногенность и профилактическая эффективность, отсутствие консерванта.

Тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс — отечественная гриппозная вакцина с высоким профилем безопасности, соответствующая международным требованиям по эффективности для гриппозных вакцин, не содержит консерванта, выпускается в удобной готовой к применению упаковке — шприц-дозе и применяется для массовой иммунизации детей с 6 мес. против гриппа. Гриппол® плюс содержит водорастворимый иммуноадагвант Полиоксидоний®, введение которого в состав вакцины позволило снизить в 3 раза содержание вирусных антигенов по сравнению с зарубежными аналогами [3, 4]. Тем не менее, введение вакцины в Календарь вызвало ряд спорных вопросов, в том числе насколько эффективно и безопасно сочетан-

ное введение вакцины Гриппол® плюс с вакцинами Национального календаря профилактических прививок. В отечественной литературе описаны единичные исследования на данную тему, в связи с чем целью нашей работы явилась оценка безопасности и эффективности отечественной вакцины Гриппол® плюс при сочетанной иммунизации с вакцинами Национального календаря профилактических прививок у детей с хроническими соматическими заболеваниями [5].

Материалы и методы исследования

Для исследования безопасности и эффективности вакцины Гриппол® плюс при ее раздельном и сочетанном введении с вакцинами Национального календаря профилактических прививок на базе ФГБУ НИИДИ ФМБА России в эпидемических сезонах 2011–2012 гг. и 2012–2013 гг. проведена вакцинация 100 детей, подлежащих возрастным ревакцинациям против дифтерии, столбняка, кори, паротита и краснухи. Из них 74 ребенка были в возрасте 6–7 лет, 5 детей — в возрасте 5 лет и 21 ребенок — в возрасте 8–11 лет. Дизайн исследования: открытое, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах.

Среди детей, получивших одну вакцину, 20 были привиты вакциной Гриппол® плюс; 20 получили ревакцинацию препаратом АДС-М и 20 — ревакцинацию против кори, паротита и/или краснухи (КПК). Среди детей, получивших сочетанную вакцинацию, 20 получили Гриппол® плюс + ревакцинацию против КПК и 20 — Гриппол® плюс + вторую ревакцинацию АДС-М. В общей сложности против гриппа было привито 60 детей. Полученные данные представлены в таблице 1.

Для сочетанной иммунизации в рамках Национального календаря прививок использовались зарегистрированные на территории России как отечественные, так и зарубежные препараты: отечественные Гриппол® плюс, АДС-М и дивакцина (корь-паротит), а также вакцина против краснухи живая аттенуированная (Индия) и Приорикс (ГлаксосмитКляйн, Бельгия). Гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс, содержит антигены, полученные с применением технологии выращивания вируса в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит не менее 5 мкг гемагглютини-на эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2), 5 мкг типа В (производства «Эбботт Биолоджикалз Б.В.») и 500 мкг иммуноадагванта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере, не содержит консерванта.

Прививки проводили в соответствии с инструкциями к вакцинам, не ранее, чем через 1 мес. после острого или обострения хронического заболевания. У 89 привитых в анамнезе отмечалась различная фоновая патология, представленная в таблице 2. Как видно из данных табли-

Таблица 1. Группы привитых детей

Группа	Вакцинация	Количество привитых
1	Гриппол® плюс	20
2	RV АДС-М	20
3	RV КПК / КП+краснуха	20
4	Гриппол® плюс + RV АДС-М	20
5	Гриппол® плюс + RV КПК	20
Всего		100

Таблица 2. Фоновая патология у привитых детей (n=100), абс.число

Патология	Гр [®] плюс	Гр [®] плюс + АДС-М	Гр [®] плюс + ККП	АДС-М	ККП	всего	
ВИЧ	4	7	5	3	1	20	20%
Сочетанная с ВИЧ	9	2	2	2	3	18	18%
Заболевания ЦНС	6	6	11	4	3	30	30%
ИМБТ, ТВГЛУ	—	—	—	4	7	11	11%
ЧДБД		1			2	3	3%
Сочетанная		3	1	1		5	5%
Почечная патология					1	1	1%
Генетические заболевания			1			1	1%
Здоровые	1	1		6	3	11	11%
Всего	20	20	20	20	20	100	100%

ИМБТ — инфицированные микобактерией туберкулеза; ЧДБД — часто и длительно болеющие дети; ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ЦНС — центральная нервная система

цы, у детей имели место органическое поражение ЦНС в стадии компенсации и стабилизации, частые и длительные заболевания, инфицирование микобактерией туберкулеза, остаточные явления туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, заболевания почек, а также инфицирование ВИЧ. Среди привитых у 38% была диагностирована ВИЧ-инфекция, у 30% — органические заболевания ЦНС. Данные категории детей являются группой риска по тяжелому течению и высокому уровню летальных исходов инфекционных заболеваний, в том числе гриппа.

В группе детей с ВИЧ-инфекцией наблюдались сопутствующие заболевания, в т.ч. патология ЦНС, аллергические заболевания, хронический гепатит С, врожденные пороки сердца, внутриутробные инфекции. Неврологическая патология была представлена резидуально-органической патологией ЦНС, ДЦП, эпилепсией. Один ребенок имел генетическое заболевание — миопатию Дюшенна и один — идиопатический нефротический синдром, гормонозависимый вариант.

За всеми детьми проведено клиническое наблюдение с 1 по 30 день после прививки. Течение поствакцинального периода в течение первых пяти дней оценивали как гладкое или осложненное. Под осложненным течением понимали присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации. Гладким считали отсутствие интеркуррентных заболеваний. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 5 дней или позднее 5-го дня при вакцинации против кори, паротита краснухи, разделяли по общепринятым критериям: слабой силы — появление субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы — подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита); сильные — лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации. При отсутствии температуры, симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции рас-

ценивали как слабые, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре; средние — при диаметре 25–50 мм и сильные — при диаметре более 50 мм. В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям слабой, средней и выраженной степени. Далее оценивали состояние пациентов в течение 30 дней после прививки.

С целью оценки иммунологической эффективности вакцинации у привитых проводили сбор сывороток до и на 30 день после прививки. Сыворотки на антитела к вирусу гриппа исследовали в РТГА в лаборатории НИИ Гриппа РАМН с диагностикомом, приготовленным на основе антигенов эпидемических штаммов вируса гриппа A/H1N1/California/07/09 A/California/7/2009, A/H3N2/Victoria/361/11 и B/Wisconsin/1/10.

Изучение антител против кори, паротита, дифтерии проводили в лабораториях ФГБУ НИИ ДИ ФМБА России. Антитела к кори, паротиту, краснухе определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного качественного выявления иммуноглобулинов класса G к вирусу паротита в сыворотке крови «ВектоПаротит — IgG» и иммуноферментного количественного определения иммуноглобулинов класса G к вирусам кори и краснухи в сыворотке крови «ВектоКорь — IgG», «ВектоРубелла — IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск). Измерение оптической плотности в лунках с исследуемыми образцами проводилось спектрофотометрически с использованием микропланшетного ридера SUNRISE (TECAN Austria GmbH): основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 620 нм. Расчет результатов анализа по выявлению образцов, содержащих и не содержащих IgG к вирусам паротита, кори и краснухи осуществлялся в соответствии с прилагаемыми инструкциями к наборам.

Иммуногенность вакцины оценивали по уровню серопротекции — доли лиц, выработавших защитные титры антител (для кори $\geq 0,2$ МЕ/мл, краснухи ≥ 25 МЕ/мл, паротита $\geq 0,336$ о.е. для указанных тест систем), и доли

Таблица 3. Число детей с местными и общими реакциями

Группы	Гр [®] плюс n = 20		Гр [®] плюс + + АДС-М, n = 20		Гр [®] плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Число детей с общими реакциями	1	5%	1	5%	2	10%	1	5%	2	10%	7	7%
Число детей с местными реакциями*			2	5%			2	5%			4	4%
Всего	1	5%	3	10%	2	10%	3	10%	2	10%	11	11%

в т.ч. болезненность*

Таблица 4. Частота и характер местных реакций у привитых детей

Группы	Гр [®] плюс n = 20		Гр [®] плюс + + АДС-М, n = 20		Гр [®] плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Гиперемия 2,5 см			1	5%							1	1%
Отек 5 см							1	5%			1	1%
Болезненность			1	5%			1	5%			1	1%
Всего			2	10%			2	10%			4	4%

Таблица 5. Число детей с общими поствакцинальными реакциями

	Гр [®] плюс n = 20		Гр [®] плюс + + АДС-М, n = 20		Гр [®] плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Температура 37,1 — 37,6°C	1	5%	1	5%	1	5%	1	5%			4	4%
Температура* 37,6 — 38,4°C					1	5%			2	10%	3*	3%
Сыпь, катар ВДП*											1*	1%
Всего	1	5%	1	5%	2	10%	1	5%	1	10%	8	8%

* — у одного и того же ребенка

лиц, у которых отмечался четырехкратный прирост титра антител после ревакцинации. Дифтерийные антитела определяли в реакции пассивной гемагглютинации микрометодом с использованием «диагностикума эритроцитарного дифтерийного антигенного жидкого» производства ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова (с. Петрово-Дальнее, Московская область). Для постановки использовали 72-луночные планшеты производства «Медполимер», г. Санкт-Петербург. Серологическую эффективность ревакцинации АДС-М определяли по доли лиц с четырехкратным приростом титра антител к дифтерийному анатоксину и серопротекции (процент привитых с защитным титром антител $\geq 1:20$)

Для гриппозной вакцины оценивали сероконверсию (доля лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации), которая должна быть не менее 40%; уровень серопротекции (процент лиц с защитным титром антител ($\geq 1:40$) до и после вакцинации) — не менее 70%, и кратность нарастания титров по сравнению с исходной сывороткой — не менее 2,5.

Результаты исследований статистически обработаны с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6,0». В таблицах указаны средние значения соответствующих параметров и их ошибки среднего ($M \pm m$) или процент (%).

Результаты и их обсуждение

Оценку реактогенности проводили в поствакцинальном периоде с 0-го по 5-ый день исследования при введении Гриппол[®] плюс, АДС-М и с 5 дня вакцинального периода при введении вакцин против кори, паротита и краснухи. Всего зарегистрировано 7 системных (7%) и 4 местных (4%) реакций. Симптомы имели слабую и среднюю степень выраженности. Полученные данные представлены в таблице 3.

Анализ полученных данных показал, что местные реакции отмечались в группах привитых АДС-М (как при раздельном, так и сочетанном с Гриппол[®] плюс введением) по 1 ребенку в каждой группе (5%). Изменения наблюда-

Таблица 6. Частота интеркуррентных заболеваний у привитых детей в течение 30 дней после вакцинации

	Гр [®] плюс n = 20		Гр [®] плюс + + АДС-М, n = 20		Гр [®] плюс + + ККП, n = 20		АДС-М n = 20		ККП n = 20		Всего n = 20	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ОРВИ	3	15%	1	5%	3	15%			3	15%	10	10%
Обострение <i>H. labialis</i>					1	5%					1	1%
ОКИ									1	5%	1	1%
Всего	3	15%	1	5%	4	20%			4	20%	12	12%

лись в месте введения дифтерийно-столбнячного анатоксина в виде гиперемии до 2,5 см и отека до 5 см (слабой и средней степени выраженности). Кроме того, двое детей жаловались на легкую болезненность при надавливании (по 1 ребенку в каждой группе — 5%). В месте введения Гриппол[®] плюс местных реакций не зарегистрировано ни в одной группе привитых. Во всех случаях местные реакции развивались в первые два дня после введения вакцин, не влияли на самочувствие детей, сохранялись не более 1—3 суток и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 4).

В группе привитых вакциной Гриппол[®] плюс общая реакция слабой степени в виде температуры до 37,4°C зарегистрирована только у одного ребенка (5%) с ВИЧ-инфекцией. Общие реакции слабой и средней степени выраженности отмечались в группах привитых против кори, паротита, краснухи — по 2 ребенка в группе сочетанной вакцинации с Гриппол[®] плюс и без вакцинации против гриппа (10%). Системные реакции в данной группе были представлены температурными реакциями от 37,5° до 37,8°C, а также у одного ребенка с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов в анамнезе, у которого кроме температуры на 7-й день после прививки появилась сыпь по типу коревой и катар верхних дыхательных путей. Симптомы имели легкий кратковременный характер, сохранялись 2-е суток. В группах привитых АДС-М и АДС-М + Гриппол[®] плюс зарегистрированы общие реакции в виде температуры слабой степени выраженности: у одного ребенка в каждой группе (по 5%). Во всех случаях системные поствакцинальные реакции развивались в разгаре вакцинального периода, не вызвали нарушение самочувствия привитых детей, сохранялись не более 1—2 суток, купировались самостоятельно и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (табл. 5).

Статистически достоверных различий в группах привитых по частоте и степени выраженности поствакцинальных реакций выявлено не было. Сильных реакций и поствакцинальных осложнений не зарегистрировано ни в одной группе привитых.

Таким образом, развитие местных и общих вакцинальных реакций при сочетанном введении было обусловлено не вакциной Гриппол[®] плюс, а сопутствующей вакциной и по частоте не отличалось от таковой при раздельном введении препаратов.

В течение 30 дней после прививки оценивали заболеваемость детей интеркуррентными инфекциями (табл. 6).

Как видно из данных таблицы 6, заболело 12 детей (12%), у 10 диагностировали ОРВИ, ринофарингит, в одном случае осложненную бронхитом; у 1 ребенка была острая кишечная инфекция и у одного привитого ребенка с ВИЧ-инфекцией, наблюдалось обострение *H. labialis* на 11-й день после вакцинации против кори, паротита, краснухи и гриппа. Интеркуррентные заболевания развивались в поствакцинальном периоде чаще у привитых живыми вакцинами, вне зависимости от того, вводились они отдельно или с Гриппол[®] плюс (по 20% в каждой группе). Данный факт можно объяснить остаточным иммуносупрессивным действием коревого вируса, описанным в литературе. В группах привитых АДС-М + Гриппол[®] плюс, частота сопутствующих заболеваний составила 5%, в группе получивших только Гриппол[®] плюс — 15%.

В группе детей с ВИЧ-инфекцией, частота интеркуррентных заболеваний отличалась от детей с ВИЧ-негативным статусом и была выше более чем 2 раза, что составило 18,9% (7 детей из 37 привитых) против 7,9% (5 детей из 63 привитых). Частота заболеваний после вакцинации живыми вакцинами против кори, паротита, краснухи (67% интеркуррентных заболеваний) достоверно не отличалась в группах с моно- и сочетанной с Гриппол[®] плюс иммунизацией.

Таким образом, сочетанное введение Гриппол[®] плюс с другими вакцинами не влияло на частоту интеркуррентных инфекций, развитие которых в большей степени было связано с фоновым состоянием здоровья детей (высокая частота заболеваемости ОРЗ у ВИЧ-инфицированных детей) и использованием живых вакцин. Полученные данные подтверждают целесообразность профилактики сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей в поствакцинальном периоде.

Оценка иммунологической эффективности вакцинации

Изучение уровня противодифтерийных антител показало, что только 15% детей (6 из 40), вошедших в исследуемую группу (n = 40), к моменту второй ревакцинации против дифтерии были серонегативными (титр антител ≤ 1:20). Четверо из них вошли в группу, получивших моновакцинацию АДС-М, двое — в группу сочетанной иммунизации. 65% детей к моменту ревакцинации сохраняли высокие дифтерийные титры (1:160 и более) и соответственно 20% имели титры 1:40—1:80 (табл. 7).

После вакцинации в обеих группах привитых наблюдали статистически достоверное нарастание титров анти-

Таблица 7. Результаты исследования сывороток крови на противодифтерийные антитела

Группы наблюдения	n	Исходный титр антител $M \pm m$	Титр антител после ревакцинации $M \pm m$	Уровень сероконверсии %	Уровень серопротекции %
Вакцинация АДС-М	20	1:650 $\pm$ 227,5	2100 $\pm$ 216,8	80	100
Вакцинация АДС-М + Гриппол плюс	20	1:1006 $\pm$ 248,9	2560	65	100

Таблица 8. Результаты исследования сывороток крови на паротитные, коревые и краснушные антитела у привитых детей

Группы наблюдения	n	Исходный титр антител, $M \pm m$	Титр антител после RV, $M \pm m$	Уровень сероконверсии, %	Уровень серопротекции, %
Паротит	19	0,16 $\pm$ 0,09	0,84 $\pm$ 0,13	79	89,5
Паротит + Гриппол плюс	20	0,23 $\pm$ 0,08	1,0 $\pm$ 0,15	55	85
Корь	19	0,24 $\pm$ 0,12	2,64 $\pm$ 0,47	79	100
Корь + Гриппол плюс	20	0,4 $\pm$ 0,11	1,38 $\pm$ 0,37*	40	90
Краснуха	13	95,1 $\pm$ 20,04	240,6 $\pm$ 35,7	46	100
Краснуха + Гриппол плюс	15	280,1 $\pm$ 50,4	390,7 $\pm$ 55	27	100

* — $p \leq 0,05$

Таблица 9. Результаты исследования сывороток крови привитых детей на противогриппозные антитела

Группы наблюдения	Штамм	n	Исходный титр антител $M \pm m$	Титр антител через 30 дней $M \pm m$	Кратность нарастания титров антител	Уровень сероконверсии, %	Уровень серопротекции, %
Гриппол плюс	A/H1N1	20	23,9	288,4	9,8	90	95
Гриппол плюс + АДС-М		20	34,8	242,5	7,0	85	85
Гриппол плюс + ККП		20	20,0	171,5	8,6	85	85
Гриппол плюс	A/H3N2	20	12,7	77,3	6,1	75	80
Гриппол плюс + АДС-М		20	9,0	25,5	2,8*	45	40*
Гриппол плюс + ККП		20	7,1	27,3	3,9	50	45*
Гриппол плюс	B	20	31,4	74,6	2,4	45	95
Гриппол плюс + АДС-М		20	29,3	56,6	1,9	30	80
Гриппол плюс + ККП		20	28,3	80,0	2,8	45	95

* — $p < 0,05$

тел к 30-му дню, наиболее выраженное, как и следовало ожидать, у лиц с низким исходным уровнем (1:20—1:80). Уровень сероконверсии составил 80 и 65% соответственно. Результаты лабораторного обследования показали, что сочетанная вакцинация АДС-М + Гриппол® плюс не влияла на уровень сероконверсии противодифтерийных антител. Разница в показателях является статистически не достоверной. Количество детей, имевших после ревакцинации защитные титры ($> 1:20$), составило 100% в обеих группах, при этом 95 и 100% соответственно имели высокие титры антител.

Исследование исходных уровней коревых, паротитных и краснушных антител до вакцинации показало, что 74% детей (29 из 39) к моменту возрастной ревакцина-

ции были серонегативными к паротиту, 66,6% не были защищены от кори (26 из 39) (титр $\leq 0,2$) и 25% (7 из 28) — от краснухи (титр $< 25,0$). Только трое детей к моменту ревакцинации против кори имели титр антител более 1,0; титр к краснухе выше 100 имели 13 детей из 21 ребенка с защитными титрами (62%).

К 30-му дню после ревакцинации в обеих группах привитых (при раздельном и сочетанном с Гриппол® плюс введении) наблюдали статистически достоверное нарастание титров антител. Уровень сероконверсии паротитных антител после раздельного и сочетанного с Гриппол® плюс введения составил 79 и 55%, уровень серопротекции — 89,5 и 85% соответственно ($p > 0,05$). В целом 5 из 39 детей после ревакцинации остались незащищен-

ными (12,8%). На синтез краснушных антител, достоверного влияния сочетанное введение также не оказало. Процент лиц, выработавших защитные титры антител, составил 100% в обеих группах привитых.

При изучении синтеза коревых антител были выявлены различия при сочетанном и раздельном введении с вакциной Гриппол® плюс. Результаты исследования сывороток крови на коревые, паротитные и краснушные антитела представлены в таблице 8. Как видно из таблицы, уровень сероконверсии составил 79% при моновакцинации и 40% при сочетанной вакцинации, защитные титры имели 100 и 90% детей соответственно.

Данные анализа гриппозных антител в парных сыворотках 60 детей (20 детей вакцинированы Гриппол® плюс, 20 — Гриппол® плюс в сочетании с АДС-М и 20 детей Гриппол® плюс в сочетании с КПК) — представлены в таблице 9. До прививки от 40 до 55% детей не имели защитных титров против эпидемических штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и В, а серонегативными по штамму А/Н3N2 оказалось 70—90%.

Иммунизация только вакциной Гриппол® плюс привела к достижению соответствующих международным стандартам уровням сероконверсии (от 45 до 90%) для всех трех вакцинных штаммов и высоким уровням серопротекции (от 80 до 95%). Кратность нарастания титров антител к штаммам А/Н1N1 и А/Н3N2 также была высокой и составила 9,8 и 6,1, соответственно. Однако для штамма В средняя кратность нарастания антител составила 2,4, что, вероятно, связано с тем, что большая часть детей (60%) были серопозитивными до начала вакцинации.

Сочетанное введение с вакцинами АДС-М и КПК практически не повлияло на иммуногенность вакцины Гриппол® плюс по штамму А/Н1N1. Уровни серопротекции и сероконверсии составили по 85%, кратность нарастания антител была несколько ниже и составила по 7,0 и 8,6 для сочетанной вакцинации с АДС-М и КПК соответственно.

По штамму А/Н3N2 выявлено существенное снижение сероконверсии до 45 и 50% ($p > 0,05$) при сочетанной вакцинации с вакцинами АДС-М и КПК, а также достоверное снижение показателя серопротекции до 40 и 45% ($p < 0,05$) соответственно (табл. 9). Кратность нарастания антител составила 2,8 и 3,9 и была в пределах нормы, но в 2,2 и 1,6 раза ниже (в сочетании с АДС-М и КПК соответственно) чем при моновакцинации Гриппол® плюс.

В отношении штамма В сочетанная вакцинация Гриппол® плюс с вакцинами против кори, паротита и краснухи не привела к снижению показателей иммуногенности противогриппозной вакцины. Показатели сероконверсии и серопротекции были на том же уровне, что и при моновакцинации Гриппол® плюс (45 и 95% соответственно). Уровень кратности нарастания антител был равен 2,8. При совместном введении с вакциной АДС-М наблюдалось статистически незначимое ($p > 0,05$) снижение показателей уровня серопротекции, сероконверсии и кратности нарастания титров антител (30 и 80%, 1,9).

Выводы:

■ Вакцина Гриппол® Плюс обладает низкой реактогенностью, высокой безопасностью и может вводиться сочетано с вакцинами Национального календаря профилактических прививок вне зависимости от соматической патологии ребенка. Местные и общие реакции слабой и средней степени возникают в единичных случаях, сочетанное введение вакцин не влияет на их частоту и выраженность.

■ Развитие интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде обусловлено состоянием здоровья привитых и ассоциировано с введением живых вакцин.

■ Сочетанная вакцинация Гриппол® Плюс с вакцинами календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями не влияет на динамику синтеза (серопротекцию, сероконверсию) дифтерийных, паротитных и краснушных антител, но снижает синтез коревых антител; при сочетанном введении вакцины Гриппол® плюс с АДС-М и паротитно-коревой вакциной уровень антител к штамму вируса гриппа А/Н3N2 был ниже, чем при раздельном введении.

Литература:

1. Пинегин Б.В., Иванова А.С., Климова С.В. и др. Влияние тривалентной конъюгированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол на иммунный статус привитых добровольцев // Иммунология. — 2003. — № 3. — С. 8—15.
2. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 // MMWR. — 2010;59(No. RR-8).
3. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова Л.А. и др. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями // Вopr. современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, №3.
4. Gendon Y. Adv. Biotechnol. Process. 1990, 14: 159-201.
5. Коновалов И.В., Шамшева О.В., Ельшина Г.А. Безопасность и иммунологическая эффективность сочетанной иммунизации детей в возрасте 6—7 лет вакцинами Национального календаря профилактических прививок // Детские инфекции. — 2013. — Т. 12, №1. — С. 14—17.

References:

1. Pinegin B.V., Ivanova A.S., Klimova S. V. i dr. Vliyaniye trivalentnoy kon'yugirovannoy polimer-sub'edinichnoy vaksinyi Grippol na immunnyi status privityih dobrovol'tsev [Influence of conjugated polymer-trivalent subunit vaccine Grippol on the immune status of vaccinated volunteers] // Immunologiya [Immunology]. 2003, №3, s. 8—15. (In Russ).
2. CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 // MMWR. — 2010;59(No. RR-8).
3. Sentsova T.B., Balabolkin I.I., Bulgakova L.A. i dr. Ostrye respiratornyye virusnyye infektsii i ih profilaktika u detey s atopicheskimi boleznyami [Acute respiratory viral infections and their prevention in children with atopical diseases] // Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]. 2003, tom 2, №3. (In Russ).
4. Gendon Y. Adv. Biotechnol. Process. 1990, 14: 159—201.
5. Kononov I.V., Shamsheva O.V., Elshina G.A. Bezopasnost i immunologicheskaya effektivnost sochetannoy immunizatsii detey v vozraste 6—7 let vaksiniami Natsionalnogo kalendar'ya profilakticheskikh privivok [Safety and immunological efficacy of co-immunization of children aged 6—7 years, the National Vaccine Immunization Schedule] // Detskie Infektsii [Children infection]. 2013, tom 12, №1. S. 14—17. (In Russ).

Экологический гомеорез в механизме эволюции вирулентности и путей проникновения в организм человека возбудителей природно-очаговых инфекций

А. В. ДУБОВ

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

При природно-очаговых инфекциях (на примере заболеваний комплекса клещевого энцефалита) выявлены особенности формирования экологического гомеореза, т. е. вступление в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и, особенно, межвидовом уровнях. Отмечена эволюция эпидемиологии и клинической картины природно-очаговых инфекций при антропогенном воздействии на природные очаги, участии в циркуляции возбудителей необычных для этих очагов теплокровных животных и иксодовых клещей.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, экологический гомеорез, система макроорганизм — вирус

Ecological Homeorhesis in the Mechanisms of Virulence Evolution and Penetration of Agents of Feral Herd Infetions into Humans

A. V. Dubov

Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russia

We defined the characteristics of formation of ecological homeorhesis in feral herd infections (as exemplified by tick-borne encephalitis). By ecological homeorhesis we understand the process of harmonization between ecological factors and homeostasis systems on population, species and especially interspecies levels. We marked the evolution of epidemiology and clinical features of feral herd infections under anthropogenic influence upon natural hot spots. We also found in the circulation in endotherms and Lyme ticks the participation of such agents, which are unusual for these hot spots.

Keywords: feral herd infections, ecological homeorhesis, microorganism-virus system

Контактная информация: Дубов Александр Владимирович — д.м.н., проф., гл.н.с. НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; 660135, Красноярск, ул. Взлетная, д. 16, кв. 52, т. 8 (391) 255-10-67; (Dubov A. V. — DMC, Professor)

УДК 616.915:578

Ранее нами разработаны фундаментальные основы формирования экологического гомеореза [1–2]. Отмечены особенности эволюции эпидемиологии и клинического течения антропонозов (на примере кори) при воздействии на систему человек — вирус в чреде поколений экстремально высоких или низких температур воздуха и элиминации вируса на обширных территориях [3].

В настоящей работе мы опирались на фундаментальные исследования, свидетельствующие о трансформации путей проникновения возбудителей инфекционных заболеваний не через тропный орган, кровь или перинатально с изменением тропизма инфекта, что приводит к утяжелению клиники с неуклонно прогрессирующим течением и является основой современной инфектологии, направленной на разработку учения о воротах возбудителя инфекции, его тропности, возникновении тропного субстрата в висцеральных органах [4–5]. При разработке стратегии и тактики борьбы с природно-очаговыми заболеваниями с учетом, что человек является тупиком в циркуляции возбудителей этих инфекций проанализировано два этапа формирования экологического гомеореза в биоценозе на примере возбудителей комплекса клещевого энцефалита (КЭ): 1) естественная циркуляция вирусов в природных очагах; 2) влияние хозяйственной деятельности человека на эволюцию экологического гомеореза в биоценозе.

В природных очагах возбудителей комплекса КЭ вирус циркулирует по схеме: клещ — дикие теплокровные животные — клещ. Основными хранителями и переносчиками вируса КЭ к Западу от р. Волга, являются клещи *Ixodes ricinus*, а к Востоку — *Ixodes persulcatus*. Эволюция вирусов

комплекса КЭ осуществлялась при обитании в биоценозе других видов клещей: шотландского энцефаломиелита — *Rhipicephalus appendiculatus*; омской геморрогической лихорадки *Dermacentor pictus*, *Dermacentor marginatus*; киасанурской лесной болезни клещи рода *Haemaphysalis*; Лангат *Ixodes granulatus*, *Haemaphysalis parviana*. Под влиянием хозяйственной деятельности человека в циркуляцию вирусов комплекса КЭ помимо диких включаются домашние животные: коровы, овцы, козы, собаки и др.

Вирус КЭ в 0,5–20% случаев вызывает у человека очаговые поражения головного и спинного мозга, преимущественно после присоса инфицированного иксодового клеща [7]. Циркуляция вируса в естественных условиях осуществляется за счет попеременного размножения его в клещах и млекопитающих, при этом он может длительное время циркулировать только в клещах за счет трансвариальной и трансфазной передачи. Показано, что в результате пассажей на клещах существенно снижается вирулентность вируса вводимого экстраневрально экспериментальным животным [8]. При пассажах штаммов вируса КЭ, адаптированного к клещам, через головной мозг мышей, наблюдалась реверсия вирулентных свойств [9, 10], которая, скорее всего, происходила в результате селекции из смешанной популяции штамма, состоящего из множества более или менее вирулентных вирусов, возможно разных генотипов при искусственном введении в головной мозг мышей [11–13]. Однако, такой реверсии не выявлено при частных многократных пассажах при экстраневральном введении мышам штаммов вируса, выделенных на культуре клеток из иксодовых клещей. В качестве вирусосодержа-

щего материала использовали суспензии лимфатических узлов мышей, получаемых через 24–48 часов после заражения животных. В этом случае мы пытались исключить в пассажах вирионы, способные пройти через гематоэнцефалический барьер и репродуцироваться в тканях ЦНС. Более того, многократные частные пассажи вирулентных штаммов приводили к селекции вариантов, обладающих пониженной периферической нейровирулентностью.

Установлено, что популяции многих видов и сообществ мелких и крупных млекопитающих, обеспечивающих циркуляцию вирусов комплекса КЭ, в том числе и омской геморрагической лихорадки (ОГЛ), включая водяную крысу, при естественных способах заражения при присасывании вирусосодержащих иксодовых клещей и интродукции вируса в кровь, как правило, не болеют указанными инфекциями. Это объясняется формированием экологического гомеореза с предшествующим в чреде поколений естественным отбором. Развивающаяся достаточно высокая вирусемия у животных поддерживает циркуляцию возбудителя в эпизоотической цепи.

Однако, в связи с прерыванием последней в организме человека, переносящего тяжелый, порой смертельный КЭ, циркуляция вируса, как правило, прекращается и он гибнет.

ОГЛ была описана в 1943 году, а вирус ОГЛ выделен в 1947 году [14–15]. До конца 50-х годов XX века единственно возможным путем проникновения вируса ОГЛ считался трансмиссивный через присос клещей *D. pictus* и *D. marginatus*. Однако, в 1928 году в Сибирь была завезена ондатра из Канады, где не установлена циркуляция вирусов КЭ и ОГЛ [16], которая включилась в биоценоз Сибири как новый экологический компонент. Животное оказывалось эволюционно не подготовленным к встрече с возбудителем ОГЛ. Эпизоотии ондатры в 50-е годы XX столетия привели к гибели 92–95% их популяции. Из органов и тканей, в том числе из головного и спинного мозга, выделялся вирулентный вирус. В 60-е годы наблюдалась гибель уже около 50% популяции, а в 70-е годы XX столетия в период эпизоотии, подтвержденной нами вирусологически, зарегистрирована гибель всего 4–6% популяции ондатры. У незаболевших ондатр вирус удалось выделить из крови и внутренних органов (преимущественно из лимфоузлов и носоглотки). Из головного мозга этих животных вирус или не выделялся или были обнаружены очень низкие концентрации его. У 87% здоровых ондатр выявлялись специфические антитела. При экстракневрально (подкожно, внутрибрюшинно, перорально и интраназально) заражении ондатр, не содержащих антител против вируса ОГЛ и КЭ, штаммами вируса ОГЛ, выделенными в 50-е годы, у животных развивался тяжелый панэнцефалит. Ондатры заболевали и гибли на 1–3 дня позже, чем при внутримозговым заражением. При подобном заражении ондатр штаммами вируса ОГЛ, выделенными от здоровых ондатр в 70-е годы, заболеваний и гибели животных, как правило, не наблюдалось.

В 1940–1946 гг. при первоначальных зарегистрированных массовых вспышках заболеваний ОГЛ доминировала трансмиссивная передача вирусов населению клещами. Однако, после 1950 г. этот путь передачи возбудителей наблюдался реже, а к середине 50-х годов уступил

место заражению людей при контакте с ондатрами. В 1961–1962 гг. в лесостепных районах Новосибирской области были зарегистрированы зимние вспышки этого заболевания у 54 охотников за ондатрами и членов их семей, обрабатывающих зараженные вирусом тушки ондатр. Заражение людей происходило, очевидно, аэрогенным путем. В 1964–1965 гг. аналогичные заболевания были выявлены в зимний период среди охотников и членов их семей в Бердюжском районе Тюменской области, а в 1975–1978 гг. на Воробьевских озерах на границе Ишимского района Тюменской области с Казахстаном. Болеют в основном люди в возрасте от 5 до 70 лет. Инкубационный период от 3 до 10 дней. Клиническая картина представляется в виде вирусной лихорадки средней тяжести, признаки поражения ЦНС очень редки. Геморрагические проявления обычно представлены капиллярными подкожными кровотечениями, развивающимися на 7–12 день заболевания. Инфекция протекает весьма доброкачественно и с низким уровнем летальности.

Установлена высокая связь вируса ОГЛ с возбудителем КЭ. Уровень гомологии нуклеотидной последовательности гена белка Е вируса ОГЛ с восточным, западным и западносибирско-зауральским субтипами вируса КЭ составляют 80–82% [17]. Основные субтипы вируса КЭ отличаются между собой несколько меньше, и этот уровень отличий составляет 1700–2100 лет дивергенции. Однако, роль нового хозяина вируса ОГЛ (ондатры) заключается в активизации природных очагов этой инфекции и/или в ускоренной эволюции вируса ОГЛ в новом хозяине на юге Западной Сибири [18]. В результате чего эволюционировал экологический гомеорез на межвидовом уровне в системе ондатра — вирус ОГЛ с трансформацией пути проникновения в организм человека и кардинальным метаморфозом тропизма возбудителя.

За 76-летний период изучения КЭ произошли незначительные изменения его клиники в сторону более легкого течения. Вряд ли это можно объяснить наличием только субъективных моментов в связи с улучшением диагностики заболевания. В некоторых районах Дальнего Востока до настоящего времени остается высокая летальность от КЭ, существенно преобладают тяжелые паралитические формы инфекции [19–21]. Тяжелое течение КЭ с высокой летальностью регистрируется преимущественно в таёжных малоосвоенных человеком ландшафтах Восточной, Западной Сибири и Урала. Так, в таёжной зоне Красноярского и Пермского краёв, Иркутской, Кемеровской, Томской, Новосибирской, Тюменской и Свердловской областей паралитические формы КЭ превышают 10–15% в группе заболевших. В Ханты-Мансийском автономном округе летальность от КЭ в отдельные годы достигает 40%. Однако, в лесостепной зоне России заболевание КЭ протекает более легко с преобладанием непаралитических, довольно часто субклинических форм (например, в Октябрьском районе Пермской области) или же контакт людей с вирусоформными клещами заканчивается естественной иммунизацией без клинических проявлений инфекции. Так, в лесостепном Исетском районе Тюменской области в течение многих лет не было зарегистрировано ни одного больного КЭ. Вирусофорность клещей *I. persulcatus* составляла 17,6–30%. Иммунная прослойка местного населения к возбудителю КЭ выявлялась в 80–95%. Из крови здоровых людей, снявших с себя за 3–10 дней напивавшихся кровью клещей, в 3,6% при пассажах в культурах ткани фибробластов куриного эмбриона выделен вирус КЭ. Все изолированные штаммы обладали низкой вирулентностью для белых мышей при подкожном введении ви-

руса. При длительном наблюдении (4—13 лет) за детьми и взрослыми людьми в Исетском районе Тюменской области, подвергшихся нападению клещей и содержащих в сыворотке крови специфические антитела, ни в одном случае не было установлено развитие хронического КЭ.

Различие по тяжести и исходам клинического проявления КЭ в разных ландшафтных зонах (таёжная, лесостепная) можно объяснить изменениями компонентов биосистемы макроорганизма — вируса КЭ. По мере интенсификации хозяйственной деятельности человека таёжные ландшафты трансформируются в лесные, лесостепные и степные. Изменяется спектр клещей-переносчиков вируса КЭ. В биоценозы, помимо таёжных клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus*, внедряются лесостепные и степные клещи *D. marginatus*, *D. pictus*, *H. concolor* др., изменяется спектр прокормителей клещей. Постепенно из циркуляции вируса вытесняются дикие и включаются домашние животные: коровы, козы, собаки и др.

В естественных условиях при взаимодействии популяций макроорганизма (иксодовые клещи и их прокормители) и микроорганизма (вирусы комплекса КЭ) определенное преимущество в процессе адаптации, отбора и формирования экологического гомеореза, имеет микроорганизм, так как его воспроизводство в единицу времени существенно опережает воспроизводство макроорганизма. На примере вирусов гриппа показано, что эволюция структур РНК происходит в миллионы раз быстрее, чем ДНК. За 10 лет эволюция вирусов гриппа продвигается такой же, если не больший путь, чем за 10 млн. лет эволюция человека [22]. Следовательно, в системе макроорганизма — микроорганизма при взаимодействии компонентов системы происходит микроэволюция макроорганизма и макроэволюция микроорганизма.

Вирусы комплекса КЭ тесно связаны с различными видами иксодовых клещей, обитающих в ареале их циркуляции. Наиболее вероятно, что природные очаги предков вирусов комплекса КЭ формировались ещё до миоценового периода, когда уже существовали ландшафты, свойственные этим очагам, а основные хозяева возбудителей занимали те же экологические ниши, что и их современные потомки. Сложившиеся первичные биоценозы, вероятно, существовали ещё до разобщения материков, т. е. к началу палеоцена. В первый период мезозоя началось расселение семейства Ixodidae из первоначального центра его обитания в области евро-канадского щита. После разобщения материков произошло разделение как семейства Ixodidae, так и первоначальных его прокормителей (пресмыкающихся, насекомых, грызунов). Лишь позднее осуществилась самостоятельная эволюция биоценозов. Их расчленение могло способствовать формированию генетических вариантов вируса КЭ [8, 22—24]. В связи с длительным разделением до палеоцена водных бассейнов Европы и Сибири создались условия для изолированного развития западного и восточного вариантов вируса КЭ. Интенсивное освоение человеком таёжных территорий, постепенное вытеснение из циркуляции возбудителя диких животных с интродукцией домашних привело к трансформации природных очагов КЭ с постепенным формированием переходных и антропоургических. Причем наиболее обжитыми явились западные территории европейского, затем и азиатского материков. Полигостальный характер очагов вирусов КЭ обеспечивается всеми видами теплокровных животных и иксодовых клещей, обитающих на территории этих очагов. При этом наблюдается тенденция к развитию бессимптомных инфекций у большинства животных, составляющих экосистемы и участвующих в цирку-

ляции вирусов комплекса КЭ, что приводит к эволюции экологического гомеореза на основе адаптации и естественного отбора в системе макроорганизм — вирус. В дополнение к восточному, западно-сибирско-зауральскому и западному вариантам КЭ описан двухволновый вирусный менингоэнцефалит в западных районах России, Белоруссии, на отдельных территориях Словакии, Норвегии, Финляндии, Швеции [3]. Многие случаи заболевания возникли в лесостепных районах России без всякой связи с присосами иксодовых клещей, носили характер семейных алиментарных вспышек и были вызваны употреблением в пищу сырого молока коз, заразившихся КЭ на пастбище в результате контакта с клещами. Интервалы между заболеваниями людей колебались от 1 до 5 дней, что указывало на общий источник заражения, приводящий нередко почти к одномоментному заболеванию 20 и более лиц, употреблявших молоко одной и той же инфицированной козы. Семейно-групповые заболевания отмечаются у людей, употребляющих молоко коз, в любом возрасте, в том числе и у детей раннего и дошкольного возраста. К сожалению, экспериментальное изучение вируса стало возможным только 75 лет тому назад после установления этиологии КЭ. В опытах на обезьянах *Macacus rhesus*, зараженных в головной мозг, были установлены существенные различия клинического течения экспериментального КЭ в зависимости от изоляции вируса в различных типах очагов: таёжный или лесостепной [25]. Штаммы вирусов, выделенные из крови больных людей и иксодовых клещей из таёжных районов Дальнего Востока, Западной Сибири и Урала вызывали у обезьян почти в 100% глубокие парезы и параличи со смертельным исходом на 4—12 день после начала заболевания. В отличие от восточного клинического варианта нами впервые дифференцирован западно-сибирско-зауральский вариант, который позже генетиками определен как сибирский генотип [26]. Штаммы вируса были изолированы в лесостепной зоне Западной Сибири (Кемеровская, Новосибирская, Тюменская области) или Зауралья (Свердловская область). При внутримозговом заражении обезьян западно-сибирско-зауральскими штаммами вируса КЭ у животных преобладали мозжечковые нарушения. Погибали от 16,7 до 44,0% заражённых обезьян. При заражении обезьян восточными штаммами наиболее интенсивные морфологические изменения и количество вируса выявлены в коре головного мозга, а при заражении западно-сибирско-зауральскими штаммами — в коре мозжечка.

Состояние научно-технического оснащения лабораторных исследований позволило в конце XX и начале XXI века впервые провести изучение структуры организации генома вируса КЭ, который включает 10 487 нуклеотидов. Показано, что гены белков вируса КЭ располагаются в следующем порядке: С-пре М(М) — Е — NS1 — NS2A — NS2B — NS3 — NS4B — NS5 [27—28].

С помощью набора моноклональных антител к белку Е вируса КЭ в иммуноферментном анализе в результате иммунопреципитации вирусных белков показано, что адаптация вируса КЭ к клещам и млекопитающим приводит к существенному изменению антигенной структуры белка Е, затрагивающему различные антигенные домены, в том числе нейтрализующий эпитоп, который вероятно принимает участие в начальных периодах взаимодействия вирионов с клеточной мембраной [29—30]. Выявленные изменения антигенной структуры вируса представляют этап формирования экологического гомеореза, в основе которого лежат гено- и фенотипические модификации в системе макроорганизм — вирус.

Таким образом, анализ клинических наблюдений в различных регионах Евро-азиатского материка и результаты экспериментальных исследований на обезьянах *Macacus rhesus* штаммов вируса КЭ, выделенных в Европе, Урале, Сибири и Дальнем Востоке впервые позволил дифференцировать в рамках единой нозологической единицы дальневосточный, западный и западно-сибирско-зауральский КЭ. Клинические особенности КЭ в различных регионах и ландшафтно-географических зонах при различной степени влияния на функционирование очагов КЭ хозяйственной деятельности человека в значительной мере координируют с данными молекулярной эпидемиологии [31]. Однако, пока остается не выясненным в какой степени генотипический гетерогенный вирусный популяций однороден с различными по вирулентности вирионами в изолированных штаммах вируса КЭ. Нельзя исключить адаптацию и естественный отбор различных популяций при циркуляции вируса в системе клещ — теплокровные животные, а так же смешивание популяций, образование субгенотипов при фено и генотипических модификациях. При совместной циркуляции на одной территории популяций нескольких субтипов вируса КЭ и сходных с ним заболеваний (например ОГЛ) не исключена возможность рекомбинаций между вирионами различных субтипов [13, 31–32].

Выводы

1. Патогенность и её степень вирулентность возбудителей природноочаговых инфекций эволюционируют вне организма человека, который является тупиком в циркуляции вируса.
2. Существенное значение имеет влияние хозяйственной деятельности человека на эволюцию природных очагов инфекций при внедрении новых прокормителей клещей (домашние животные) или интродукции диких животных (например, ондатры) из других биоценозов.
3. Выявлена трансформация путей проникновения вирусов в организм человека с превращением инфекции из кровяной в алиментарную или воздушно-капельную с изменением тропизма органов и тканей макроорганизма и патогенности микроорганизма, что обусловлено широким нейро- и висцеротропизмом возбудителей комплекса клещевого энцефалита.

Литература:

1. Dubov A.V. Ecological homeorhesis as the stage of microevolution // *European Journal of natural history*. — 2007. — N 2. — P. 142–145.
2. Дубов А.В. Экологический гомеорез как основа эволюции // *Фундаментальные исследования*. — 2005. — № 10. — С. 77–78.
3. Дубов А.В. Экологический гомеорез в механизме формирования вирулентности возбудителей антропонозов // *Детские инфекции*. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 31–34.
4. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 4–8.
5. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционных заболеваний // *Детские инфекции*. — 2013. — Т. 12. — № 4. — С. 4–7.
6. Жданов В.М. Основы биологии абровирусов / В.М. Жданов, Ф.И. Ершов. — М., 1973. — 262 с.
7. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации // *Вопр. вирусол.* — 2005. — № 3. — С. 26–32.
8. Смородинцев А.А. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика / А.А. Смородинцев, А.В. Дубов. — Л., 1986. — 231 с.
9. Изменение зависимости от хозяина характеристик вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и перадаптации к белым мышам / Т.И. Дживанян и др. // *Вопр. вирусол.* — 1988. — № 5. — С. 589–595.
10. Rewocted virulence of attenuated tick-borne encephalitis virus mutant is not accompanied with the changes in deduced viral envelope protein amino acid sequence / M. Kulusova et al. // *Acta virol.* — 1994. — V. 38. — P. 140–144.
11. Козлов Л.Б. Электрофаретическое фракционирование вирусных популяций: Автореф. дис. ... к. м. н. — Томск, 1989. — 24 с.
12. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. — Владивосток, 1997. — 189 с.
13. Политиповые штаммы в генофонде вирусов клещевого энцефалита / В.В. Погодина и др. // *Вопр. вирусол.* — 2012. — № 3. — С. 30–36.
14. Чумаков М.П. Материалы Института неврологии по изучению омской геморрагической лихорадки // *Вестн. АМН СССР*. — 1948. — № 2. — С. 19–26.
15. Вирусные геморрагические лихорадки / Под ред. М.П. Чумакова / Труды ин-та полимиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. — М., 1971. — Т. 19.
16. Бусыгин Ф.Ф. Омская геморрагическая лихорадка (современное состояние проблемы) // *Вопр. вирусол.* — 2000. — Т. 45. — № 3. — С. 4–9.
17. Analysis of the complete genome of the tick-borne flavivirus Omsk hemorrhagic fever virus / D. Zin et al. // *Virology*. — 2003. — P. 81–89.
18. Локтев В.Б. Вирус клещевого энцефалита Генетические особенности и его изменчивость в современном мире // *Бюл. СО РАМН*. — 2007. — № 4. — С. 14–21.
19. Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. — Л., Медицина, 1980. — 256 с.
20. Клещевой энцефалит в Приморском крае / С.Е. Гуляева и др. — Владивосток, 2004. — 164 с.
21. Воронкова Г.М. Состояние проблемы клещевых инфекций в Хабаровском крае / Г. М. Воронкова, Т. А. Захарычева // *Бюл. СО РАМН*. — 2007. — № 4. — С. 82–88.
22. Жданов В.М. Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 374 с.
23. Балашов Ю.С. Кровососущие клещи переносчики болезней человека и животных. — Л.: Наука, 1967. — 317 с.
24. Вотяков В.И. Западный клещевой энцефалит / В.И. Вотяков, И.И. Протас, В.М. Жданов. — Минск: Белорусь, 1978. — 256 с.
25. Дубов А.В. Патогенетические механизмы иммунопрофилактики клещевого энцефалита в опытах на обезьянах *Macacus rhesus*, зараженных западно-сибирско-зауральским и восточным вариантами вируса // *Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке*. — Томск, 2006. — С. 45–46.
26. Применение молекулярно-генетических методик для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита / Л.С. Карань и др. // *Бюл. СО РАМН*. — 2007. — № 4. — С. 34–40.
27. Плетнев А.Г. Структура, организация и детекция генома вируса клещевого энцефалита: Автореф. дис. ... д.х.н. — М., 1990. — 20 с.
28. Ygenome sequence of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses / Ch. Mandl et al. // *Virology*. — 1980. — V. 173. — N 1. — P. 291–301.
29. Изучение антигенной структуры поверхностного гликопротеина Е вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и млекопитающим / Л.Ю. Романова и др. // *Вопр. вирусол.* — 2006. — № 6. — С. 31–34.
30. Изменение зависимости от хозяина характеристик вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и перадаптации к белым мышам / Т.И. Дживанян и др. // *Вопр. вирусол.* — 1988. — № 5. — С. 589–595.
31. Злобин В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации // *Бюл. Сиб. мед.* — 2006. — Т. 5. — Приложение 1. — С. 24–27.
32. Политиповые штаммы в генофонде вируса клещевого энцефалита / В.В. Погодина и др. // *Вопр. вирусол.* — 2012. — № 3. — С. 30–36.

Обезвоживание у детей при острых диареях

С. В. ХАЛИУЛЛИНА¹, В. А. АНОХИН¹, Ю. Р. УРМАНЧЕЕВА²

Казанский государственный медицинский университет¹,

Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А. Ф. Агафонова²

В статье рассмотрены основные вопросы регуляции водно-электролитного обмена у детей, возможные варианты его нарушения при острых диарейных заболеваниях. Описаны клинические особенности обезвоживания в зависимости от степени выраженности и качественной составляющей потерь. Приведены рекомендации по лабораторной диагностике и лечению.

Ключевые слова: обезвоживание, диарея, дети, регидратационная терапия

Dehydration in Children with Acute Diarrhea

S. V. Khaliullina¹, V. A. Anokhin¹, J. R. Urmanceeva²

Kazan State Medicine University¹, Agafonov's Republican Clinical Hospital for Infectious Disease²

The article is focused on the main issues of the regulation of water-electrolyte metabolism in children, possible variants of its disorder in acute diarrhoeal diseases. The clinical features of dehydration depending on the severity and qualitative component of losses are described, recommendations on laboratory diagnosis and treatment are provided.

Keywords: dehydration, diarrhea, children, rehydration therapy

Контактная информация: Халиуллина Светлана Викторовна — к.м.н., докторант кафедры детских инфекций КГМУ; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; т.+7(917) 860-92-46; (Khaliullina Svetlana — PhD, doctoral student chair of childhood infections KSMU. Address: Kazan State Medical University, 49 Butlerova St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan, Russian Federation); e-mail: svekhal@mail.ru

УДК 616.34-008.11-03

Развитие обезвоживания, как сопутствующего синдрома «утяжеляющего» течение основного заболевания у детей, особенно раннего возраста — проблема достаточно распространенная. Причины, приводящие к дефициту жидкости в организме ребенка разнообразны. К ним можно отнести и нарушения поступления жидкости в организм, обусловленные сильной болью при глотании (ОРВИ, афтозные стоматиты); и различные варианты сужения пищевода (пилоростеноз, пилороспазм) с частым развитием синдрома рвоты и срыгивания; и кишечную непроходимость с секвестрацией жидкости в «третьем пространстве»; и лихорадочные состояния с большими потерями на перспирацию; и патологию эндокринной системы (врожденная дисфункция коры надпочечников, диабетический кетоацидоз, несахарный диабет, тиреотоксикоз); и муковисцидоз (чрезмерные потери натрия и хлора с потом); и введение в рацион концентрированных искусственных смесей и пр. [1, 2]. Знание основных патогенетических механизмов, приводящих к развитию обезвоживания, позволит быстро и эффективно корректировать это патологическое состояние.

Ежедневно с пищей здоровый ребенок употребляет от 110 до 140 мл/кг воды в зависимости от возраста, пищевого поведения, особенностей окружающей среды и т. д. Дополнительно к этому в просвет кишечника поступает достаточно большой объем эндогенной жидкости, входящей в состав пищеварительных секретов: слюны, желчи, желудочного, панкреатического и кишечного соков — в среднем 70—75 мл/кг. Из общего количества поступившей жидкости лишь около 1—2% выделяется в составе кала, остальная вода всасывается в кишечнике. Большая ее часть (около 90%) — в тонком кишечнике. Из оставшегося объема в толстой кишке всасывается еще около 90% и лишь 20—50 мл теряются с калом [1, 3].

Общий объем воды в организме человека составляет в среднем 60—80% от общей массы тела и зависит от возраста, пола, физиологических особенностей и т. д. [3—5]. Максимальный объем общей воды — у новорожденного. С возрастом он снижается до 60%, а у пожилых лиц доходит до 40—50%. Жировая ткань содержит мало воды, поэтому у

людей с ожирением этот показатель ниже, чем в общей популяции.

Водно-электролитный баланс человека достаточно стабилен. Он регулируется несколькими механизмами, что позволяет организму быстро и эффективно реагировать на изменения, приводящие к дисбалансу воды и основных электролитов (Na^+ , K^+ и Cl^-). В норме контроль этих показателей осуществляется посредством двух основных составляющих: чувством жажды (при дефиците воды) и усилением секреции вазопрессина или антидиуретического гормона (при нарастающей гипернатриемии). Кроме того, на регуляцию водно-электролитного обмена оказывают влияние ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатическая нервная системы (способствуют задержке натрия) и натрийуретические пептиды (способствуют экскреции натрия) [1, 3, 5—7].

Общая вода в организме человека распределена между двумя основными секторами: внеклеточным (30—40%) и внутриклеточным [1, 3—5]. Основными ионами внеклеточной жидкости являются натрий, кальций, хлор, бикарбонаты. Внутриклеточная жидкость содержит большее количество ионов калия, фосфатов и магния. Клеточные мембраны поддерживают это соотношение на одном уровне, поскольку, будучи свободно проницаемы для воды, они препятствуют трансмембранному движению электролитов. Именно таким образом поддерживается постоянным не только состав, но и объем жидкостей в организме человека.

Нарушения водно-электролитного обмена могут быть связаны с внешними и внутренними причинами потери жидкости [1, 3—5, 11]. Внутреннее перемещение жидкости возможно при ее накоплении в брюшной, плевральной полостях, при развитии отеков, внутреннем кровотечении и т. д. Это т. н. внутренняя секвестрация в «третье пространство». Необходимо помнить, что при подобном варианте перераспределения жидкости, и соответственно развитию водно-электролитных нарушений, сохраняется масса тела.

У детей к основным причинам нарушения водно-солевого обмена можно отнести внешние потери жидкости. Они чаще всего связаны с диареей, рвотой, высокой лихорадкой и пр. [4, 14, 16, 18—21]. Т. е. обезвоживание развивается в

ситуации, когда скорость потери внеклеточной жидкости превышает скорость ее восполнения.

Риск развития гиповолемии, т. е. уменьшения объема внутрисосудистой жидкости у детей выше, чем у взрослых. Это связано с их анатомо-физиологическими особенностями (большей площадью поверхности тела), частыми диарейными заболеваниями и состояниями, связанными со рвотой (ацетонемическим синдромом, пилоростенозом и т. д.). Кроме того, маленькие дети не всегда в состоянии получить самостоятельный доступ к воде, они плохо дифференцируют чувство жажды [1, 2, 4, 5, 8, 14, 16, 18–21].

Как было сказано выше, причины развития обезвоживания у детей достаточно разнообразны. Но основной этиологической причиной развития обезвоживания у детей, особенно раннего возраста, безусловно, являются острые кишечные инфекции. Около 8000 детей в мире по-прежнему каждый день умирают от диареи с обезвоживанием [8–13].

На сегодняшний день выделяют четыре основных патогенетических механизма диареи: кишечная секреция, кишечная экссудация, повышение осмотического давления в просвете кишечника и нарушение транзита кишечного содержимого [14]. Очевидно, что только секреторная составляющая диареи формирует выраженное обезвоживание [15]. Нарушение водно-электролитного баланса при секреторных диареях развивается вследствие активной секреции натрия и воды в просвет кишки. Основными активаторами этого процесса являются: бактериальные токсины (холерный токсин, холероподобные токсины энтеротоксигенных эшерихий и пр.) и вирусы (рота-, норо-). Ведущей этиологической причиной развития ОКИ, протекающих с клиникой обезвоживания у детей в нашей стране, являются ротавирусы [16].

Существуют специфические клинические характеристики ОКИ, протекающих с обезвоживанием. Эксикоз достоверно чаще выявляют при тяжелых формах острых диарей. На частоту развития и выраженность обезвоживания оказывает влияние уровень поражения ЖКТ: эксикоз чаще регистрируют при поражении верхних отделов ЖКТ (гастриты, гастроэнтериты, гастроэнтероколиты). Ведущим симптомом острых диарей, протекающих с обезвоживанием, является рвота. Ее выраженность коррелирует со степенью эксикоза ($r = 0,13$, $p < 0,001$). Наличие этого синдрома увеличивает риск развития обезвоживания примерно в 3,5 раза (показатель относительного риска RR 3,4 ДИ 3–4,7), а сочетание рвоты, обильного жидкого стула, повышенного газообразования и болей в параумбиликальной области (классический симптомокомплекс ротавирусной инфекции) — более чем в 8 раз (RR 7,9 ДИ 4,9–12,8) [16].

При обследовании ребенка с обезвоживанием педиатр, в первую очередь, должен решить две основные задачи: оценить его выраженность и качественные характеристики потерь.

«Золотым стандартом» градации обезвоживания у детей считают потерю массы тела. Остро развившийся дефицит массы тела отражает потерю жидкости, а не мышечной массы [5]. Известно, что клинические признаки эксикоза появляются при дефиците массы более 4% [17]. На практике нередко ситуации, когда родители затрудняются назвать точные цифры массы тела ребенка до начала ОКИ. В таких случаях степень обезвоживания оценивают по совокупности нескольких симптомов: снижению тургора кожи, отсутствию слез, сухости слизистых и кожи, западению окологлазной клетчатки, большого родничка (у детей первого года жизни), снижению диуреза, нарушению ментального статуса, вре-

мени капиллярной реперфузии (в норме оно должно быть не более 2 секунд), наличию признаков сосудистой недостаточности (тахикардии, тахипноэ) и пр. [5, 18–21]. Существуют различные шкалы оценки выраженности обезвоживания: *Gorelick score*, *modified Gorelick score*, *Goldman* и пр. [19, 21]. Они основаны на оценке совокупности клинических симптомов, характеризующих дефицит жидкости в организме (наличие слез, жажды, оценка общего состояния, характер мочеотделения и т. д.). Соответственно, чем больше такого рода симптомов — тем выше степень обезвоживания.

Опросы показали, что врачи склонны переоценивать сам факт развития и выраженность обезвоживания у детей, обращаясь за амбулаторной помощью [22, 23]. Кроме того, необходимо помнить о некоторых различиях в классификации обезвоживания, предложенной экспертами ВОЗ и AAP (*American Academy of Pediatrics*), которая используется также и в России [24–27]. Согласно рекомендации ВОЗ, в зависимости от потери массы тела, различают: отсутствие признаков обезвоживания (потеря до 5% массы тела); некоторую степень обезвоживания (до 10%) и обезвоживание в тяжелой форме (свыше 10%). В России потеря массы тела до 5% соответствует легкой степени эксикоза; 5–9% — средней степени; 10% и более — тяжелой степени [28].

Вторая задача, стоящая перед педиатром, при осмотре ребенка с обезвоживанием — определить тип эксикоза. Нарушение водно-электролитного баланса у детей может носить характер гипонатриемии, что соответствует гипотоническому типу обезвоживания, гипернатриемии (гипертоническое обезвоживание). При равномерной потере воды и электролитов развивается изотонический тип эксикоза.

Гипонатриемия регистрируется при снижении уровня натрия в сыворотке крови ниже 135–130 ммоль/л [29, 30]. Чаще всего состояние гипонатриемии у детей бывает обусловлено выбросом большого количества АДГ с задержкой в организме воды, что в свою очередь может быть связано с желудочно-кишечными потерями, лихорадочными состояниями, травмами головы, инфекциями центральной нервной системы, заболеваниями дыхательных путей (пневмонии, РС-бронхиолиты), чрезмерным внутривенным и пероральным введением гипотонических жидкостей [29–34]. Критическое, острое (в течение менее 24 часов) снижение уровня натрия в крови может привести к перераспределению общей воды организма между секторами, т. е. к внутриклеточному отеку (по осмотическому градиенту), отеку мозга и смерти. Чем быстрее и интенсивнее нарастает степень гипонатриемии, тем меньше остается времени для активации регуляторных механизмов и минимизации значимых изменений водно-электролитного баланса [29].

Скорость коррекции гипонатриемии у детей, по мнению экспертов, не должна превышать 8 мг-экв/л за сутки (уровень доказательности 1А) [29]. Чрезмерно быстрое введение гипертонических растворов может спровоцировать развитие синдрома осмотической демиелинизации (диффузная демиелинизация в головном мозге) с глубоким необратимым неврологическим дефицитом.

Гипернатриемия (лабораторным маркером служит уровень натрия в сыворотке крови выше 150 ммоль/л) в педиатрической практике встречается достаточно редко [16, 30, 35]. Причинами развития гипернатриемии у детей чаще всего служат потери воды с жидким водянистым стулом, рвотой, потом, низкоконцентрированной мочой при отсутствии возможности их восполнения: адипсия, либо нарушение меха-

низма жажды; отказ ребенка от питья; неадекватный уход и т. д. Ятрогенными причинами развития гипернатриемии у детей могут быть введения большого количества натрия бикарбоната (при коррекции ацидоза), гипертонического раствора [35]. В патогенезе гипертонического обезвоживания также лежит перераспределение общей воды организма между секторами. Но в данном случае — внутриклеточная жидкость выходит в сосудистое русло. Клинически гипернатриемия проявляется беспокойством, раздражительностью, слабостью, судорожной готовностью/судорогами, повышением температуры, у детей первого года жизни — пронзительным криком, учащением дыхания [35–38]. В тяжелых случаях быстрый рост натрия приводит к острой дегидратации головного мозга, разрывам сосудов с развитием церебральных и субарахноидальных кровоизлияний, демиелинизации и необратимого неврологического повреждения [35]. При медленном росте (более 24 ч) уровня натрия в крови столь катастрофических последствий практически не бывает. Необходимо помнить, что быстрое введение гипотонических растворов может стать причиной развития отека мозга. Поэтому эксперты рекомендуют корректировать состояние гипернатриемии со скоростью, не превышающей падение уровня натрия в сыворотке крови более чем на 0,5 мг-экв/л в час (10–12 мг-экв/л в сутки) [39,40].

Изотонический тип обезвоживания — наиболее частый вариант эксикоза у детей. При ОКИ он регистрируется в среднем у 93% пациентов с обезвоживанием [16]. Развитие такого типа дегидратации чаще всего связано с потерями изотонического содержимого ЖКТ при диарее и повторной рвоте.

Диагностика обезвоживания при ОКИ у детей, как правило, не вызывает особых затруднений. При сборе анамнеза у подобных пациентов следует обращать внимание на следующие факторы риска: ранний возраст ребенка (первые 6 месяцев жизни), недоношенность; признаки гипотрофии; наличие повторной рвоты в течение суток; частый жидкий обильный стул более 5 раз в сутки; имеющиеся указания на резкое ухудшение состояния ребенка (угнетение сознания, побледнение и похолодание кожи, значимое уменьшение мочеотделения и т. д.).

Лабораторные показатели в целом будут соответствовать варианту нарушения водно-электролитного обмена. Их значимость увеличивается в соответствии с ростом степени эксикоза, поскольку возникает необходимость в специфической коррекции электролитных нарушений. Существенную помощь в выявлении обезвоживания у детей могут оказать дополнительные исследования: определение осмолярности/осмоляльности плазмы крови, концентрации бикарбонатов в плазме или сыворотке, гематокрита; определение осмолярности и удельного веса мочи [4, 18]. К сожалению, все эти лабораторные тесты имеют низкую прогностическую ценность отрицательного результата (т. е. их отсутствие или, в данном случае, неизмененные лабораторные показатели не позволяют уверенно исключить обезвоживание) и потому не могут служить безусловным подтверждением диагноза эксикоза.

Коррекция водно-электролитных нарушений зависит, в первую очередь, от степени обезвоживания [41]. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, при тяжелом эксикозе, а тем более при ангидремическом шоке, первые шаги в лечении должны быть направлены на обеспечение сердечно-сосудистой стабильности [24]. Препаратом выбора в данной ситуации должен стать физиологический раствор, независимо от типа обезвоживания [30, 41]. Быстрое введение гипо-

тонических или гипертонических кристаллоидных объемов восполняющих растворов связано с развитием диснатриемии, отека головного мозга, церебральной демиелинизации [30, 41]. В то время как инфузия изотонических жидкостей поможет восстановить внутрисосудистый объем и нормализовать тканевую перфузию без развития серьезных осложнений [41]. Однако следует избегать гипергидратации, которая также может спровоцировать развитие отека мозга.

Общие принципы регидратационной терапии включают в себя соблюдение этапности проводимых мероприятий при условии постоянного мониторингирования состояния ребенка. На первом этапе необходимо восполнить дефицит жидкости. При невозможности пероральной регидратации — внутривенное введение кристаллоидов 10–20 мл/кг (при ангидремическом шоке до 30–40 мл/кг) в течение 2–4 часов. Основная задача второго этапа — возмещение объема текущих патологических потерь (регидратационные жидкости при этом должны соответствовать типу обезвоживания) [23, 30, 41–44]. Скорость введения жидкостей на втором этапе должна соответствовать режиму нормогидратации [30].

Вариантов расчета, необходимого объема регидратационных жидкостей очень много. Это и всевозможные табличные данные, и условные ориентиры типа «1 мл жидкости за 1 грамм потери»; и разница в массе использованных и сухих подгузников, и 10 мл/кг после каждого водянистого стула, либо 2–10 мл/кг после каждого эпизода рвоты и пр. Но всегда должно соблюдаться основное правило: ребенок с массой тела до 10 кг должен получить не менее 60–120 мл/кг жидкости за сутки, а более 10 кг — 120–240 мл/кг/сутки соответственно.

Парентеральное введение жидкости должно быть строго обоснованным. Предпочтение следует отдавать оральной регидратационной терапии во всех случаях, за исключением: тяжелого обезвоживания и признаков выраженных гемодинамических нарушений (шок!); появления симптоматики кишечной непроходимости; психических расстройств и неврологических нарушений, связанных с нарушениями актов глотания и дыхания; частой («неукротимой») рвоты.

Введение в педиатрическую практику оральной регидратационной терапии (ОРТ) позволило за 20 лет (1980–2000 гг.) снизить детскую смертность с 4,6 до 1,5 млн. в год [43]. Пероральная регидратация при острых диарейных заболеваниях, протекающих с симптомами легкого и умеренного обезвоживания рекомендована Американской академией педиатров (AAP), Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHN), Европейским обществом детских инфекционных заболеваний (ESPID), ВОЗ и пр. как основная/базовая терапия (уровень доказательности 1А). Ее необходимо назначать независимо от возраста, этиологии диарейного заболевания, начального уровня натрия в крови [23–27, 43–44]. Преимущества ОРТ включают доступность препаратов, отсутствие необходимости в госпитализации, низкую стоимость лечения и т. д. [43]. Мета-анализ 17 исследований, включавших более 1800 участников, продемонстрировал отсутствие значимых различий в эффективности парентеральной и пероральной регидратаций, кроме того сроки госпитализации детей, находившихся на ОРТ были существенно короче [45]. Тем не менее, согласно недавно проведенным опросам, более 45% врачей по-прежнему предпочитают парентеральную регидратацию при лечении умеренного обезвоживания при ОКИ [43, 46]. Причины такого рода ситуации

различны: врачи склонны переоценивать выраженность обезвоживания у детей; при этом, наличие рвоты воспринимается ими как противопоказание к ОРТ; родители настаивают на «более эффективной» с их точки зрения терапии, желание «максимально использовать» возможности пребывания в стационаре и т. д. [46]. Нужно понимать, что ОРТ при легком и умеренном обезвоживании — наиболее физиологичный и патогенетически верный способ коррекции данного состояния. При этом необходимо соблюдать следующие правила: частое дробное питье чайными ложками (по 5 мл каждые 1—2—5 минут) позволяет избежать рвоты и вводить за час до 150—300 мл жидкости [44]; в качестве регидратирующего раствора желателен (а у детей раннего возраста обязательно!) использовать готовые смеси пероральных регидратационных солей с низкой осмолярностью (< 245 мосмол/кг) [47]; если ребенок находится на грудном вскармливании, то необходимо продолжить кормление грудью или возобновить его, как только это станет возможным [23—27]. Кроме того, нужно объяснить родителям больных детей, что часто употребляемые в быту жидкости (чай, фруктовые соки, газированные напитки) содержат недостаточное в условиях обезвоживания количество натрия и избыточное количество углеводов, что может привести к усилению диарейного синдрома, развитию симптоматики гипонатриемии [48].

Таким образом, обобщая накопленный мировой опыт, можно с уверенностью заключить, что своевременная и адекватная коррекция водно-электролитных нарушений у детей с ОКИ позволила существенно снизить летальность при острых диареях, частоту развития тяжелых форм, необходимость и длительность госпитализации и, соответственно, существенно сократить экономические затраты в масштабах государства [23—28, 43, 44, 46, 48]. Отечественные и зарубежные эксперты считают регидратационную терапию основой рационального лечения больных ОКИ [23—28, 49—52].

Литература / References:

1. Gilger M.A. Pathogenesis of acute diarrhea in children. — UpToDate. Literature review current through: Jun 2014. This topic last updated: January 24, 2014. — <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-diarrhea-in-children>.
2. Ahmed F.U. Children at risk of developing dehydration from diarrhoea: a case-control study / F.U. Ahmed, E. Karim // *J. Trop Pediatr.* — 2002. — Т. 48. — № 5. — С. 259—63.
3. Sterns R.H. General principles of disorders of water balance (hyponatremia and hypernatremia) and sodium balance (hypovolemia and edema). — UpToDate. Literature review current through: Jun 2014. This topic last updated: January 15. — 2013. — <http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-disorders-of-water-balance-hyponatremia-and-hypernatremia-and-sodium-balance-hypovolemia-and-edema>.
4. Гордевич В.И. ABC инфузионной терапии и парентерального питания в педиатрии. Пособие для врачей / В.И. Гордевич, Ю.С. Александрович // Издание второе, переработанное и дополненное. — СПб. — 2006. — 74 с.
V.I. Gordevich, Yu.S. Aleksandrovich. *AVS infuzionnoy terapii i parenteralnogo pitaniya v pediatrii. Posobiye dlya vrachey* [ABC infusion therapy and parenteral nutrition in pediatrics. Manual for physicians]. Second edition, revised and enlarged. — St. Petersburg. — 2006. — 74 p. (In Russ).
5. Somers M.J. Clinical assessment and diagnosis of hypovolemia (dehydration) in children. — UpToDate. Literature review current through: Jun 2014. This topic last updated: January 24. — 2013. — <http://www.uptodate.com/contents/clinical-assessment-and-diagnosis-of-hypovolemia-dehydration-in-children>.
6. Голухова Е.З. Натрийуретические пептиды — маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности / Е.З. Голухова, Н.Б. Теряева, А.М. Алиева // *Креативная кардиология*. — 2007. — № 1. — С. 126—136.
E.Z. Golukhova, N.B. Teryaeva, A.M. Aliyeva. [Natriuretic peptides — markers and prognostic factors in chronic heart failure] // *Kreativnaya Kardiologiya*. — 2007. — № 1. — P. 126—136. (In Russ).
7. Туровский Е.А. Пептидные гормоны ССК, ANP и ANG II индуцируют колебания цитозольного кальция в адипоцитах белого жира / Е.А. Туровский, М.В. Туровская, А.В. Толмачева // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 8. — С. 905—908.
E.A. Turovsky, M.V. Turovskaya, A.V. Tolmacheva. [Peptide hormones CCK, ANP and ANG II cytosolic calcium induced oscillations in adipocytes of white fat] // *Fundamentalnye Issledovaniya*. — 2013. — № 8. — P. 905—908. (In Russ).
8. Yilgwan C.S. Prevalence of diarrhea disease and risk factors in Jos University Teaching Hospital, Nigeria / C.S. Yilgwan, S.N. Okolo // *Ann Afr Med.* — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 217—21.
9. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? / Z.A. Bhutta et al. // *Lancet*. — 2013. — Т. 381. — № 9875. — С. 1417—29.
10. Dekate P. Management of acute diarrhea in emergency room / P. Dekate, M. Jayashree, S.C. Singhi // *Indian J Pediatr.* — 2013. — Т. 80. — № 3. — С. 235—46.
11. Lamberti L.M. Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries / L.M. Lamberti, C.L. Fischer Walker, R.E. Black // *BMC Public Health*. — 2012. — № 12. — С. 276.
12. ВОЗ. Причины смерти 2008 сводные таблицы // http://www.who.int/entity/gho/mortality_burden_disease/global_burden_disease_DTH6_2008.xls.
WHO. Causes of death 2008 Summary Tables // http://www.who.int/entity/gho/mortality_burden_disease/global_burden_disease_DTH6_2008.xls.
13. Alkizim F. Childhood diarrhoea: failing conventional measures, what next? / F. Alkizim, D. Matheka, A. Muriithi // *Pan Afr Med J.* — 2011. — № 8. — С. 47.
14. Халиуллина С.В. Острые инфекционные диареи у детей. Современные представления / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин // *Lambert Academic Publishing*. — 2012. — 68 с.
S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin. *Ostrye infektsionnye diarei u detey. Sovremennye predstavleniya*. [Acute infectious diarrhea in children. Modern ideas] // *Lambert Academic Publishing*. — 2012. — 68 p. (In Russ).
15. Comparison of acute bloody and watery diarrhea: a case-control study / B. Kuşkonmaz, K. Yurdakök, S.S. Yalcin, E. Özmert // *Türk J Pediatr.* — 2009. — Т. 51. — № 2. — С. 133—40.
16. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.В. Николаева, Л.Х. Валиахметова // *Практическая медицина*. — 2013. — Т. 75. — № 6. — С. 133—140.
S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, I.V. Nikolayeva, L.Kh. Valiakhmetova [Features of acute intestinal infections that occur with dehydration syndrome] // *Prakticheskaya Meditsina*. — 2013. — Т. 75. — № 6. — P. 133—140. (In Russ).
17. Webb A. Acute gastroenteritis in children / A. Webb, M. Starr // *Aust Fam Physician*. — 2005. — Т. 34. — № 4. — С. 227—31.
18. Steiner M.J. This child is dehydrated? / M.J. Steiner, D.A. De Walt, J.S. Byerley // *JAMA*. — 2004. — Т. 291. — № 22. — С. 2746—54.
19. Goldman R.D. Validation of clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis / R.D. Goldman, J.N. Friedman, P.C. Parkin // *Pediatrics*. — 2008. — Т. 122. — № 3. — С. 545—9.
20. Development of clinical dehydration scale for use in children between 1 and 36 months of age / J.N. Friedman, R.D. Goldman, R. Srivastava, P.C. Parkin // *J Pediatr*. — 2004. — Т. 145. — № 2. — С. 201—7.

21. Gorelick M.H. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children / M.H. Gorelick, K.N. Shaw, K.O. Murphy // *Pediatrics*. — 1997. — Т. 99. — № 5. — С. 6.
22. MacKenzie A. Clinical signs of dehydration in children / A. MacKenzie, G. Barnes, F. Shann // *Lancet*. — 1989. — Т. 8663. — № 2. — С. 605–607.
23. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe / A. Guarino et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2008. — Т. 46. — № 2. — С. 81–122.
24. Лечение диареи. Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена, ВОЗ, 2006 г. // www.euro.who.int/document/9244593181R.pdf.
Lecheniye diarei. Uchebnoye posobiye dlya vrachey i drugikh kategoriy medrabotnikov starshego zvena. — ВОЗ. — 2006 г. [Treatment of diarrhea. A manual for physicians and other senior health workers. — WHO. — 2006] // www.euro.who.int/document/9244593181R.pdf. (In Russ).
25. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. WGO, February 2012 // http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea_long_FINAL_120604.pdf.
26. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months to 18 years. 1999 Nov (revised 2011 Dec 21). NGC:008846 // <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35123&search>.
27. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea / R. Guerrant et al. // *Clin Infect Dis*. — 2001. — Т. 32. — № 3. — С. 331–51.
28. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева // М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. — 687 с.
V.F. Uchaykin, N.I. Nisevich, O.V. Shamsheva. *Infektsionnye bolezni i vaksinoprofilaktika u detey*. [Infectious diseases and vaccination in children] // М.: «ГЭОТАР-Медиа». — 2007. — 687 p. (In Russ).
29. Somers M.J. Hyponatremia in children / M.J. Somers, A.Z. Traum // UpToDate. Literature review current through: Jun 2014. This topic last updated: May 16. — 2014. — <http://www.uptodate.com/contents/hyponatremia-in-children>.
30. Жидков Ю.Б. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых / Ю.Б. Жидков, Л.В. Колотилов // М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 302 с.
Yu.B. Zhidkov, L.V. Kolotilov. *Infuzionno-transfuzionnaya terapiya pri infektsionnykh boleznyakh u detey i vzroslykh*. [Infusion-transfusion therapy for infectious diseases in children and adults] // М.: МЕДпресс-информ. — 2005. — 302 p. (In Russ).
31. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial / K. Choong et al. // *Pediatrics*. — 2011. — Т. 128. — № 5. — С. 857–66.
32. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease / H. Hasegawa et al. // *Pediatr Nephrol*. — 2009. — Т. 24. — № 3. — С. 507–11.
33. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia / M. Don, G. Valerio, M. Korppi, M. Canciani // *Pediatr Nephrol*. — 2008. — Т. 23. — № 12. — С. 2247–53.
34. Hyponatremia in radiologically confirmed pediatric community-acquired pneumonia / M. Don et al. // *Pediatr Emerg Care*. — 2014. — Т. 30. — № 1. — С. 76.
35. Somers M.J. Hyponatremia in children / M.J. Somers, A.Z. Traum // UpToDate. Literature review current through: Jun 2014. This topic last updated: May 16. — 2014. — <http://www.uptodate.com/contents/hyponatremia-in-children>.
36. The epidemiology of hypernatraemia in hospitalised children in Lothian: a 10-year study showing differences between dehydration, osmoregulatory dysfunction and salt poisoning / S. Forman et al. // *Arch Dis Child*. — 2012. — Т. 97. — № 6. — С. 502–7.
37. Sodium administration in critically ill patients in Australia and New Zealand: a multicentre point prevalence study / S. Bihari et al. // *Crit Care Resusc*. — 2013. — Т. 15. — № 4. — С. 294–300.
38. Finberg L. Hyponatremic (hypertonic) dehydration in infants. — *N Engl J Med*. — 1973. — Т. 289. — № 4. — С. 196–8.
39. Fluid management of hypernatraemic dehydration to prevent cerebral oedema: a retrospective case control study of 97 children in China / C. Fang et al. // *J Paediatr Child Health*. — 2010. — Т. 46. — № 6. — С. 301–3.
40. Normal saline is a safe initial rehydration fluid in children with diarrhea-related hyponatremia / M.A. El-Bayoumi et al. // *Eur J Pediatr*. — 2012. — Т. 171. — № 2. — С. 383–8.
41. Somers M.J. Treatment of hypovolemia (dehydration) in children. — UpToDate. Literature review current through: Jun 2014. This topic last updated: January 24, 2013. — <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypovolemia-dehydration-in-children>.
42. Acute hospital-induced hyponatremia in children: a physiologic approach / M.A. Holliday et al. // *J Pediatr*. — 2004. — Т. 145. — № 5. — С. 584–7.
43. Stanton B. Oral rehydration / B. Stanton, J.B. Evans, B. Batra // UpToDate. Literature review current through: Jun 2014. This topic last updated: July 12. — 2012. — <http://www.uptodate.com/contents/oral-rehydration-therapy>.
44. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis // *Pediatrics*. — 1996. — Т. 97. — № 3. — С. 424–35.
45. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children / L. Hartling et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2006. — CD004390. Review.
46. Chow C.M. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life / C.M. Chow, A.K. Leung, K.L. Hon // *Clin Exp Gastroenterol*. — 2010. — № 3. — С. 97–112.
47. Oral Rehydration Therapy in the Second Decade of the Twenty-first Century / H.J. Binder, I. Brown, B.S. Ramakrishna, G.P. Young // *Curr Gastroenterol Rep*. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 376.
48. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy / C.K. King, R. Glass, J.S. Bresee, C. Duggan // *MMWR Recomm Rep*. — 2003. — № 52. — С. 1–16.
49. Новокшенов А.А. Пероральная регидратационная терапия при кишечных инфекциях у детей — новые стандарты состава солевых растворов / А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова // *Детские инфекции*. — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 57–61.
A.A. Novokshonov, N.V. Sokolova [Oral rehydration therapy for intestinal infections in children — new standards of brines] // *Detskoye Infektsii*. — 2010. — Т. 9. — № 4. — С. 57–61. (In Russ).
50. Новокшенов А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи / А.А. Новокшенов, Л.Н. Мазанкова, В.Ф. Учайкин // *Лечение и профилактика*. — 2013. — № 4. — С. 62–73.
A.A. Novokshonov, L.N. Mazankova, V.F. Uchaykin [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children depending on the type of diarrhea] // *Lecheniye i Profilaktika*. — 2013. — № 4. — С. 62–73. (In Russ).
51. Учайкин В.Ф. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе / В.Ф. Учайкин, А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова // *Лечащий врач*. — 2010. — № 1. — С. 7–13.
V.F. Uchaykin, A.A. Novokshonov, N.V. Sokolova [Etiopatogenetichesky therapy of acute intestinal infections in children at the present stage] // *Lechashchy Vrach*. — 2010. — № 1. — С. 7–13. (In Russ).
52. Мазанкова Л.Н. Современные рекомендации по лечению острого гастроэнтерита у детей / Л.Н. Мазанкова, С.Г. Горбунов // *Фарматека*. — 2014. — № 6. — С. 68–73.
L.N. Mazankova, S.G. Gorbunov [Current recommendations for the treatment of acute gastroenteritis in children] // *Farmateka*. — 2014. — № 6. — С. 68–73.

Новый противовирусный препарат с комбинированным действием в терапии ОРВИ у детей

И. В. НИКОЛАЕВА

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Казань

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций результатов доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности применения нового релиз-активного лекарственного препарата Эргоферон для лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп. Приведены результаты изучения противовирусной эффективности Эргоферона и его компонентов у взрослых, а также новейшие данные по изучению эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Эргоферона при ОРВИ у детей.

Ключевые слова: Эргоферон, релиз-активные препараты, грипп, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), противовирусная терапия, детский возраст

New Antiviral Drug Combined Effect of Therapy ARVI in Children

I. V. Nikolaeva

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan

This article contains a review of Russian and foreign publications with the results of experimental and clinical studies of effectiveness and safety using of a new release active medicine — Ergoferon for the treatment of acute respiratory viral infection (ARVI), including influenza virus. The results of investigation of antiviral activities of Ergoferon and its components in adults are presented in the article, as well as absolutely new data about efficacy and safety of a liquid form Ergoferon in ARVI in children.

Keywords: Ergoferon, release active drugs, acute respiratory viral infection (ARVI), antiviral therapy, children

Контактная информация: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета; 420012, Казань, ул. Бутлерова 49, (Nikolaeva Irina Venediktovna — MD, PhD, associate Professor of the Department of children infections, Butlerova str., 49, Kazan, 420012), т.: (843) 236-06-52, e-mail: Irinanikolaeva@mail.ru

УДК 615.37:616.921.5-08

Несмотря на достижения современной медицинской науки, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп остаются чрезвычайно значимой причиной заболеваемости и летальности в детском возрасте — составляют 90% всех случаев инфекционных заболеваний и ежегодно ассоциированы с 4 млн. летальных исходов у детей в мире [1]. Чаще болеют дети раннего возраста, у которых респираторные инфекции составляют 65% всех регистрируемых заболеваний и являются основной причиной госпитализации [2, 3].

В настоящее время типировано более 200 вирус-возбудителей инфекций респираторного тракта. Только за последнее десятилетие идентифицировано 6 новых респираторных вирусов: метапневмовирус, коронавирус — возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, коронавирусы NL63 и HKU1, вирус парагриппа 4 и бокавирус [4, 5]. Спектр возбудителей респираторных вирусных инфекций, по-видимому, значительно шире, т.к. даже при использовании современных методов лабораторной диагностики удается расшифровать этиологию только 70% всех случаев заболевания [6, 7].

Известно, что респираторные вирусы способны индуцировать аллергические реакции, что наиболее часто проявляется обструкцией дыхательных путей и усугублением течения хронических заболеваний органов дыхания, включая бронхиальную астму (БА). На фоне гриппа и ОРВИ у детей часто появляются или обостряются симптомы аллергии (аллергический ринит, БА, атопиче-

ский дерматит), что связано с особенностями возбудителя и иммунного реагирования организма ребенка на инфекцию, а также с применением различных лекарственных препаратов. Доказано, что респираторно-синцитиальная вирусная (РСВ) инфекция, перенесенная в раннем детском возрасте — значимый фактор риска развития бронхиальной астмы в более поздние периоды детства [8].

Стабильно высокие показатели заболеваемости ОРВИ связаны с их полиэтиологичностью, антигенной изменчивостью вирусов, высокой контагиозностью, узким спектром существующих средств специфической профилактики и лечения.

Следует отметить, что в настоящее время педиатры ограничены в выборе противовирусных препаратов для терапии ОРВИ и гриппа у детей. Спектр противовирусных препаратов с доказанным эффектом составляют в основном противогриппозные препараты (блокаторы М2-каналов и ингибиторы нейраминидазы), а также рибавирин, используемый в терапии тяжелых форм РСВ-инфекции у детей. Однако, в связи с развитием у циркулирующих штаммов возбудителя резистентности, используемые для лечения гриппа А препараты адамантанового ряда (амантадин, ремантадин) существенно утратили свои позиции в его терапии — доля резистентных к ним штаммов вируса гриппа А в некоторых странах достигает 90%, что стало причиной запрета в США с прошлого эпидемического сезона применения адамантанов для лечения и профилактики гриппа [9, 10]. Используемые для лечения

гриппа А и В ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) эффективны в отношении большинства вирусов гриппа, включая пандемический, но в последние годы отмечается существенный рост числа резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа А/Н1N1. Наибольшее количество таких штаммов выделено в Норвегии (64%), Франции (39%), а также в США (9%), Гонконге, Австралии [10]. Рибавирин не нашел широкого применения в лечении РСВ-инфекции у детей в связи с токсичностью и дороговизной препарата.

Проблемы эффективной противовирусной терапии во многом также связаны со сложностью дифференциального диагноза и верификации возбудителя на ранних сроках заболевания из-за сходства клинической симптоматики ОРВИ разной этиологии. К сожалению, в рутинной практике пока мало доступны методы экспресс-диагностики гриппа, ОРВИ и бактериальных респираторных инфекций.

Сложившаяся ситуация актуализирует поиск новых препаратов, обладающих широким спектром противовирусной активности, а также другими значимыми для лечения ОРВИ терапевтическими эффектами (противовоспалительным, антигистаминным). Очевидно, что препараты для терапии ОРВИ, включая грипп, должны способствовать элиминации возбудителя, стимулировать защитные силы организма и корректировать возникающие в процессе болезни функциональные нарушения [11].

По результатам анализа существующих отечественных и зарубежных публикаций по данному вопросу перспективным представляется применение инновационных лекарственных препаратов, созданных на основе релиз-активных антител к эндогенным регуляторам. Благодаря особой технологии производства, такие препараты обладают специфической фармакологической активностью, названной релиз-активностью. Именно это свойство обеспечивает им широкий терапевтический коридор и является основой высокой безопасности [12].

В 2011 г. отечественной фармацевтической научно-производственной компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» был выпущен комбинированный противовирусный препарат Эргоферон® (Ergoferon), содержащий релиз-активные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма человека (РА АТ к ИФН-γ), гистамину (РА АТ к гистамину) и CD4 (РА АТ к CD4) и обладающий комплексным действием (усиленным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным) [13, 14].

Усиленное противовирусное действие Эргоферона реализуется за счет влияния РА АТ к ИФН-γ и РА АТ к CD4 на систему интерферонов (ИФН) в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов системой CD4. Экспериментально и клинически доказано, что РА АТ к ИФН-γ повышают вирус-индуцированную продукцию ИФН-γ и ИФН α и сопряженных с ними интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие ИФН, восстанавливают цитокиновый статус. РА АТ к ИФН-γ также способствуют

активации фагоцитоза и NK-клеток, восстановлению баланса Т-хелперной (1 и 2 типов) активности иммунного ответа и В-лимфоцитов с повышением продукции защитных антител — IgG и IgA, включая способствующий усилению местного иммунитета секреторный sIgA, и торможением выработки аллергических антител — IgE [15–19].

РА АТ к CD4, входящие в состав Эргоферона, регулируют функциональную активность CD4 рецептора, представленного на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендритных клетках) и Т-хелперах 1 и 2 типов, что приводит к повышению функциональной активности CD4 лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) [13, 17].

Таким образом, сочетание РА АТ к ИФН-γ и РА АТ к CD4 влияет на универсальные механизмы противовирусной защиты, играющие ключевую роль в развитии иммунного ответа независимо от типа вируса.

В серии экспериментальных исследований показана высокая противовирусная активность Эргоферона и его компонентов. Так, например, показан сопоставимый с осельтамивиром противовирусный эффект РА АТ к ИФН-γ в отношении вируса пандемического гриппа А(Н1N1)2009, что проявлялось подавлением репликации вируса в легочной ткани, увеличением продолжительности жизни и снижением летальности лабораторных животных [20]. Также *in vitro* на модели РСВ-инфекции продемонстрировано, что Эргоферон ингибирует репликацию РСВ, статистически значимо снижая вирусную нагрузку на клетки линии HeLa, и не обладает токсичностью [21]. Полученные результаты свидетельствуют о противовирусной активности Эргоферона в отношении РСВ и возможности его применения в составе комплексной терапии и профилактики данного заболевания, что было подтверждено и в ходе клинических исследований у детей, например, такого компонента Эргоферона, как РА АТ к ИФН-γ [22].

Противовирусная активность Эргоферона дополняется эффектами РА АТ к гистамину, оказывающих противовоспалительное и антигистаминное действие. Благодаря модифицирующему действию на гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, РА АТ к гистамину способствуют уменьшению проницаемости сосудов и снижению агрегации тромбоцитов в реакциях на контакт с аллергеном, подавлению высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, оптимизации продукции лейкотриенов. Как следствие, снижается тонус гладкой мускулатуры бронхов и выраженность сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций. Клинически это приводит к сокращению длительности и выраженности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания [13, 18].

Кроме того, противовоспалительная активность Эргоферона обеспечивается влиянием РА АТ к ИФН-γ и РА АТ

к CD4 на цитокиновую сеть и регуляцией баланса продукции про- и противовоспалительных цитокинов [13].

Таким образом, трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра без риска развития резистентности.

Эргоферон широко используется в клинической практике с целью профилактики и лечения широкого спектра вирусных, а также бактериальных инфекций.

Действие Эргоферона подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими испытаниями [18, 21, 23–31, 34]. Следует отметить, что опубликованные результаты исследований по безопасности и эффективности Эргоферона были проведены в соответствии с действующими стандартами исследования лекарственных препаратов и принципами доказательной медицины.

С целью изучения терапевтической эффективности Эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа проведен ряд рандомизированных исследований, включая «золотой стандарт» дизайна исследований с позиций доказательной медицины — рандомизированные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования [18, 25, 27].

Так, например, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом, рандомизированном клиническом исследовании безопасности и эффективности Эргоферона в терапии ОРВИ, которое проводилось в 8 медицинских центрах РФ показано, что применение Эргоферона обеспечивало эффективную противовирусную защиту, сокращало длительность лихорадочного периода и способствовало более быстрому купированию клинических симптомов ОРВИ [18].

В течение двух эпидемических сезонов (2010/2011 и 2011/2012 гг.) проведено многоцентровое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности Эргоферона и осельтамивира в лечении гриппа у взрослых с участием 213 пациентов. Максимальная эффективность Эргоферона отмечалась на 2-е сутки лечения, что проявлялось нормализацией температуры тела у 48% получавших Эргоферон пациентов против 28% пациентов, получавших осельтамивир ($p = 0,008$). Применение Эргоферона снижало необходимость применения антипиретиков с 1-го дня терапии, а также частоту развития бактериальных осложнений и необходимость применения антибиотиков. Число пациентов, нуждавшихся в антипиретической терапии на 2-й день лечения в группе Эргоферона было в 3 раза меньше, чем в группе осельтамивира. В ходе исследования в группе Эргоферона не отмечено развития осложнений, требующих назначения антибиотиков или госпитализации, а также не выявлено нежелательных эффектов, связанных с приемом данного препарата. На основании полученных данных авторами сделан вывод о высокой безопасности применения и эффективности Эргоферона

для лечения гриппа, его сопоставимости с осельтамивиром по клинической эффективности [25].

Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности Эргоферона в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых в стационарных условиях с участием 100 пациентов показало, что применение Эргоферона способствовало более быстрому купированию симптомов, сокращая длительность температурной реакции в 1,8 раз, катаральных явлений в 2 раза. У пациентов, получавших Эргоферон, содержание Т-хелперов и NK-клеток было достоверно выше ($p < 0,02$) по сравнению с контролем и у них быстрее происходило восстановление иммунорегуляторного индекса. Также принимавшие Эргоферон пациенты имели в 2 раза более высокие показатели индуцированного ИФН- γ и ИФН- α по сравнению с группой контроля. А уровень гистамина у них в период реконвалесценции определялся в интервале референтных значений здоровых лиц ($0,67 \pm 0,12$ мкмоль/л), тогда как у пациентов контрольной группы он оставался выше верхней границы нормы ($0,91 \pm 0,03$ мкмоль/л). Полученные результаты свидетельствуют не только о терапевтической эффективности Эргоферона, но и патогенетической обоснованности его применения при гриппе и ОРВИ [23].

Аналогичные результаты получены и в ряде других рандомизированных клинических исследований по эффективности и безопасности Эргоферона для терапии ОРВИ и гриппа, а также выявлена сопоставимость его эффективности с умифеновиром [17, 26–28].

Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в ходе рандомизированного исследования с участием 132 пациентов старше 18 лет. Включение Эргоферона в комплексную терапию ВП, осложнившую течение ОРВИ, статистически значимо уменьшало продолжительность основных симптомов заболевания (в среднем в 1,5 раза) и антибактериальной терапии (на 2,2 дня), сокращало сроки стационарного лечения, позволило увеличить число пациентов с полным клиническим выздоровлением в 1,5 раза. Безопасность препарата в данном исследовании подтверждена отсутствием нежелательных явлений и неблагоприятного действия на лабораторные показатели на фоне терапии [24, 29].

Также доказана эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями легких, включая БА. У пациентов, получавших Эргоферон, основные клинические проявления ОРВИ (катаральные симптомы, интоксикация) купировались на 1–2 сутки заболевания, 78% пациентов не потребовалось назначение антибактериальной терапии. Не выявлено аллергических реакций и других побочных эффектов при приеме препарата [30].

Таким образом, полученные в многочисленных клинических исследованиях данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности и доказанной эффективности Эргоферона в лечении ОРВИ у взрослых.

Эффективность и безопасность профилактического применения Эргоферона оценена в открытом проспективном сравнительном рандомизированном исследовании у детей 3–7 лет с БА в эпидемиологический сезон ОРВИ. Установлено, что профилактический прием Эргоферона в течение месяца позволяет значимо ($p < 0,05$) снизить частоту эпизодов ОРВИ и обострений БА у детей дошкольного возраста. Сочетанное применение Эргоферона и препаратов для базисной терапии БА безопасно [31].

Следует заметить, что при проведении клинических и экспериментальных исследований придавалось особое значение изучению безопасности Эргоферона, что чрезвычайно важно при выборе препарата для педиатрической практики [10, 18, 23–32, 34]. Во всех клинических испытаниях Эргоферона как у взрослых, так и у детей подтвержден высокий профиль его безопасности [10, 18, 23–31, 34].

Безопасность и клиническая эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ у детей оценена в ходе регистрационного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования его жидкой лекарственной формы (РКИ №18 (16.01.2013)) [33, 34].

Исследование проводилось в 13 исследовательских центрах России с участием 162 амбулаторных пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $8,2 \pm 3,9$ лет) с клиническими проявлениями ОРВИ (лихорадкой не менее 38°C), обратившиеся к врачу в течение первых суток от начала заболевания. В исследование не включались дети с подозрением на бактериальную инфекцию, нуждающиеся в применении антибактериальных препаратов, с тяжелыми хроническими заболеваниями, поливалентной аллергией, непереносимостью фруктозы.

В течение 5 дней пациенты 1 группы ($n = 82$) принимали Эргоферон, пациенты 2 группы ($n = 80$) — плацебо по схеме приема Эргоферона. Группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и выраженности клинических симптомов ОРВИ. Жидкая форма Эргоферона назначалась внутрь по 1 мерной ложке (5 мл) на один прием, вне приема пищи. В первые 2 часа препарат принимался каждые 30 минут, затем в течение первых суток осуществляли еще три приема через равные промежутки времени. Со 2-х по 5-е сутки препарат принимали по 1 мерной ложке 3 раза в день. При необходимости пациенты получали симптоматическую терапию (антипиретики, отхаркивающие, деконгестанты, противокашлевые препараты). Общая продолжительность наблюдения пациентов составила 6 суток. При статистической оценке результатов исследования применялись более «жесткие» критерии по сравнению со стандартными: величина ошибки первого рода (α) вместо стандартного $p = 0,05$ была установлена в размере $p = 0,0294$.

Статистический анализ полученных результатов подтвердил превосходящую плацебо терапевтическую эффективность Эргоферона с высокой достоверностью раз-

личий между группами. Показано, что Эргоферон значительно эффективнее и быстрее, чем плацебо, снижал у пациентов повышенную температуру тела, которая, как известно, является основным маркером вирусемии. Превосходство эффекта Эргоферона над плацебо по купированию лихорадки было значимо и по утренним, и по вечерним показателям термометрии в течение всех дней терапии.

Уже на третий день приема препарата доля больных с нормальной температурой тела в группе Эргоферона составила 83% утром и 84% вечером (против 60 и 54% в группе плацебо соответственно; $\chi^2 = 16,7$; $p = 0,001$). Средняя продолжительность лихорадочного периода на фоне применения Эргоферона составила $1,9 \pm 0,8$ дней против $2,5 \pm 0,8$ дней в группе плацебо ($p < 0,0001$).

Препарат быстро купировал и другие проявления ОРВИ. Начиная со второго дня лечения Эргофероном, выраженность симптомов ОРВИ прогрессивно уменьшалась, причем данная динамика была значима по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), что подтвердило терапевтическую эффективность Эргоферона. Быстрый эффект Эргоферона в купировании лихорадки и других проявлений синдрома интоксикации не только уменьшал тяжесть клинических проявлений ОРВИ (особенно в ранние сроки инфекции), но и приводил к сокращению длительности заболевания. На 4-й день терапии Эргофероном ОРВИ более половины детей (61%) были здоровы, тогда как в группе плацебо таких детей было только 44%.

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что включение в терапию ОРВИ у детей Эргоферона (по сравнению с плацебо) приводит к укорочению лихорадочного периода, способствует более легкому течению вирусной инфекции респираторного тракта у детей и более быстрому их выздоровлению.

Эргоферон продемонстрировал хорошую совместимость с препаратами симптоматической терапии ОРВИ и препаратами других групп, разрешенных для применения в педиатрии (экспекторантами, деконгестантами, антипиретиками, ингаляционными кортикостероидами, препаратами кромоглициевой кислоты, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, бета-2-агонистами короткого действия и местными антисептиками). На фоне применения препарата не зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений, ухудшения течения респираторной инфекции, а также нежелательных изменений биохимических и общеклинических лабораторных показателей.

Высокий уровень безопасности Эргоферона подтвержден и отсутствием зарегистрированных нежелательных побочных эффектов, имеющих связь с терапией данным препаратом. Результаты исследования доказали не только высокую эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ у детей, его хорошую переносимость, но и высокую приверженность к терапии пациентов детского возраста, что продемонстрировано в ходе оценки комплаентности на последнем визите.

Результаты проведенного исследования по оценке эффективности и безопасности применения при ОРВИ у детей новой жидкой лекарственной формы Эргоферона сопоставимы с полученными ранее результатами многочисленных исследований эффективности Эргоферона для терапии ОРВИ у взрослых [10, 18, 23–30].

Таким образом, результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии у Эргоферона комплексного воздействия на организм человека (противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного), что обуславливает его выраженный терапевтический эффект в купировании основных синдромов ОРВИ и гриппа у детей и взрослых. Доказанная высокая эффективность Эргоферона, отсутствие нежелательных явлений в период терапии в сочетании с хорошей переносимостью, делают его препаратом выбора этиотропной, патогенетической терапии ОРВИ и гриппа у детей разных возрастных групп. Эргоферон — наиболее эффективный и безопасный комбинированный препарат, обладающий широкими возможностями в терапии ОРВИ и гриппа у детей.

Литература/ References:

1. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций // *Лечащий врач*. — 2008. — № 8. — С. 42–45.
Zaytsev A.A. Lechenie ostriykh respiratornykh virusnykh infektsiy // *Lechaschiy vrach*. — 2008. — N. 8. — С. 42–45.
2. Хорошилова Н.В. Иммунопатогенетические особенности респираторных вирусов и новые возможности иммунокоррекции // *Детские инфекции*. — 2009. — Т. 8. — № 4. — С. 22–26.
Horoshilova N.V. Immunopatogeneticheskie osobennosti respiratornykh virusov i novyye vozmozhnosti immunokorektsii // *Detskie infektsii*. — 2009. — T. 8. — N. 4. — S. 22–26.
3. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Н.А. Геппе, проф. А.Б.Малахова. — М., 2012. — 47 с.
Kompleksnyy podhod k lecheniyu i profilaktike ostriykh respiratornykh infektsiy u detey: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev / pod red. prof. N.A. Geppe, prof. A.B. Malahova. — M., 2012. — 47 s.
4. Mahony J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2008. — V. 21. — P. 716–747.
5. Nichols W.G. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances / W.G. Nichols, A.J. Peck Campbell, M. Boeckh // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2008. — V. 21. — P. 274–290.
6. Meneghetti A. Upper Respiratory Tract Infection // *eMedicine Web Site*. — Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/302460-overview>. — 2009. — Доступ: свободный.
7. Сергиенко Е.Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей / Е.Н. Сергиенко, И.Г. Германенко // <http://www.bsmu.by/medicaljournal/db38d20da226533edf7f423df47d1708/>. — Доступ: свободный.
Sergienko E.N. Ostrye respiratornye virusnye infektsii u detey / E.N. Sergienko, I.G. Germanenko // <http://www.bsmu.by/medicaljournal/db38d20da226533edf7f423df47d1708/>. — Dostup: svobodnyy.
8. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy / Szabo S.M. et al. // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2013. — Suppl. 2. — S9–15. — doi: 10.1016/S1526-0542(12)70161–6.
9. Якимова С.С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактика тяжелых осложнений: обзор результатов клинических исследований препарата Арбидол // *Consilium Medicum*. — 2010. — № 4. — http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2010/strategiya_protivovirusnoy_terapii_pri_grippe_kak_lechenie_i_profilaktika_tyazhelykh_oslozhneniy_obz/ — Доступ: свободный.
Yakimova S.S. Strategiya protivovirusnoy terapii pri grippe kak lechenie i profilaktika tyazhelykh oslozhneniy: obzor rezultatov klinicheskikh issledovaniy preparata Arbidol // *Consilium Medicum*. — 2010. — N. 4. — http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2010/strategiya_protivovirusnoy_terapii_pri_grippe_kak_lechenie_i_profilaktika_tyazhelykh_oslozhneniy_obz/ — Dostup: svobodnyy.
10. Орлова Н.В. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача терапевта // *Трудный пациент*. — 2013. — № 4. — С. 22–27.
Orlova N.V. Ostrye respiratorno-virusnye infektsii v praktike vracha terapevta // *Trudnyy patsient*. — 2013. — N. 4. — S. 22–27.
11. Романцов М.Г. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа / М. Г. Романцов, О. И. Киселев, Т. В. Сологуб // *Лечащий врач*. — 2011. — № 2. — С. 92–96.
Romantsov M.G. Etiopatogeneticheskaya farmakoterapiya ORVI i grippa / M.G. Romantsov, O.I. Kiselev, T.V. Sologub // *Lechaschiy vrach*. — 2011. — N. 2. — S. 92–96.
12. Использование препаратов на основе сверхмалых доз антител в практике педиатра и детского инфекциониста. Достижения и перспективы / С.А. Тарасов, М.В. Качанова, М.С. Зак, А.Ю. Павлова // *Поликлиника*. — 2010. — № 1. — С. 124–127.
Ispolzovanie preparatov na osnove sverhmalykh doz antitel v praktike peditra i detskogo infektsionista. Dostizheniya i perspektivy / S.A. Tarasov, M.V. Kachanova, M.S. Zak, A.Yu. Pavlova // *Poliklinika*. — 2010. — N. 1. — S. 124–127.
13. Инструкция к лекарственному препарату Эргоферон — <http://grls.rosminzdrav.ru/>. — Доступ: свободный.
Instruktsiya k lekarstvennomu preparatu Ergoferon — <http://grls.rosminzdrav.ru/>. — Dostup: svobodnyy.
14. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. / Под ред. акад. РАМН проф. О.И. Киселева, д.м.н. Л.М. Цыбаловой, акад. РАМН проф. В.И. Покровского. — М.: ООО «Издательство «МИА», 2012. — 496 с.
Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika / Pod red. akad. RAMN prof. O.I. Kiseleva, d.m.n. L.M. Tsybalovoy, akad. RAMN prof. V.I. Pokrovskogo. — M.: OOO «Izdatelstvo «MIA», 2012. — 496 s.
15. Иммуноотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека / Е.Ю. Шерстобоев и др. // *Бюл. экспер. биол. и мед.* — 2002. — Прил. 4. — С. 79–82.
Immunotropnye efektyi potentsirovannykh antitel k interferonugamma cheloveka / E.Yu. Sherstoboev i dr. // *Byul. eksper. biol. i med.* — 2002. — Pril. 4. — S. 79–82.
16. Экспериментальное исследование фармакологических эффектов сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций / О.И. Эпштейн и др. // *Бюл. экспер. биол. и мед.* — 2008. — Прил. 2. — С. 82–88.
Eksperimentalnoe issledovanie farmakologicheskikh effektiv sverhmalykh doz antitel k endogenным regulatoram funktsiy / O.I. Epshteyn i dr. // *Byul. eksper. biol. i med.* — 2008. — Pril. 2. — S. 82–88.
17. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. / Под ред. акад. РАН Д.К. Львова. — М.: ООО «Издательство «МИА», 2013. — 1200 с.
Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh / Pod red. akad. RAN D.K. Lvova. — M.: OOO «Izdatelstvo «MIA», 2013. — 1200 s.
18. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и ОРВИ // *Инф. болезни*. — 2011. — Т. 9. — № 4. — С. 29–34.
Kostinov M.P. Novyy preparat dlya lecheniya grippa i ORVI // *Inf. bolezni*. — 2011. — T. 9. — N. 4. — S. 29–34.

19. Жавберт Е.С. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований / Е.С. Жавберт, Ю.Л. Дугина, О.И. Эпштейн // Детские инфекции. — 2014. — № 1. — С. 40–43.
Zhavbert E.S. Protivovospalitelnyie i protivooallergicheskie svoystva antitel k gistaminu v reliz-aktivnoy forme: obzor eksperimentalnykh i klinicheskikh issledovaniy / E.S. Zhavbert, Yu.L. Dugina, O.I. Epshteyn // Detskie infektsii. — 2014. — № 1. — С. 40–43.
20. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice / S.A. Tarasov et al. // Antiviral. Res. — 2012. — V. 93(2). — P. 219–224.
21. Шиловский И.П. Новые возможности в терапии респираторно-синцициальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон» / И.П. Шиловский, Г.В. Корнилов, М.Р. Хаитов // Иммунология. — 2012. — Т. 33. — № 3. — С. 144–148.
Shilovskiy I.P. Novyie vozmozhnosti v terapii respiratorno-sintsital'noy virusnoy infektsii: dannyye doklinicheskogo issledovaniya preparata «Ergoferon» / I.P. Shilovskiy, G.V. Kornilaev, M.R. Haitov // Immunologiya. — 2012. — Т. 33. — № 3. — С. 144–148.
22. Головачева Е.Г. Клинико-лабораторное обоснование применения иммунокорригирующей терапии при респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 19 с.
Golovacheva E.G. Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeneniya immunokorrigiruyushey terapii pri respiratorno-sintsital'noy virusnoy infektsii u detey: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. — SPb, 2003. — 19 s.
23. Вереvщиков В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона / В.К. Вереvщиков, В.М. Борзунов, Е.К. Шемякина // Антиб. и химиотер. — 2011. — Т. 56, №9–10. — С. 23–26.
Verevshchikov V.K. Optimizatsiya etiopatogeneticheskoy terapii gripa i ORVI u vzroslykh pri primenenii ergoferona / V.K. Verevshchikov, V.M. Borzunov, E.K. Shemyakina // Antib. i himioter. — 2011. — Т. 56, № 9–10. — С. 23–26.
24. Сидорова Л.Д. Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа / Л.Д. Сидорова, С.А.Бабанова // Справочник поликлинического врача. — №12. — 2013. — С. 38–41.
Sidorova L.D. Klinicheskaya farmakologiya sovremennogo protivovirusnogo preparata Ergoferon i ego mesto v lechenii ostrykh respiratorno-virusnykh infektsiy i gripa / L.D. Sidorova, S.A.Babanova // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. — N.12. — 2013. — С. 38–41.
25. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования / А.В. Аверьянов и др. // Антиб. и химиотер. — 2012. — Т. 57. — № 7–8. — С. 23–30.
Ergoferon i Oseltamivir v lechenii gripa — rezul'taty mnogotsentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya / A.V. Averyanov i dr. // Antib. i himioter. — 2012. — Т. 57. — № 7–8. — С. 23–30.
26. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Результаты рандомизированного клинического исследования / Л.А. Степанищева и др. // Доктор.ру. — 2012. — Специальный выпуск. — С. 31–38.
Ergoferon v lechenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy u vzroslykh. Rezul'taty randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya / L.A. Stepanischeva i dr. // Doktor.ru. — 2012. — Spetsial'nyiy vyipusk. — С. 31–38.
27. Гаврюченков Д.В. Новый противовирусный препарат Эргоферон в лечении респираторных инфекций // Поликлиника. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 78–81.
Gavryuchenkov D.V. Novyy protivovirusnyy preparat Ergoferon v lechenii respiratornykh infektsiy // Poliklinika. — 2011. — Т. 5. — № 1. — С. 78–81.
28. Эффективность применения Эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций / Е.П. Тихонова, Т.Ю. Кузьмина, Н.В. Андропова, Ю.С. Тихонова // Прак. медицина. — 2014. — 1(77). — С. 179–184.
Effektivnost primeneniya Ergoferona dlya lecheniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy / E.P. Tihonova, T.Yu. Kuzmina, N.V. Andronova, Yu.S. Tihonova // Prakt. meditsina. — 2014. — 1(77). — С. 179–184.
29. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.П. Княжеская, И.А. Баранова, М.П. Фабрика, А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2012. — №3(46). — С. 37–40.
Novyie vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki ORVI u patsientov s hronicheskimi obstruktivnyimi zabolevaniyami legkikh / N.P. Knyazheskaya, I.A. Baranova, M.P. Fabrika, A.S. Belevskiy // Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya. — 2012. — №3(46). — С. 37–40.
30. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В., Минакова Е.Ю., Судакова А.П., Нургуалиева Р.Н. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. // Доктор.ру. — 2012. — №8(76). — С. 44–47.
Shestakova N.V., Zagoskina N.V., Samoylenko E.V., Minakova E.Yu., Sudakova A.P., Nurgalieva R.N. Effektivnost i bezopasnost primeneniya Ergoferona v kompleksnoy terapii vnebolnichnykh pnevmoniy // Doktor.ru. — 2012. — № 8(76). — С. 44–47.
31. Сабитов А.У., Ершова А.В. Новые аспекты в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / А.У. Сабитов, А.В. Ершова // Уральский медицинский журнал. — 2013. — №5(110). — С. 91–93.
Sabitov A.U., Ershova A.V. Novyye aspekty v profilaktike ostrykh respiratornykh infektsiy u detey s bronhial'noy astmoy / A.U. Sabitov, A.V. Ershova // Uralskiy meditsinskiy zhurnal. — 2013. — № 5(110). — С. 91–93.
32. Бундикова Т.М., Лебедева С.А., Бугаева Л.И., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л. Влияние комплексного препарата сверхмалых доз антител на общее состояние крыс при 6-ти месячном введении. // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М, 2012. — С. 359–360.
Bundikova T.M., Lebedeva S.A., Bugaeva L.I., Heyfets I.A., Dugina Yu.L. Vliyaniye kompleksnogo preparata sverhmalykh doz antitel na obshchee sostoyaniye kryis pri 6-ti mesyachnom vvedenii. // XIX Rossiyskiy natsional'nyy kongress «Chelovek i lekarstvo». — M., 2012. — С. 359–360.
33. Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ] — <http://grls.rosminzdrav.ru/> — Доступ свободный.
Reestr vyidannykh razresheniy na provedeniye klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov [RKI] — <http://grls.rosminzdrav.ru/> — Dostup svobodnyy.
34. Геппе Н.А. Жидкая лекарственная форма эргоферона — эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия. — 2014. — № 59. — С. 8–16.
Geppe N.A. Zhidkaya lekarstvennaya forma ergoferona effektivnoe i bezopasnoe sredstvo lecheniya ostrykh respiratornykh infektsiy u detey. Promezhutochnyye itogi mnogotsentrovogo dvoynogo slepogo platsebo-kontroliruemogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya // Antibiotiki i himioterapiya. — 2014. — № 59. — С. 8–16.

Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах

В. Ф. Учайкин, О. В. Молочкова, А. Г. Писарев, Т. В. Чередниченко, Г. В. Чаплыгина

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

Мы наблюдали 43 больных с синдромом холестаза (21 — с острым вирусным гепатитом А и В и 22 — с хроническим вирусным гепатитом В и С). Этиологический диагноз проводился на основании выявления спектра специфических маркеров. Эти 43 больных помимо базисной терапии получали урсодезоксихолевую кислоту в виде препарата Урсосан (Ursosan) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.» (Чехия). Группу контроля составили 17 больных острым вирусным гепатитом. Клиническими признаками холестаза являются иктеричность и зуд кожи, боли в животе, значительная гепатомегалия. В сыворотке крови повышается уровень билирубина за счет конъюгированной фракции, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы. При УЗИ выявлялись расширенные желчные протоки в паренхиме печени, реактивный отек стенки желчного пузыря, признаки гипомоторной дискинезии. Назначение Урсосана при острых и хронических вирусных гепатитах, протекающих с синдромом холестаза, приводит к клиническому и биохимическому эффекту, а также оказывает благоприятное действие на состояние ткани печени и желчного пузыря.

Ключевые слова: острые и хронические вирусные гепатиты, синдром холестаза, отек стенки желчного пузыря, дети, урсодезоксихолевая кислота

Cholestasis in Acute and Chronic Viral Hepatitis

V. F. Uchaikin, O. V. Molochkova, A. G. Pisarev, T. V. Cherednychenko, G. V. Chaplygina

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

We observed 43 patients with cholestasis (21 — with acute viral hepatitis A and B and 22 — with chronic viral hepatitis B and C). Etiological diagnosis was based on the identification of specific markers of the spectrum. These 43 patients in addition to basic therapy ursodeoxycholic acid as a drug Ursosan of company «PRO.MED.CS Praha a.s.» (Czech Republic). The control group consisted of 17 patients with acute viral hepatitis. Clinical signs are jaundice and itching of the skin, abdominal pain, significant hepatomegaly. Serum bilirubin level rises due to the conjugated fraction, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase. When ultrasound revealed dilated bile ducts in the liver parenchyma, reactive edema of the gallbladder wall, signs of hypomotility dyskinesia. Appointment ursosan in acute and chronic viral hepatitis occurring with cholestasis leads to the clinical and biochemical effects, and has a beneficial effect on the state of the liver and gall bladder.

Keywords: acute and chronic viral hepatitis, cholestasis syndrome, swelling of the gallbladder wall, children, ursodeoxycholic acid

Контактная информация: Молочкова Оксана Вадимовна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней у детей № 1 РНИМУ; Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9; (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru (Molochkova Oksana — CMS, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children of Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health; Shmitovskiy proezd, 29, CMCH №9, Moscow, 123317, Russia; (499) 256-60-26); ci-journal@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

Термин «холестаз» (застойная желтуха) был введен в клиническую практику во второй половине XX века. Еще С. П. Боткин впервые описал, что желтуха является лишь одним из симптомов самостоятельной «острой инфекционной формы» и возникает не только в результате препятствия на пути оттока желчи, но и при поражении паренхимы печени. Установление вирусной природы поражения печени привело к выделению особой формы вирусного гепатита, которую стали описывать как «гепатит с холестатическим синдромом», «холестатический гепатит». Однако до настоящего времени частота холестатических форм вирусного гепатита, критерии его диагностики остаются малоизученными. Трудности диагностики синдрома холестаза связаны с тем, что основные клинические и биохимические критерии холестаза свойственны и самому гепатиту.

Образование желчи происходит в гепатоцитах, которые секретируют в желчные каналцы соли желчных кислот, холестерин, конъюгированный билирубин, фосфолипиды, белки, электролиты и воду. Секреторный билиарный аппарат состоит из транспортных белков канальцевой мембраны, цитоскелета и внутриклеточных органелл. Холестаз — это нарушение образования или тока желчи на любом участке желчевыводящих путей, от синусоидальной мембраны гепатоцита до впадения об-

щего желчного протока в двенадцатиперстную кишку. Возможные клеточные (т. е. внутрипеченочные) механизмы развития холестаза при отсутствии внепеченочного холестаза (т. е. отсутствии механической обструкции желчных протоков вне печени (камень, стриктура протоков и т. д.) — это поражение цитоскелета и мембраны гепатоцита вследствие действия инфекционного агента, токсических лекарств и др. Морфологически при холестазе происходит накопление желчи в гепатоцитах и желчных путях [1].

При холестазе в кровь попадают и задерживаются компоненты, в норме экскретируемые в желчь. В сыворотке крови повышается концентрация желчных кислот, билирубина за счет конъюгированной фракции, нарастает уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) — билиарного изофермента, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Клиническими признаками являются иктеричность и зуд кожи.

В настоящее время является актуальным и вопрос о выборе эффективных средств и терапии холестаза. Патогенетически оправданным средством лечения холестаза является урсодезоксихолевая кислота.

В гепатоцитах синтезируются первичные желчные кислоты — хенодезоксихолевая и холевая, которые накапливаются в желчном пузыре и после его сокращения посту-

Таблица 1. Динамика биохимических показателей у детей с хроническими вирусными гепатитами, леченных Урсосаном

Показатель	До лечения	Во время лечения (3—5 мес.)	Через 6 мес. после окончания лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	37,3 ± 0,9	21,2 ± 1,5**	18,1 ± 0,9
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	19,5 ± 0,6	11,1 ± 0,6**	9,2 ± 0,2*
ЩФ, мкмоль/л • час	9,5 ± 1,1	4,7 ± 0,32**	3,5 ± 0,5
ГГТП, Ед/л	115,3 ± 13,9	69,1 ± 7,8**	54 ± 6,5

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

пают в двенадцатиперстную кишку. Из них под воздействием анаэробных бактерий в толстой кишке образуются вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая. Также образуется и урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — третичная, составляющая до 5% от всех желчных кислот. Она более полярна и гидрофильна, чем другие желчные кислоты и конкурентно заменяет эндогенные гидрофобные желчные кислоты. Это проявляется положительным холеретическим влиянием, которое вследствие увеличения пассажа желчи способствует повышенному выведению токсических веществ из печени. Это антихолестатический эффект. В ряде исследований показаны и другие эффекты действия УДХК, к которым относятся: гепатопротективный (встраивается в мембрану гепатоцита, восстанавливает структуру и защищает от повреждений); литолитический; гипохолестериновый; антиоксидантный; антифибротический; иммуномодулирующий [2—6].

В последние годы был показан и антиапоптотический эффект действия УДХК, что особенно важно при лечении вирусных гепатитов, т.к. по данным исследований, при острых и хронических вирусных гепатитах выявлено усиление апоптоза гепатоцитов от 12 до 65% [5], а также и лейкоцитов крови: при ХГ В и С — в 15—18 раз, а при острых гепатитах — более чем в 30 раз [6]. Антиапоптотический эффект применения препарата УДХК — Урсосана — был показан и при вирусных гепатитах у детей [6].

По данным инфекционного отделения ДГКБ № 9, в последние годы отмечается нарастание частоты синдрома холестаза при вирусных гепатитах у детей от 0,9 до 4,9% при острых гепатитах до 5,9% — при хронических.

Синдром холестаза встречается как при острых, так и при хронических вирусных гепатитах различной этиологии. Мы наблюдали 43 больных с синдромом холестаза (21 — с острым вирусным гепатитом (ОВГ) А и В и 22 — с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ)). Острый процесс, в основном, был представлен гепатитом А. Среди хронического гепатита преобладал В (17), у 5 больных был ХГС. Этиологический диагноз проводился на основании выявления спектра специфических маркеров вирусных гепатитов В сыворотке крови методом ИФА и ПЦР (анти-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, ДНК HBV, анти-HCV, РНК HCV).

Эти 43 больных помимо базисной терапии получали урсодезоксихолевую кислоту в виде препарата Урсосан (Ursosan) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.» (Чехия), регистрационный номер П N016302/01. Группу контроля составили 17 больных острым вирусным гепатитом, подобранных по случайному признаку.

Наиболее характерными клиническими симптомами холестаза при остром вирусном гепатите являлись желтуха застойного характера, кожный зуд, боли в животе, гепатомегалия, симптомы интоксикации. В отличие от вирусного гепатита без синдрома холестаза, эти симптомы доминировали в клинике как преджелтушного, так и желтушного периодов, и сохранялись более длительно. В разгар желтушного периода в биохимическом анализе крови отмечалось увеличение общего билирубина выше 150 мкмоль/л за счет конъюгированной фракции, уровня ЩФ и ГГТП, холестерина на фоне высокой активности АлАТ и АсАТ.

Ценным критерием диагностики синдрома холестаза оказалось ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей. Выявлялись расширенные желчные протоки в паренхиме печени, реактивный отек стенки желчного пузыря (рис. 1), признаки гипомоторной дискинезии.

Препарат УДХК — Урсосан назначался в суточной дозе 10—15 мг/кг (1—2 капсулы) 1 раз на ночь, в течение 21—35 дней при остром гепатите и курсом 3—6 мес. — при хронических гепатитах.

В основной группе больных с острым гепатитом клиническое улучшение отмечалось уже на 10,1 ± 0,9 день от начала лечения, которое проявлялось исчезновением симптомов интоксикации, улучшением аппетита, уменьшением желтухи и кожного зуда, исчезновением болей в животе. У больных в контрольной группе улучшение наступало несколько позже, в среднем, на 14,2 ± 1,1 день ($p < 0,001$). Кожный зуд, отмеченный у 16 из 21 больных до начала лечения УДХК, исчезал к 12,5 ± 1,3 дню, а в группе контроля — к 15,2 ± 0,3 дню ($p < 0,001$). Нормализация размеров печени у больных, леченных Урсосаном, происходила к 19,2 ± 0,9 дню лечения, у больных в контрольной группе — к 23,5 ± 0,9 дню ($p < 0,001$).

У больных, леченных Урсосаном, достоверно быстрее по сравнению с контрольной группой происходила нор-



Рисунок 1. УЗИ: отек стенки желчного пузыря

мализация показателей пигментного обмена, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы.

По данным УЗИ, у больных, леченных Урсосаном, отек стенки желчного пузыря исчезал в те же сроки, что и у больных в группе контроля, (на $18,7 \pm 1,5$ день), но у всех больных, леченных Урсосаном, при выписке наблюдалось исчезновение осадка в полости желчного пузыря, в то время как у больных группы контроля осадок еще продолжал сохраняться при выписке из стационара.

Средняя продолжительность госпитализации больных, получавших Урсосан, была достоверно меньше, чем в группе контроля и составила $39,1 \pm 0,3$ и $45,7 \pm 0,3$ дня соответственно ($p < 0,001$).

При хронических вирусных гепатитах с синдромом холестаза контроль биохимических и ультразвуковых показателей проводился через 3, 6 и 12 месяцев. Через 3 месяца от момента назначения Урсосана у все больных отмечалось улучшение самочувствия, у 20 из 22 исчезал болевой синдром. У половины детей отмечалось уменьшение размеров печени и ее пальпаторной плотности. У 15 из 22 больных исчезла болезненность в точке проекции желчного пузыря.

В сыворотке крови на 3–5 месяце лечения отмечалась положительная динамика по всем биохимическим показателям (табл. 1). Нормализация уровня билирубина и уменьшение активности ферментов холестаза были отмечены у всех 22 больных, цитолиза — у 17 больных.

По данным ультразвукового исследования, у 6 из 12 больных, у которых до лечения был обнаружен осадок в полости желчного пузыря, он полностью растворился, у других 6 больных — уменьшился в 2 раза. Через 6 месяцев в половине случаев при УЗИ наблюдалось улучшение эхо-структуры печени.

Побочных реакций при применении Урсосана в указанных дозах выявлено не было. В единичных случаях наблюдалось размягчение стула, которое быстро купировалось снижением дозы.

Заключение

Таким образом, назначение Урсосана как при острых, так и при хронических вирусных гепатитах, протекающих с синдромом холестаза, приводит к клиническому и биохимическому эффекту, а также оказывает благоприятное действие на состояние ткани печени и желчного пузыря. Урсодезоксихолевая кислота должна считаться препаратом выбора в терапии синдрома холестаза при вирусных гепатитах.

Также назначение УДХК показано при затяжном течении острых вирусных гепатитов, при острых гепатитах, возникших на фоне предшествующей патологии гепатобилиарного тракта, при необходимости применения гепатотоксических препаратов (например, при лечении туберкулеза), при хронических вирусных гепатитах с маркерами репликации, совместно с противовирусной терапией.

Дозы применения Урсосана — 10–15 мг/кг внутрь после еды в 1–2 приема (вся доза или большая часть после ужина) курсами до 3–6 мес.

Литература:

1. Шерлок Ш. Дули. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 415 с.
2. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 640 с.
3. Лечение Урсосаном холестаза при острых и хронических вирусных гепатитах у детей / Г.В. Выставкина, А.Г. Писарев, В.Ф. Учайкин, Г.В. Чаплыгина // Детские инфекции. — 2002. — № 1. — С. 40–43.
4. Singh J., Arora A., Garg P.K. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors // Postgrad. Med. J. — 1995. — V. 71 (836) — P. 359–362.
5. Дмитриева Е.В. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний печени различной этиологии: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2003.
6. Рейзис А.Р. Апоптоз и антиапоптотическая терапия при хронических гепатитах В и С / А.Р. Рейзис, Н.В. Матанина, Д.А. Шмаров // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 11–14.

References:

1. Sherlok Sh. Duli. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey* [Diseases of the Liver and Biliary Tract]. — M.: GEOTAR-Media, 1999. — 415 s. (In Russ).
2. Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. *Infektsionnaya gepatologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Infectious Hepatology: a Guide for Physicians]. — M.: GEOTAR-Media, 2012. — 640 s. (In Russ).
3. Lechenie Ursosanom holestaza pri ostrykh i hronicheskikh virusnykh gepatitah u detey [Treatment Ursosanom cholestasis in acute and chronic viral hepatitis in children] / G.V. Vyistavkina, A.G. Pisarev, V.F. Uchaykin, G.V. Chaplygina // *Detskie Infektsii* [Children infection]. — 2002. — № 1. — S. 40–43. (In Russ).
4. Singh J., Arora A., Garg P.K. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors // Postgrad. Med. J. — 1995. — V. 71 (836) — P. 359–362.
5. Dmitrieva E.V. *Rol apoptoza v patogeneze zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii* [Role of apoptosis in the pathogenesis of liver diseases of different etiologies]: Avtoref. Diss. ... d.m.n. — M., 2003. (In Russ).
6. Reyzis A.R. Apoptoz i antiapoptoticheskaya terapiya pri hronicheskikh gepatitah B i C [Apoptosis and antiapoptotic therapy in chronic hepatitis B and C] / A.R. Reyzis, N.V. Matanina, D.A. Shmarov // *Detskie Infektsii* [Children infection]. — 2006. — T. 5, № 4. — S. 11–14. (In Russ).

Отдаленные последствия гепатита А у детей

В. Ф. УЧАЙКИН, О. Б. КОВАЛЕВ, О. В. МОЛОЧКОВА, Т. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО

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

Различные варианты затяжных форм гепатита А, течение с обострением по-прежнему вызывают дифференциально-диагностические трудности и ошибки. Сохраняющиеся до настоящего времени тяжелые и холестатические формы гепатита А у детей, фульминантные формы у подростков, взрослых и беременных позволяет считать эту проблему актуальной.

Сохраняется актуальной и перспективной задача вакцинопрофилактики гепатита А в рамках Национального календаря профилактических прививок России. Многочисленные исследования показали, что французская вакцина AVAXIM 80 показала хорошую иммуногенность и безопасность применения у детей.

Ключевые слова: гепатит А, течение, исходы, отдаленные последствия, дети, вакцинация, инактивированная вакцина AVAXIM 80

Long-term Consequences of Hepatitis A in Children

V. F. Uchaikin, O. B. Kovalev, O. V. Molochkova, T. V. Cherednychenko

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

Various embodiments of lingering forms of hepatitis A, for the aggravation still cause differential diagnostic difficulties and mistakes. Continuing to the present heavy and cholestasis form of hepatitis A in children, fulminant form of adolescents, adults and pregnant women let to suggest this issue to be relevance.

The task of vaccine prevention of hepatitis A in the National Immunization Schedule Russia keeping up to be relevance and perspective. Numerous studies have shown that the French vaccine AVAXIM 80 showed good immunogenicity and safety vaccinate in children.

Keywords: Hepatitis A, course, outcomes, long-term consequences, children, vaccination, inactivated vaccine AVAXIM 80

Контактная информация: Ковалев Олег Борисович — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней у детей № 1 РНИМУ; Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9; (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru (Kovalev Oleg — DMS, Professor of Department of Infectious Diseases in Children of Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health; Shmitovskiy proezd, 29, CMCH №9, Moscow, 123317, Russia; (499) 256-60-26); ci-journal@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

Проблема гепатита А относительно хорошо исследована [1—4]. Гепатитом А (ГА) болеют преимущественно дети. Однако, в последнее время, в результате повышения уровня гигиены в западных странах, ГА все чаще наблюдается у взрослых. Достаточно хорошо исследован возбудитель болезни, разработаны критерии клинической и лабораторной диагностики. Хорошо изучены клинические проявления. Но приходится констатировать, что заболевание может протекать в две фазы или с картиной холестаза, изредка — даже в виде фульминантной формы.

Течение гепатита А, как правило, благоприятное. Однако нельзя забывать о холестатическом варианте течения, когда необходимо считаться со значительным повышением содержания билирубина (> 300 мкмоль/л), которое может сохраняться в течение 2—5 мес. и сопровождаться зудом, лихорадкой и похуданием [4]. Кроме того, нужно всегда помнить о двухфазном течении гепатита А (так называемые Relaps-формы), с повторным выявлением возбудителя в фекалиях, поскольку в этих случаях постоянно возникают дифференциально-диагностические трудности и ошибки.

И наконец, общеизвестно, что частота фульминантных форм гепатита А в Европе составляет 0,01%, при этом выживаемость находится в пределах от 33 до 61%. 1,5—19% всех случаев фульминантного течения острых гепатитов этиологически связаны с гепатитом А [3—4].

Таким образом, в настоящее время представляют интерес клинические варианты течения, исходы и отдаленные последствия ГА, а наиболее актуальной перспективной задачей является разработка эффективной профилактики на основе вакцинации и включение вакцины против гепатита А в Национальный календарь профилактических прививок России.

Гепатит А — заболевание с широким диапазоном клинических проявлений: от инapparантных субклинических форм, протекающих без клинических симптомов, до клинически выраженных форм с яркими симптомами интоксикации и довольно тяжелыми метаболическими нарушениями [2—5].

При типичном течении болезни отчетливо выражена цикличность с последовательной сменой четырех периодов: инкубационного, преджелтушного, желтушного и постжелтушного. Учитывая, что нередко встречаются безжелтушные формы, правильнее различать следующие периоды болезни: инкубационный, продромальный, или начальный (преджелтушный), период разгара (полное развитие болезни) и период реконвалесценции.

Период реконвалесценции в соответствии с его сущностью можно еще называть восстановительным, или репаративным периодом. Этим подчеркивается большое клиническое значение его, поскольку процесс выздоровления при гепатите А, хотя и является неизбежным, но все же осуществляется многоступенчато и имеет несколько вариантов.

Разработки на кафедре детских инфекций РНИМУ позволили создать универсальную кривую, характеризующую закономерность функционального восстановления печени у больного, типичные ее различия при остром, затяжном и хроническом течении вирусных гепатитов [6]. Так, при исследовании темпа функционального восстановления печени было выявлено, что через 8—10 дней от разгара заболевания при остром течении количественное распределение больных с учетом темпа функционального восстановления было следующим: универсальный (нормальный) темп имело 78% больных, замедленный — 16% и быстрый — 6% пациентов, тогда как у больных с затяжным течением и в случае последующей

хронизации процесса замедленный темп функционального восстановления имела половина больных в каждой группе. В связи с этим прогноз вероятности острого течения вирусного гепатита при нормальном темпе функционального восстановления равен 0,93, затяжного — 0,04 и хронического — 0,03. Среди больных с замедленным темпом функционального восстановления вероятность формирования хронического гепатита и затяжного течения резко возрастает и соответственно равняется 0,13 и 0,15. Т. е. среди больных с замедленным темпом функционального восстановления в среднем у одного ребенка из 8 в исходе заболевания будет хронический гепатит. А замедленный темп функционального восстановления чаще отмечался у больных с отягощенным преморбидным фоном и при наличии сопутствующих и интеркуррентных заболеваний.

Следовательно, больные, имеющие через 8–10 дней от разгара заболевания замедленный темп функционального восстановления печени в сочетании с замедлением темпа клинического выздоровления, нуждаются, по нашему мнению, в самом пристальном внимании, которое должно быть направлено на проведение дополнительных клинико-лабораторных исследований, уточнение показателей преморбидного фона, поскольку такие данные помогают выявить больных, у которых хронизация процесса наиболее вероятна.

Течение гепатита А по продолжительности может быть острым и затяжным, а по характеру — гладким без обострений, с обострениями, а также с осложнениями со стороны желчных путей и с наложением интеркуррентных заболеваний.

В основу разграничения острого и затяжного течения положен временной фактор. При остром течении полное восстановление структуры и функции печени наступает через 2–3 мес., тогда как при затяжном течении — через 5–6 месяцев от начала болезни.

Острое течение. По нашим данным, острое течение наблюдается у 96,5% детей с верифицированным гепатитом А. В рамках острого течения может быть очень быстрое исчезновение клинических симптомов, и к концу 2–3 недели болезни наступает полное клиническое выздоровление с нормализацией функционального состояния печени, но может быть и более медленная обратная динамика клинических проявлений с замедленным темпом восстановления функций печени. У этих детей общая продолжительность болезни, хотя и укладывается во временные рамки острого гепатита (2–3 мес.), но в течение 6–8 нед. после исчезновения желтухи могут оставаться те или иные жалобы (нарушение аппетита, неприятные ощущения в области печени и др.), а также увеличение, уплотнение или болезненность печени, редко — увеличение размеров селезенки, неполная нормализация функций печени (по результатам функциональных проб) и др. Среди обследованных нами 1158 детей, перенесших гепатит А, к моменту выписки из стационара (25–30-й день болезни) у 2/3 детей полностью отсутствовали клинические симптомы болезни и происходила нормализация большинства функциональных проб печени. При этом симптомы интоксикации у 73% детей исчезли уже к 10 дню болезни. Желтушность кожных покровов у 70% детей исчезла к 15 дню

болезни, у остальных 30% она держалась в виде небольшой иктеричности склер до 25 дня. Полная нормализация показателей пигментного обмена у 2/3 детей наступила к 20 дню, у остальных — к 25–30 дню болезни. Активность печеночно-клеточных ферментов достигала нормальных значений к этому сроку у 54% больных; у 41% детей к этому периоду нормализовались размеры печени, у остальных (59%) край печени хотя и выступал из-под реберной дуги не более, чем на 2–3 см, но у большинства из них это увеличение можно было связать с возрастными особенностями. Через 2 месяца от начала заболевания лишь у 14,2% детей, перенесших гепатит А, отмечалась незначительная гиперферментемия (показатели АлАТ превышали нормальные значения не более, чем в 2–3 раза) в сочетании с небольшим увеличением размеров печени (край печени выступал из-под реберной дуги на 1–2 см), повышением тимоловой пробы и явлениями диспротеинемии. Патологический процесс в этих случаях мы расценили как затянувшаяся реконвалесценция. Дальнейшее течение болезни у большинства этих больных также доброкачественное.

У 11,6% детей через 6 мес. от начала заболевания выявлялись различные последствия гепатита А, в том числе у 4,4% — увеличение и уплотнение печени при полном сохранении ее функций, у 7,2% — боли в животе за счет дискинезии желчных путей (3%), холецистита или холангита (1,5%), гастродуоденита (2,5%), панкреатопатии (0,2%). Ни в одном случае мы не наблюдали формирования хронического гепатита.

Выздоровление с анатомическим дефектом, постгепатитная гепатомегалия (остаточный фиброз). Это длительно или пожизненно сохраняющееся увеличение размеров печени после перенесенного гепатита А при полном отсутствии клинических симптомов и лабораторных сдвигов. Морфологической основой гепатомегалии является остаточный фиброз печени, при этом дистрофические изменения со стороны гепатоцитов полностью отсутствуют, но возможны пролиферация Купферовских клеток и огрубение стромы. Следует, однако, отметить, что не любое увеличение печени после острого гепатита можно трактовать как остаточный фиброз. По данным нашей клиники, увеличение размеров и уплотнение печени через 1 мес. после выписки из стационара отмечается у 32,4% детей, через 3 мес. — у 24%, а через 6 мес. — у 11,6% детей. У всех этих детей печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5–2,5 см и была безболезненной, а биохимические тесты указывали на полное восстановление ее функциональной активности. По формальным признакам такое увеличение размеров печени можно было бы трактовать как остаточный фиброз печени в исходе гепатита А. Однако при тщательном изучении анамнеза и в результате целенаправленного обследования (УЗИ, иммунологические тесты и др.) у большинства этих детей увеличение размеров печени мы расценили как конституциональную особенность или как результат перенесенных ранее других заболеваний. Только у 4,5% детей мы смогли документировать остаточный фиброз в исходе гепатита А.

Затяжное течение наблюдается не более чем у 4—5% больных. Формирования хронического гепатита не отмечается.

Затяжное течение. Под затяжным гепатитом следует понимать такой патологический процесс, который характеризуется стойкими клиническими, биохимическими и морфологическими признаками активного гепатита длительностью от 3 до 6—9 месяцев. При гепатите А затяжной гепатит встречается относительно редко. С. Н. Соринсон наблюдал затяжное течение при гепатите А у 2,7% больных, И. В. Шахгильдян — у 5,1%, П. А. Даминов — у 10%. Относительно широкий диапазон колебаний частоты затяжного течения гепатита А можно объяснить не только разным составом больных, но в первую очередь неодинаковым подходом к его диагностике. К затяжному гепатиту принято относить все случаи заболевания, продолжающиеся от 3 до 6 мес. По нашему мнению, при гепатите А у детей затяжной гепатит следует диагностировать при продолжительности заболевания более 2 месяцев.

У больных с затяжным гепатитом А начальные проявления болезни мало чем отличались от таковых при остром гепатите. Заболевание, как правило, начиналось остро с подъема температуры тела до 38—39°C и появления симптомов интоксикации. Длительность желтушного периода в среднем составила 5 ± 2 дня. С появлением желтухи симптомы интоксикации обычно ослабевали. Максимальной выраженности желтуха достигала на 2—3 день желтушного периода. В большинстве случаев симптомы интоксикации и желтухи исчезали в сроки, соответствующие острому течению болезни. Нарушение цикличности выявлялось лишь в периоде ранней реконвалесценции. При этом длительно оставались увеличенными размеры печени, редко селезенки. В сыворотке крови активность печеночно-клеточных ферментов не обнаруживала тенденции к нормализации и оставались высокими показатели тимоловой пробы. У четверти больных с отчетливой первоначальной положительной динамикой клинических и биохимических показателей в периоде реконвалесценции вновь повысилась активность АлАТ и Ф-1-ФА и выросла величина тимоловой пробы, при этом только в единичных случаях появлялась незначительная (количество билирубина не превышало 35 мкмоль/л) и кратковременная желтуха.

Затяжной гепатит А у детей заканчивается выздоровлением. Однако среди наблюдавшихся нами 73 детей с затяжным гепатитом А у 63 выздоровление наступило в сроки от 3 до 5 месяцев и лишь у 6 детей в более поздние сроки, в том числе у 3 детей полное восстановление функции печени наступило на 9 и даже 12 месяце от начала болезни, что формально укладывается в сроки хронического течения заболевания.

Более того: морфологические данные, полученные нами при пункционной биопсии печени на 4—6 мес. от начала болезни, свидетельствовали о продолжении острого процесса при отсутствии признаков хронического гепатита.

Представленные нами фактические данные показывают, что процесс выздоровления при затяжном гепатите А может существенно затягиваться и быть более 6 месяцев. И на это имеются соответствующие патогенетические основания. В основе возникновения затяжного гепатита А

лежат особенности иммунологического реагирования. Показатели клеточного иммунитета у таких больных на протяжении всего острого периода характеризуются незначительным снижением количества Т-лимфоцитов и почти полным отсутствием сдвигов со стороны иммунорегуляторных субпопуляций. При этом коэффициент отношения Т-хелперы/Т-супрессоры не отклоняется от нормальных значений. Отсутствие перераспределения иммунорегуляторных субпопуляций, надо полагать, не способствует глобулинопродукции. У больных с затяжным гепатитом А количество В-лимфоцитов и концентрация сывороточных IgG и IgM на высоте острого периода обычно находятся в пределах нормальных значений, а уровень специфических анти-HAV класса IgM хотя и повышается, но незначительно. Лишь в конце 2-го месяца от начала заболевания наблюдается некоторое понижение количества Т-супрессоров, что в конечном итоге приводит к увеличению количества В-лимфоцитов, возрастанию концентрации сывороточных иммуноглобулинов в 1,5—2 раза и увеличению уровня специфических анти-HAV класса IgM. Такие иммунологические сдвиги приводили, хотя и к запоздалой, но все же полной элиминации вируса и выздоровлению.

Таким образом, по характеру иммунологического реагирования затяжной гепатит А приближается к острому гепатиту, с той лишь особенностью, что при нем отмечается замедленный специфический иммуногенез и формируется удлинённый цикл инфекционного процесса.

Течение с обострением. В случаях течения с обострением имеются в виду усиление клинических признаков гепатита и ухудшение функциональных печеночных проб на фоне сохраняющегося патологического процесса в печени. Обострения следует отличать от рецидивов — повторного возникновения (после периода отсутствия видимых проявлений болезни) основного синдрома заболевания в виде увеличения размеров печени, нередко селезенки, появления желтухи, возможного повышения температуры тела и др. Рецидивы могут возникать и в виде безжелтушного варианта. Как обострения, так и рецидивы всегда сопровождаются повышением активности печеночно-клеточных ферментов, которое обычно предшествует их появлению и как бы сигнализирует об их возникновении. Обнаруживаются также соответствующие изменения осадочных белковых проб и других лабораторных тестов. В ряде случаев отмечается только отклонение со стороны печеночных тестов без каких-либо клинических проявлений болезни. Это так называемые биохимические обострения.

Почему возникают обострения и рецидивы — в настоящее время точно не установлены. Учитывая, что рецидивы возникают в большинстве случаев на 2—4 мес. от начала гепатита А, можно предполагать суперинфицирование вирусами другого вида гепатита. По данным литературы, в половине случаев во время «рецидива» обнаруживается транзиторная HBs-антигенемия, что свидетельствует в пользу наслонившегося гепатита В. Показано, что при наложении гепатита В течение гепатита А бывает волнообразным за счет ферментативных обострений, или возникают «рецидивы», протекающие с типичной клинической картиной гепатита В. Исследования,

проведенные в нашей клинике, подтверждают роль суперинфекции в генезе возникновения рецидивов при гепатите А. У части детей с так называемым «рецидивом» гепатита А мы документировали суперинфекцию НВ-вирусом (1,5%) или не могли исключить наложение гепатита С.

Однако, если вопрос о генезе возникновения рецидивов гепатита А большинством исследователей решается однозначно и расценивается как наложение другого вида гепатита, то понять причину обострений не всегда бывает просто. Весьма часто обострения гепатита А возникают у детей с так называемой затянувшейся реконвалесценцией, т. е. на фоне еще сохраняющейся активности печеночно-клеточных ферментов и нарушений других печеночных проб. Усиление активности патологического процесса в печени в таких случаях возникает без видимых причин и, как правило, на фоне циркуляции в крови специфических анти-HAV класса IgM. Можно, конечно, предполагать, как это делает, например, И. В. Шахгильдян, что в этих случаях имеет место заражение другим антигенным вариантом вируса гепатита А, но все же больше оснований считать, что основной причиной возникновения обострения является активация вируса, возникающая у ребенка с функциональной недостаточностью иммунитета и запаздыванием полноценного иммунологического реагирования, следствием чего может явиться низкий уровень специфического антителогенеза и повторный прорыв вируса в свободную циркуляцию. В ряде случаев, в периоде, предшествующем возникновению обострения, мы наблюдали снижение титра анти-HAV класса IgA в сыворотке крови.

Течение с поражением желчных путей. При гепатите А поражение желчных путей обычно проявляется дискинетическими явлениями, которые могут быть диагностированы в любом периоде болезни. Преобладающим типом дискинезии является гипертонический, характеризующийся гипертонией мышцы — сжимателя, повышенным тонусом пузырного протока и желчного пузыря. Эти изменения отмечаются при любой форме гепатита А, но более резко выражены при среднетяжелой форме, особенно у больных с холестатическим синдромом.

У большинства детей дискинетические явления в желчевыводящих путях проходят без какого-либо лечения по мере ликвидации симптомов вирусного поражения печени, что дает основание их возникновение в остром периоде болезни связывать непосредственно с HAV-инфекцией. Поражение желчных путей в остром периоде гепатита А существенно не влияет на характер течения патологического процесса в печени. Общая продолжительность болезни в большинстве случаев укладывается в рамки острого гепатита. Только в редких случаях поражение желчных путей сопровождается холестатическим синдромом. Нередко поражение желчных путей выявляется в периоде реконвалесценции. При этом дети жалуются на периодически возникающие боли в животе, тошноту, иногда рвоту. Часто у них бывает отрыжка натошак. При объективном осмотре удается обнаружить болезненность печени, преимущественно в проекции желчного пузыря. В части случаев отмечаются положительные «пузырные» симптомы и гепатомегалия без отчетливых субъективных жалоб.

Течение с наложением интеркуррентных заболеваний. Считается, что сочетание двух инфекционных заболеваний всегда оказывает взаимное влияние на их клиническое течение. Многие рассматривают и интеркуррентные заболевания как одну из возможных причин обострений, рецидивов и затяжного течения гепатита А.

В доступных источниках высказывается мнение об отягощающем влиянии на течение болезни таких интеркуррентных инфекций, как дизентерия, пневмония, брюшной тиф, ОРВИ, корь, коклюш, а также глистной инвазии, гастроудоденита, язвенного колита и многих других.

Однако, большинство данных литературы по проблеме гепатитов-микст мало убедительны, так как наблюдения проводились на не верифицированном гепатите А, и, следовательно, не исключали гепатит В, С и «ни А, ни С» у этой группы больных.

Среди наблюдавшихся нами 987 детей с верифицированным гепатитом А в 33% случаев заболевание протекало в сочетании с другими инфекциями, в том числе у 23% с ОРВИ и у 4% — с инфекцией мочевыводящих путей.

Однако, следует отметить, что существенного влияния интеркуррентных заболеваний на выраженность клинических проявлений, степень функциональных нарушений, а также характер течения, ближайшие и отдаленные исходы гепатита А мы не наблюдали. Лишь у отдельных больных при наложении интеркуррентного заболевания вновь отмечалось увеличение размеров печени, оживление активности печеночно-клеточных ферментов, увеличение показателя тимоловой пробы и даже замедленный темп функционального восстановления печени. Однако и у этих детей связать отмеченные изменения исключительно только с налегающей инфекцией не представлялось возможным. Очевидно, что вопрос о взаимном влиянии гепатита А и сопутствующих заболеваний нельзя считать полностью решенным; по нашему мнению, нет достаточных оснований преувеличивать или недооценивать значение интеркуррентных заболеваний для тяжести, характера течения и исходов гепатита А у детей.

Повышение невосприимчивости к HAV-инфекции и вакцинопрофилактика. Среди мероприятий, направленных на повышение невосприимчивости населения к гепатиту А, определенное значение имеет введение нормального иммуноглобулина. Многочисленными исследованиями показано, что своевременное применение иммуноглобулина в очаге гепатита А, наряду с проведением других противоэпидемических мероприятий, способствует купированию вспышек в детских учреждениях. Заболеваемость клинически выраженными формами среди иммунизированных снижается, по сравнению с не иммунизированными, в несколько раз.

Профилактический эффект при иммунопрофилактике обеспечивается присутствием в препаратах коммерческого гамма-глобулина специфических антител (анти-HAV) класса IgG. Но поскольку для изготовления препаратов иммуноглобулина используется донорская кровь (плацентарная и абортная) от женщин, не болевших вирусным гепатитом, содержание антител к вирусу гепатита А в коммерческих гамма-глобулинах часто бывает низким. Именно этим можно объяснить недостаточную профилактическую эффективность многих серий иммуногло-

булиновых препаратов. В последние годы для повышения эффективности иммунопрофилактики проводят стандартизацию коммерческих гамма-глобулинов по титру антител к вирусу гепатита А. Показано, что наилучший профилактический эффект достигается при использовании иммуноглобулина с титром анти-НАV 1 : 10 000 и выше. Получить такой высокотитрованный иммуноглобулин обычно удается из крови доноров-реконвалесцентов гепатита А. В настоящее время по новой технологии создано несколько препаратов высокоактивных иммуноглобулинов, которые проходят клинические испытания.

Существует два вида иммунопрофилактики гепатита А: плановая и по эпидемическим показаниям. Иммуноглобулин вводят детям от 1 года до 14 лет, а также беременным женщинам, имевшим контакт с заболевшими гепатитом А в семье или детском учреждении в течение 7—10 дней, считая от первого случая заболевания. Детям в возрасте от 1 года до 10 лет вводят 1 мл 10% коммерческого иммуноглобулина, старше 10 лет и взрослым — 1,5 мл.

Отмечая отчетливый противоэпидемический эффект при использовании иммунопрофилактики, приходится все же признать, что ее возможности ограничены. Даже при соблюдении всех необходимых условий (поголовная иммунизация контактных, высокое содержание в препаратах анти-НАV) индекс эффективности не превышает 3. Кроме того, приходится учитывать, что продолжительность защитного иммунитета не превышает 5—6 мес., поэтому при возникновении повторных случаев заболевания по истечении этого срока приходится прибегать к повторному введению иммуноглобулина, что само по себе не безразлично, так как может приводить к повышенной сенсibilизации, поэтому радикальное решение проблемы профилактики гепатита А возможно лишь с помощью вакцин [7, 8].

Первый прототип вакцины против гепатита А был сделан в 1978 году. Был получен формализированный гомотенат печени от НАV-инфицированных вирусом гепатита А. В настоящее время предложено несколько вариантов инактивированной вакцины против гепатита А.

Вакцинацию против гепатита А рекомендуется начинать с 12-месячного возраста. Стандартный первичный курс состоит из одной дозы. Поддерживающую вторую дозу рекомендуется вводить спустя 6—12 месяцев после первой дозы. В наставлении к отечественной вакцине против гепатита А рекомендуется трехкратная вакцинация по схеме 0, 1, 6 месяцев с последующей ревакцинацией через каждые 5 лет.

Вакцины против гепатита А формируют гуморальный иммунитет к НАV. После одной дозы вакцины протективный уровень иммунитета формируется у 95% вакцинированных и у большинства из них он сохраняется не менее года. После 2-й бустерной дозы титр антител резко возрастает и практически у всех обеспечивает надежную защиту на протяжении 10 лет. Согласно контрольным исследованиям, количество антител после применения вакцины практически не отличается от такового у лиц, перенесших это заболевание, и поэтому до настоящего времени не решен окончательно вопрос о целесообразности последующих ревакцинаций.

По аналогии с другими инактивированными вакцинами, можно предположить, что длительность поствакцинального иммунитета не может быть продолжительной и, скорее всего, встанет вопрос о ревакцинирующих дозах через 5 или 10 лет. Однако, этот вопрос нуждается в дополнительном изучении. Теоретически можно допустить, что поскольку в нашем регионе слишком высока циркуляция вируса гепатита А, существует возможность естественной бустерной иммунизации, и за счет этого будет поддерживаться протективный иммунитет на протяжении всей жизни. Если исходить из таких предпосылок, вполне очевидно, что главная задача провести первичную вакцинацию, которая будет постоянно подпитываться естественной иммунизацией. Вместе с тем нетрудно предположить, что после массовой вакцинации против гепатита А наступит такой период, когда произойдет резкое снижение циркуляции вируса гепатита А и в этом случае уменьшится естественная иммунизация и, скорее всего, может произойти снижение уровня защищенности против гепатита А и тогда, возможно, более остро встанет вопрос о ревакцинирующих дозах через определенные промежутки времени.

Поскольку гепатит А относится к чрезвычайно распространенной инфекции в нашей стране, можно ставить задачу о поголовной вакцинации в детском возрасте.

В большинстве развитых стран вакцину против гепатита А рекомендуется вводить лицам из групп высокого риска: военнослужащим, путешественникам в регионы с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А (Африка, Азия, Средний Восток, Центральная и Южная Америка), лицам с профессионально высоким риском заболевания гепатитом А (работники санитарной службы, пищеблоков, медицинских учреждений, организованных дошкольных учреждений и др.), проживающим в регионах с высокой циркуляцией эпидемических клонов возбудителя болезни в условиях низкого санитарно-гигиенического уровня жизни и другим.

Инактивированные вакцины против гепатита А относительно мало реактогенны. Примерно у 15% лиц в месте введения отмечают местную реакцию в виде болезненности, припухлости, покраснения; у 0,5% вакцинированных отмечают сильные боли. Нарушение общего самочувствия с головными болями, недомоганием, чувство жара, ознобы, тошнота, рвота, потеря аппетита и др. отмечают не более чем у 3—10% вакцинированных лиц. Они возникают в первые 24 часа от момента введения вакцины и проходят через несколько часов. На повторное введение вакцины частота побочных реакций бывает значительно меньше.

Вакцину против гепатита А можно сочетать с любой другой вакциной, декларируемой календарем профилактических прививок, при условии введения в разные участки тела и разными шприцами.

Одной из зарегистрированных и хорошо себя зарекомендовавших в России вакцин против гепатита А является Аваксим 80 (AVAXIM 80) производства Санофи Пастер, Франция. AVAXIM 80 содержит 80 единиц антигена инактивированного вируса гепатита А штамма GBM, выращенного на клетках MRC₅, выпускается в шприц-дозе 0,5 мл.

САНОФИ ПАСТЕР

СОЗДАВАЯ ВАКЦИНЫ, УКРЕПЛЯЯ ВЕРУ В БУДУЩЕЕ



ПЕНТАКСИМ®

Вакцина против коклюша (бесклеточная), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b

- Надежная защита от пяти инфекционных заболеваний в одной вакцине
- Удобство в применении: снижение инъекционной нагрузки
- Хорошо переносится детьми

АВАКСИМ80

Эффективная защита против гепатита А

- Высокая иммуногенность и длительная защита
- Удобный график вакцинации и ревакцинации
- Применяется у детей с 1 года до 15 лет включительно

ПНЕВМО 23

Полноценная защита от пневмококковой инфекции

- Надежная защита от пневмококковых инфекций, включая пневмонии и менингиты
- Показана в первую очередь детям, посещающим детские сады, школы; длительно и часто болеющим детям; детям с хроническими заболеваниями
- Эффективна и хорошо переносится

ВАКСИГРИП

Современная сплит-вакцина против гриппа для детей и взрослых

- Специальная детская дозировка – 0,25 мл для детей с 6 месяцев до 3 лет
- Эффективна как отдельно, так и в сочетании с вакциной против пневмококковой инфекции Пневмо 23

SANOFI PASTEUR 

Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу:
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22
тел.: (495) 721 14 00, (495) 935 86 90/92/93/94/95;
факс: (495) 721 14 11, (495) 935 86 96
www.privivka.ru
отдел фармаконадзора: (495) 935 86 91

В ходе множественных отечественных и зарубежных исследований была показана высокая иммуногенность, а также хорошая переносимость и безопасность вакцины Аваксим 80 [9–11]. Так, после однократного введения AVAXIM 80 стимулировала серопротективный уровень (≥ 30 МЕ/л) через 1 нед. у 90% привитых, через 2 нед. после вакцинации — у 98,3% привитых, а через 4 нед. — у 100% [11–13]. При массовой вакцинации у взрослых после введения 1 дозы Аваксим удалось достичь полной ликвидации заболеваемости, что позволяет рекомендовать эту вакцину для экстренной профилактики при ликвидации вспышек гепатита А. Также было показано сохранение защитных титров антител спустя 3 года даже после однократного введения вакцины Аваксим 80 [12].

На примере опыта Аргентины, где с 2005 г. начата иммунизация детей старше 1 года с использованием одной дозы инактивированной вакцины против гепатита А «Аваксим», продемонстрирована экономическая эффективность вакцинации против ГА, частота достижения и сохранность протективных уровней поствакцинальных антител после однократной вакцинации, а также влияние данной схемы массовой иммунизации на снижение показателей заболеваемости острым ГА и частоты случаев фульминантного ГА [13, 14].

Исследования показали, что AVAXIM 80 можно использовать для завершения курса вакцинации, начатого другой инактивированной вакциной против гепатита А. Для представленных на мировом рынке инактивированных вакцин продемонстрированы сходные иммуногенность и безопасность, а также взаимозаменяемость данных вакцин при введении второй, бустерной дозы [9, 10, 15, 16]. Вакцина Аваксим 80 иммуногенна и безопасна при сочетанной вакцинации против кори, краснухи, паротита [11], при ревакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Хиб-инфекции.

Заключение

Таким образом, гепатит А по-прежнему доминирует среди заболеваний печени. Гепатит А — острое, циклически протекающее заболевание с благоприятным исходом. При этом фульминантная форма встречается крайне редко, хронический гепатит не формируется. Но затяжное течение имеет свои особенности и небезразлично для больного. Различные варианты затяжных форм, течение с обострением по-прежнему вызывают дифференциально-диагностические трудности и ошибки. Вместе с тем гепатит А как инфекция с энтеральным механизмом заражения имеет широкое распространение, и успешная борьба с этим видом гепатита возможна лишь на пути головной иммунизации. Большие успехи достигнуты в создании вакцин против гепатита А на основе инактивированного вируса.

Сохраняется актуальной и перспективной задача вакцинопрофилактики гепатита А в рамках Национального календаря профилактических прививок России. Можно прививать детей в возрасте 1–3 лет перед поступлением в организованные коллективы, выезжающих на отдых, у моря, в страны Азии и Африки. Так как вакцина против гепатита А является инактивированной, она может сочетаться с любыми другими вакцинами, например при вве-

дении вакцины против кори, краснухи, паротита, при ревакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Хиб-инфекции, совместно с вакциной против ветряной оспы.

Многочисленные исследования показали, что французская вакцина AVAXIM 80 показала хорошую иммуногенность и безопасность применения у детей.

Литература/References:

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. — М.: Гэотар Медицина, 2006. — 687 с.
Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. *Infektsionnyie bolezni i vaksinoprofilaktika u detey* [Infectious diseases and vaccination in children]. — М.: Geotar Meditsina, 2006. — 687 s.
2. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV. — Москва, 2003. — 431 с.
Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Cherednichenko T.V. *Virusnyie gepatitiyi ot A do TTV* [Viral hepatitis A to TTV]. — Moskva, 2003. — 431 s. (In Russ).
3. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. — 10th ed. London: Blackwell Science Ltd., 1997. — 400 p.
4. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство /Пер. с нем.; под ред. А.А. Шептулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 432 с.
Mayer K-P. *Gepatit i posledstviya gepatita. Prakticheskoe rukovodstvo* [Hepatitis and effects of hepatitis. A Practical Guide]. — pod red A.A. Sheptulina. — М.: Geotar Meditsina, 1999. — 432 s. (In Russ).
5. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Ковалев О.Б. Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 3. — С. 7–12.
Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Kovalev O.B. *Klinicheskoe techenie, ot dalennyye posledstviya i ishodyi gepatita A u detey* [The clinical course, long-term consequences and outcomes of hepatitis A in children] // *Pediatricheskaya Farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2009. Т.6, № 3. С.7–12. (In Russ).
6. Нисевич Н.И., Марчук Г.И., Зубикова И.И. и др. Математическое моделирование вирусного гепатита. — М.: Наука, 1981. — 352 с.
Nisevich N.I., Marchuk G.I., Zubikova I.I. dr. *Matematicheskoe modelirovanie virusnogo gepatita* [Mathematical modeling of viral hepatitis]. — М. Nauka. — 1981. — 352 s. (In Russ).
7. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — М.: Гэотар Медицина, 2006. — 455 с.
Uchaykin V.F., Shamsheva O.V. *Rukovodstvo po klinicheskoy vaksinologii* [Manual of Clinical Vaccinology]. — М.: Geotar Meditsina. — 2006. — 455 s. (In Russ).
8. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика — 2009 (Справочник). — М., 2009. — 176 с.
V.K.Tatochenko, N.A.Ozeretskovskiy, A.M.Fedorov. *Immunoprofilaktika — 2009 (Spravochnik)*. [Immunization 2009 (Reference)]. — М., 2009. — 176 s. (In Russ).
9. Immunogenicity, safety, and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children / K. Abarca, I. Ibañez, C. Perret, P. Vial, J.—A. Zinsou // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2008. — 12. — P. 270–277.
10. An Open, Prospective, Randomized Study Comparing the Immunogenicity and Safety of Two Inactivated Hepatitis A Pediatric Vaccines in Toddlers, Children and Adolescents in China / Rong Cheng Li et al. // *Pediatr Infect Dis J*. — 2013; 32 : e77—e81.
11. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Hepatitis A Vaccine Given with Measles-Mumps-Rubella Vaccine to 12–13 Month Old Turkish Children / Yurdakoğlu et al. // *J Vaccines Vaccin*. — 2012. — V. 3 : Is. 5.

12. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina / C. Espul et al. // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 27 августа 2012.
13. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program / G. Cervio et al. // *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 16 сентября 2011.
14. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Массовая вакцинация против гепатита А с использованием одной дозы вакцины — опыт Аргентины // В мире вирусных гепатитов. — 2 (2013). — С. 13—18. *Massovaya vaksinatziya protiv gepatita A s ispolzovaniem odnoy dozyi vaksiny — opyt Argentiny* [Mass vaccination against hepatitis A with a single dose of vaccine — the experience of Argentina] / K.K. Kyuregyan, M.I. Mihaylov // *V Mire Virusnyih Gepatitov* [In the World of viral hepatitis]. — №2 (2013). — С. 13—18. (In Russ).
15. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Взаимозаменяемость инaktivированных вакцин против гепатита А // В мире вирусных гепатитов. — 3 (2013). — С. 8—11. *Vzaimozamenyaemost inktivirovannyih vaksin protiv gepatita A* [Interchangeability inaktivirovannyh hepatitis A vaccines] / K.K. Kyuregyan, M.I. Mihaylov // *V Mire Virusnyih Gepatitov* [In the World of viral hepatitis]. — №3, 2013. — С. 8—11. (In Russ).
16. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaxta 25 or Havrix 720 in children in Turkey / A. Soysal, I. Gokçe, T. Pehlivan, M. Bakir // *Eur J Pediatr*. — 2007. — 166 : 533—539.

Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации

Т. А. ЧЕБОТАРЕВА¹, Л. Н. МАЗАНКОВА¹, А. П. ХОПЕРСКОВА¹, В. В. МАЛИНОВСКАЯ², В. Д. КОЛЬЦОВ², Г. С. БРАГИНА²

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, кафедра детских инфекционных болезней¹,
ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ², Москва

В статье предложена современная программа реабилитации детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта. В результате показано, что интерфероно- и иммунотерапия является важным компонентом комплексного подхода к реабилитации детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания, положительно влияющим на характер иммунологических отклонений. Использование указанной схемы позволяет сократить частоту эпизодов ОРИ и увеличить продолжительность клинически благополучного периода после ее проведения.

Ключевые слова: дети, рекуррентные инфекции, ОРИ, иммунитет, ЧБД, интерфероны, ВИФЕРОН®

Recurrent Respiratory Infections in Children and the Program Immunorehabilitation

T. A. Chebotareva¹, L. N. Mazankova¹, A. P. Hoperskova¹, V. V. Malinovskaya², V. D. Koltsov², G. S. Bragina²

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Department of Pediatric Infectious Diseases¹,
Institute of Epidemiology and Microbiology after N.F. Gamalei Ministry of Health², Moscow

The paper proposed a modern rehabilitation program for children with recurrent infections of the respiratory tract. As a result, it is shown interferon and immunotherapy is an important component of an integrated approach to the rehabilitation of children with recurrent respiratory infections, positively influencing to the nature of the immunological abnormalities. Using this scheme can reduce the frequency of episodes of ARI and increase the duration of clinically successful period after the experimentation.

Keywords: children, recurrent infections, acute respiratory infections, immunity, RIC, interferons, viferon

Контактная информация: Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., проф. каф. детских инфекционных болезней, ведущий научный сотрудник отдела координации исследований Управления организации и координации научной деятельности ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; 125993, Москва, ул. Баррикадная 2/1, т. (495) 949-17-22 (Chebotareva Tatiana — doctor of Medical Science, Department of Infectious Diseases, Professor. Leading researcher of the Office of the organization and coordination of research activities Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 123995, Moscow, Barricadnaya street, 2/1, t_sheina@mail.ru)

УДК 616.2:615.03

Высокий уровень заболеваемости и летальность от инфекционных заболеваний у детей представляет актуальную проблему, несмотря на достижения фундаментальной медицины и успешное внедрение в медицинскую практику инновационных технологий для улучшения качества их диагностики и лечения [1]. При этом в общей структуре инфекционной заболеваемости у детей по-прежнему доминируют острые респираторные вирусные инфекции (ОРИ), показатели заболеваемости которыми ежегодно остаются высокими и не имеют тенденции к снижению [2].

В силу имеющихся анатомо-физиологических особенностей, организм ребенка не обладает достаточным уровнем резистентности к возбудителям инфекционных заболеваний [3]. Характерными возрастными отличиями иммунитета ребенка являются: относительная незрелость

макрофагально-фагоцитарного звена и склонность к незавершенному фагоцитозу, сниженная продукция интерлейкинов и интерферонов, низкая цитотоксическая активность лимфоцитов и естественных киллеров. Помимо этого, у детей раннего возраста ослаблены процессы активации системы комплемента, синтез антител имеет отсроченный характер, имеет место сниженная концентрация IgA. Все перечисленные факторы обуславливают склонность детей к частым респираторным заболеваниям, их более тяжелому течению и развитию осложнений.

В реализации респираторной инфекции у детей приобретают существенное значение сочетание, с одной стороны, возрастных особенностей иммунитета (незрелость, «поздний старт», отсутствие предшествующего иммунологического опыта), кратковременность противовирусного иммунитета, а с другой — высокой контагиознос-

Таблица 1. Интерфероновый статус детей в возрасте от 2 до 6 лет, проживающих в регионах с разным уровнем загрязнения окружающей среды

Показатели, МЕ/мл	Регион с умеренным уровнем загрязнения окружающей среды	Регион с очень высоким уровнем загрязнения окружающей среды	P_{1-2}	Норма ¹
ИФН сыв.	4 [4;8]**	6 [4;8]**	> 0,05	< 4
ИФН-альфа инд.	320 [160;514]	64 [24;96]	< 0,05	64–256
ИФН-гамма инд.	8 [8;64]	4 [2;4]*	< 0,05	16–64

* — $p < 0,001$ по сравнению с нормой; ** $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ¹ — норма, разработанная в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

ти респираторных патогенов. Помимо этого, к заболеванию ОРИ предрасполагают: неблагоприятное перинатальное развитие, наличие персистирующих инфекций и хронических инфекционных очагов, соматическая патология, аллергические заболевания, а также воздействие техногенных факторов и высокой антропогенной нагрузки больших городов, вследствие чего возникают стойкие или преходящие нарушения в иммунной системе ребёнка. Всё это повышает риск инфицирования респираторными вирусами и создаёт предпосылки к более тяжёлому течению и развитию осложнений ОРИ у детей [4].

Тенденцией сегодняшнего дня является превалирование в общей детской популяции детей с различными нарушениями в состоянии здоровья. По мнению ведущих специалистов, только 10–15% детей рождённых здоровыми сохраняют такое состояние здоровья на момент поступления в дошкольные учреждения и школы, а в дальнейшем этот процент ещё более снижается [5]. Дети с хронической соматической патологией, различными аллергическими заболеваниями, включая бронхиальную астму, имеющие очаги хронической инфекции, иммунодефицитные состояния, а также часто и длительно болеющие, имеют потенциально высокий риск инфицирования респираторными вирусами. Респираторные инфекции у этих детей в ряде случаев сопровождаются развитием осложнений, усугубляющих течение основных заболеваний.

Детей, подверженных частым респираторным инфекциям, в отечественной педиатрии, принято называть часто болеющими (ЧБД). Используемый в нашей стране термин «ЧБД» соответствует понятию «пациенты с рекуррентными ОРЗ» в зарубежной литературе [6]. Часто болеющим признаётся ребёнок, имеющий в зависимости от возраста, более 4–6 эпизодов ОРИ в год. Однако, необходимо отметить, что «ЧБД» — это не диагноз и не нозологическая форма. В соответствии с классификацией, часто болеющие дети относятся ко II группе здоровья и представляют собой особую группу диспансерного наблюдения [4]. Респираторные инфекции у детей данной группы возникают вследствие частых контактов с больными ОРИ (эпидемиологические причины), а также могут быть результатом раннего посещения организованных коллективов на фоне транзитных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. Важно, что высокая восприимчивость и подверженность ЧБД респираторным инфекциям не связана со стойкими врожденными или приобретёнными патологическими состояниями. Однако нельзя упускать из виду тот факт, что именно частые

респираторные инфекции у детей в последующем способны выступать в качестве триггерного фактора формирования у них хронической бронхо-легочной патологии, в том числе бронхиальной астмы [7]. Установлено, что у детей, наблюдающихся в группе ЧБД, в дальнейшем значительно чаще выявляются хронические заболевания носоглотки и лёгких, чаще встречаются и тяжелее протекают аллергический ринит, бронхиальная астма, выше частота аутоиммунных и ряда других заболеваний [8].

По данным ведущих специалистов России удельный вес ЧБД в детской популяции составляет от 15 до 50% и зависит от возраста, эпидемиологических, экологических, социально-экономических и других факторов [9]. При этом пик заболеваемости ОРИ отмечается у детей ясельных групп в дошкольных учреждениях и у учащихся младших классов школ, что по срокам совпадает с началом посещения детьми организованных детских коллективов и большим количеством «новых контактов».

Другим немаловажным аспектом проблемы ЧБД является риск неадекватной, а зачастую шаблонной трактовки данного состояния, когда под маской ЧБД в течение длительного времени может не диагностироваться более серьёзная, в том числе хроническая патология (пороки развития бронхо-легочной системы, муковисцидоз, бронхиальная астма и др.). Поэтому в каждом случае для уточнения причин высокой восприимчивости к респираторным инфекциям требуется проведение серьёзного и углубленного обследования детей этой диспансерной группы с обязательным уточнением семейного анамнеза, особенностей течения каждого эпизода ранее перенесённой ОРИ [6].

Существует две основные точки зрения на причины частых респираторных инфекций. Первая — дисфункция иммунной системы, проявляющаяся при воздействии внешних факторов (неблагоприятная экологическая обстановка, высокая антропогенная нагрузка, социально-бытовое неблагополучие и т.п.). При этом важно, что иммунные сдвиги у ЧБД носят транзитный характер, следовательно, их нельзя рассматривать как проявления иммунодефицита. Вторая причина — это генетическая предрасположенность, которая также реализуется в результате воздействия вышеперечисленных неблагоприятных внешних факторов. По мнению некоторых авторов, у ряда детей с частыми ОРИ высока вероятность наличия наследственно обусловленного «позднего старта» иммунной системы, в пользу чего свидетельствует их семейный анамнез — указание на наличие высокой заболеваемости ОРИ у одного или обоих

родителей в детском возрасте, частота которой снижалась по мере их «взросления» [9].

Иммунологические отклонения у ЧБД тесно связаны с возрастными особенностями созревания и становления иммунной системы ребёнка. Изменения в иммунном статусе, по данным разных авторов, имеют от 15 до 39% ЧБД [10]. При этом, результаты исследований последних лет демонстрируют наличие у ЧБД даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРИ отчётливых изменений межклеточного взаимодействия компонентов иммунной системы [11]. Повышение восприимчивости ЧБД к респираторным возбудителям обусловлено особенностями иммунного ответа: его смещение в сторону Th2-типа на фоне угнетения местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, о чём свидетельствует снижение уровня IgA в слюне. Установлено, что у ЧБД спонтанная гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-4), в том числе интерлейкинов, участвующих в хронизации воспаления (IL-6 и IL-8), сопровождается повышением их концентраций в сыворотке крови, дисиммуноглобулинемией, снижением клеточной цитотоксичности (уменьшением числа активированных CD8DR+ клеток), а также увеличением количества клеток, экспрессирующих индуцирующие апоптоз рецепторы [3]. Кроме того, у подавляющего большинства ЧБД выявляются нарушения в системе интерферонов (ИФН). Доказано, что у 80% ЧБД вдвое снижена способность иммунокомпетентных клеток к синтезу гамма-интерферона в сравнении с редко болеющими детьми. Установлено, что даже при адекватном содержании сывороточного ИФН в этой группе детей наблюдается снижение индуцированной продукции альфа- и гамма-интерферонов, что отражает недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза [11,12]. У детей с частыми респираторными инфекциями также имеет место дисфункция в системе фагоцитоза, характеризующаяся уменьшением числа фагоцитирующих нейтрофилов и клеток, экспрессирующих молекулы адгезии (CD 11b), что во многом объясняет их высокую восприимчивость к повторным респираторным инфекциям и склонность к развитию бактериальных осложнений.

Таким образом, иммунная система ЧБД, не имеющая грубых врождённых и приобретённых дефектов, характеризуется крайней напряжённостью процессов иммунологического реагирования, нарушением межклеточных взаимодействий и истощением компенсаторных возможностей на фоне частого и массивного антигенного воздействия на детский организм [10]. В связи с этим, профилактика ОРИ на основе применения препаратов с противовирусными и иммунокорригирующими эффектами в этой группе детей приобретает особую актуальность.

По мнению Самсыгиной Г. А. и многих отечественных ученых, в лечении часто болеющих детей большое значение имеет отечественный препарат ВИФЕРОН®, представляющий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон в комплексе с антиоксидантами. Введенные в ВИФЕРОН® токоферол ацетат и аскорбиновая кислота усиливают его противовирусную активность более чем в 10 раз и усиливают действие интерферона на Т- и В-лимфоциты [12].

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



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



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



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



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



виферон

(499) 193 30 60

viferon.su

Лекарственные формы препарата ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиторий, мази и геля обеспечивают простые, безопасные и безболезненные способы его введения. Препарат можно назначать как в острый период ОРИ, так и для иммунореабилитации всем ЧБД, в том числе и пациентам с аллергией.

Программы реабилитации детей с рекуррентными инфекциями респираторного тракта включают организацию рационального режима дня, полноценный и достаточный по длительности сон, исключение переутомления и перевозбуждения, обязательные без переохлаждения прогулки, ограничение посещения мест большого скопления людей, исключение пассивного табакокурения детей в семье и полноценное питание [10]. Современная программа реабилитации для данного контингента детей от 1 года до 18 лет включает патогенетически обоснованные лечебные средства с иммуномодулирующими эффектами. В частности, проф. Нестеровой И. В. и соавторами (ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов, Минобрразования России, Москва; ГБОУ ВПО «КубГМУ» Минздрава России, г. Краснодар; ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва) разработана схема комбинированной терапии системного и местного применения препарата ВИФЕРОН® с пролонгированным и гибким режимом дозирования. Системная терапия начинается с введения суппозиторий в дозе 1 000 000 МЕ 1 раз в сутки с постепенным снижением дозы каждые 20 дней до 150 000 МЕ, курс от 2,5 до 4х месяцев. Локальная терапия в виде смазывания носовых ходов и ротоглотки 5—7 раз в день проводится препаратом ВИФЕРОН® гель в течение 2,5 месяцев. Использование указанной схемы позволяет сократить частоту эпизодов ОРИ в год в среднем в 5 раз, увеличить продолжительность клинически благополучного периода с 7—10 дней до лечения до 100—150 дней после ее проведения, улучшить показатели лимфоцитарного звена иммунитета, нормализовать показатели уровней общих иммуноглобулинов в крови, увеличить индуцированную продукцию альфа-интерферона в 2 раза и гамма-интерферона в 2,5 раза [13].

Таким образом, интерфероно- и иммунотерапия является важным компонентом комплексного подхода к реабилитации детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания, положительно влияющим на характер иммунологических отклонений и, как следствие, на снижение частоты ОРИ.

Литература/References:

1. Топтыгина А.П., Солдатенкова Н.А., Алешкин В.А. Использование иммунокорректора Полиоксидония при иммунизации детей вакциной приорикс // Иммунология. — 2005. — №5. — С. 308—311.
Topatygina A.P., Soldatenkova N.A., Aleshkin V.F. Ispolzovanie immunokorrektora Polioksidoniya pri immunizatsii detey vaksinoi Prioriks // Immunologiya. — 2005. — №5. — S. 308—311.
2. Осидак Л.В., Дринецкий В.П., Цымбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков // Под ред. Осидак Л.В. 2-е изд. доп. — СПб.: Информ Мед., 2010. — 216 с.
Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Tsybalova L.M. et al. Ostrye respiratornye infektsii u detey i podrostkov // Pod red. Osidak L.V. 2-e izd. Dop. — Spb.: Inform Med, 2010. — 216 s.
3. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2003. — 48 с.
Zaplatnikov A.L. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie immunoterapii i immunoprofilaktiki virusnykh i bakterialnykh zabolevaniy u detey: Avtoref. diss...dokt.med.nauk. — M., 2003. — 48 S.
4. Доскин В.А., Макарова З.С. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и школьного возраста: Руководство для врачей. — Владос-Пресс, 2008. — 492 с.
Doskin V.A., Makarova Z.S. Dispanserizatsiya, lechenie i reabilitatsiya detey rannego i shkol'nogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachey. — Vlado-Press., 2008. — 492 s.
5. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. — М.: Медицина для всех, 2006. — 176 с.
Kostinov M.P. Immunokorreksiya vaksinal'nogo protsessa u lits s narushennym sostoyaniem zdorovia. — M.: Meditsyna dlya vseh, 2006. — 176 S.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. — 2005. — №1. — С. 66—73.
Samsygina G.A. Chasto boleyushchie deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii // Pediatriya. — 2005. — №1. — S. 66—73.
7. Мачарадзе Д.Ш. Вирусы и астма: больше вопросов чем ответов // Лечащий врач. — 2009. — №10. — С. 1—5.
Macharadze D.Sh. Virusy i astma: bolshe voprosov chem otvetov // Lechashiy vrach. — 2009. — №10. — S. 1—5.
8. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2008. — Т.5, №1. — С. 54—60.
Zaytseva O.V., Zaytseva S.V. Bronkhialnaya astma i respiratornye infektsii u detey // Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii. — 2008. — T.5, №1. — S. 54—60.
9. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: Современная фармакотерапия. — М., 2006. — 192 с.
Romantsov M.G., Ershov F.I. Chasto boleyushchie deti: Sovremennaya farmakoterapiya. — M., 2006. — 192 S.
10. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе // Педиатрия. — 2010. — Т.89, № 2. — С. 137—145.
Samsygina G.A., Koval G.S. Problemy diagnostiki i lecheniya chasto boleyushchih detey na sovremennom etape // Pediatriya. — 2010. — T.89, № 2. — S. 137—145.
11. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, №6. — С. 38—45.
Zakharova I.N., Cheburkin A.V., Malinovskaya V.V. i dr. Znacheniye sistemy interferonov v formirovaniy immunnogo otveta u detey s ostryimi respiratornymi virusnymi infektsiyami // Voprosy prakticheskoy pediatrii. — 2009. — T. 4, №6. — S. 38—45.
12. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон: руководство для врачей. — Москва, 2007. — 87 с.
Malinovskaya V.V., Delenyan N.V., Arinenko R.Yu. Viferon: rukovodstvo dlya vrachey. — Moskva, 2007. — 87 S.
13. Нестерова И.В., Ковалева И.В., Кleshchenko Е.И., Чудилова Г.А. и соавт. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // Педиатрия. — 2014. — Т.93, № 3. — С. 66—72.
Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshchenko E.I., Chudilova G.A. I soavt. Optimizatsiya taktiki interferono- i immunoterapii v reabilitatsii immunocomprometirovannykh detey s povtornymi respiratornymi i gerpeticheskimi virusnymi infektsiyami // Pediatriya. — 2014. — T.93, № 3. — S. 66—72.

Трудности диагностики энтеровирусной инфекции у ребенка грудного возраста и клинико-морфологические сопоставления

Д. Ю. Овсянников^{1,2}, Л. В. Пушко¹, Я. И. Кузнецова¹, М. Г. Кантемирова^{1,2},
О. И. Соболева², Т. Ю. Илларионова¹, А. Б. Богданов², Г. М. Дрогова¹, И. Е. Колтунов^{1,2}

Российский университет дружбы народов¹, Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы²

В статье описывается наблюдение внутриутробной генерализованной энтеровирусной инфекции у ребенка 2 мес. с летальным исходом. Представлены гематологические особенности инфекции (лимфоцитарная лейкомоидная реакция), трудности диагностики и терапии заболевания, результаты аутопсии.

Ключевые слова: энтеровирусы, инфекция внутриутробная, патологическая анатомия, дети

Difficulties of Diagnostics of Enterovirus Infection in Infant and Clinical-Morphologic Comparisons

D. Yu. Ovsyannikov^{1,2}, L. V. Pushko¹, J. I. Kuznetsova¹, M. G. Kantemirova^{1,2}, O. I. Soboeva²,
T. Yu. Illarionova¹, A. B. Bogdanov², G. M. Drogova¹, I. E. Koltunov^{1,2}

Peoples' Friendship University of Russia¹,
Morozov's City Children Clinic Hospital², Moscow

This paper describes a clinical case of intrauterine generalized enterovirus infection in infant 2 months with fatal outcome. Hematologic features (lymphocytic leukemoid reaction), difficulties of diagnostics and treatment, results of autopsy are presents.

Keywords: enteroviruses, intrauterine infection, pathologic anatomy, children

Контактная информация: Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, т. 8(499)236-11-52; (Ovsyannikov Dmitry Yurievich — MD, Chair of the Department of Pediatrics of the Peoples' Friendship University of Russia; Address: 117198, Moscow, Miklouho-Maclay Str.); E-mail: mdovsyanikov@yahoo.com

УДК 616.022:578.835.1

Род *Enterovirus* включает около 70 серотипов РНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные заболевания у человека. Относительно часто энтеровирусы вызывают заболевания новорожденных. Частота таких заболеваний сравнима или превосходит таковую при инфекциях, вызванных стрептококками группы В, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса. Заражение новорожденных может происходить вертикальным путем (трансплацентарно), до или во время родов; описаны нозокомиальные вспышки в отделениях новорожденных. Риск передачи инфекции от зараженной матери ее младенцу достаточно высок (29–56%). Клиническая картина энтеровирусных инфекций у новорожденных многообразна — от отсутствия симптомов или доброкачественного лихорадочного заболевания до тяжелых инфекций с полиорганными поражениями, приводящими к летальному исходу [1, 2]. По общему выражению М. Дж. Эбзэг (2009), «в большинстве случаев энтеровирусы поражают доношенных, выглядевших до болезни здоровыми новорожденными». К частым симптомам относят лихорадку или гипотермию, раздражительность или сонливость, отказ от еды, сыпь, желтуху, симптомы поражения дыхательных путей, апноэ, гепатомегалию, диспепсию, нарушения гемодинамики. При тяжелом течении энтеровирусная инфекция может манифестировать менингоэнцефалитом, миокардитом, гепатитом или пневмонией [1]. Смерть часто наступает в результате печеночной или сердеч-

ной недостаточности. Для диагностики врожденной энтеровирусной инфекции используют вирусологическое исследование мазка из зева, кала и ректального мазка, а также спинно-мозговой жидкости. В научно-исследовательских и специализированных коммерческих лабораториях в настоящее время широко используется полимеразная цепная реакция. В качестве терапии внутривенно вводят иммуноглобулин, безопасным и эффективным средством считают плеконарил — капсидингибирующий противовирусный препарат, действующий на пикорнавирусы (в РФ — не зарегистрирован).

С энтеровирусами связывают 1–5% случаев бронхолитов у детей [3]. Интересно, что один из рецепторов энтеровируса на эпителиоцитах — молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), одновременно являющаяся рецептором риновируса [1]. Острые респираторные заболевания энтеровирусной этиологии расценивают как результат первичной литической инфекции. При гистологических исследованиях наблюдают клеточный некроз, мононуклеарно-клеточные воспалительные инфильтраты, локализующиеся периваскулярно. Часто развивающиеся пневмониты сопровождаются перибронхиальной инфильтрацией, в просвете альвеол обнаруживают крупные слущенные клетки; нередко геморрагическая пневмония, у новорожденных возможны легочное кровотечение и тромбоз сосудов легких [1, 4, 5]. Респираторные нарушения ассоциируются с поражениями серотипами 9, 16, 21, 24 вируса

Коксаки А, серотипами 1, 3, 4, 5 вируса Коксаки В, серотипами 4, 9, 11, 20, 25 вирусами ЕСНО [4].

Приводим клиническое наблюдение внутриутробной генерализованной энтеровирусной инфекции (тип D) у ребенка 2-месячного возраста.

Мальчик Х., 2 мес. (13.07.12 г.р.), находился на лечении в кардиоревматологическом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии МДГКБ. Поступил в МДГКБ по «скорой медицинской помощи» 19.09.2012 с направляющим диагнозом: острый obstructивный бронхит, дыхательная недостаточность I ст. и с жалобами на насморк, кашель.

Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности. Мать ребенка в женской консультации не наблюдалась. Роды II, протекавшие в домашних условиях, на 38 нед. При рождении вес 3800 г, крик слабый, длина тела и оценка по шкале Апгар не известны. Приложен к груди на 20 минуте, до поступления находился на грудном вскармливании. На 2-ой неделе жизни перенес ОРЗ (явления ринита, кашель). Профилактические прививки не проводились. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные первичного осмотра: жалобы на насморк и кашель. Состояние оценено как среднетяжелое, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, вес 5200 г. Пульс 140 уд. в мин., ЧД до 60 в мин., зев умеренно гиперемирован. Дыхание жесткое, проводилось во все отделы, выслушивались разнокалиберные влажные и единичные сухие хрипы с обеих сторон, тахипноэ. Живот мягкий и безболезненный, стул и мочеиспускание в норме. Менингеальные симптомы не определялись. При обследовании в общем анализе крови (ОАК) от 19.09: лейкоциты $11,7 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $3,73 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $609 \times 10^9/\text{л}$; с/я 25%; п/я 1%; лимф. 64%; СОЭ 4 мм/ч. В общем анализе мочи (ОАМ) от 21.09: эпителий в поле зрения — немного; рН 5,5; ураты — много; мочевиная кислота — немного. Было проведено ЭКГ от 21.09: ЧСС 150–160 уд в мин, ритм синусовый, переменчивый, периодически тахикардия. Вертикальное положение ЭОС.

Ребенку было назначено лечение: виферон, ингаляции с беродуалом, ингаляции с будесонидом (пульмикортом), лазолван сироп, фенистил.

После проведенной терапии к 25.09.12 состояние улучшилось, явления бронхиальной обструкции купированы, однако у мальчика сохранялись явления ринита. Одышки и хрипов в легких не было. В то же время появился стул пенистого характера с примесью зелени до 2–3 раз в сутки, в связи с чем к терапии был добавлен бифидум-бактерин. В ОАК от 27.09 обращало на себя внимание нарастание лейкоцитоза до $46,4 \times 10^9$ с нормальной для возраста формулой (лимфоцитарная лейкомоидная реакция), ускорение СОЭ до 10 мм/ч.

30.09.12 состояние мальчика резко ухудшилось: появились признаки интоксикации, одышка с втяжени-

ем межреберных промежутков, ЧД до 48–56 в мин., кожа бледная с сероватым оттенком. В легких на фоне жесткого дыхания выслушивались множественные мелкопузырчатые хрипы, перкуторно в нижних отделах левого легкого определяется участок притупления. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Живот мягкий, доступен пальпации. Стул до 7 раз в сутки, пенистый. Мочеиспускание не нарушено. В ОАК — нарастание числа лейкоцитов до $65,2 \times 10^9$; нейтрофилы 45%; моноциты 9%; лимфоциты 47%. С целью исключения пневмонии произведена рентгенография органов грудной клетки. На рентгенограмме органов грудной клетки: срединная тень смещена влево, сосудистый рисунок слева за тенью сердца обогащен, тяжист. Пневматизация латеральных отделов легочных полей повышена. Синусы свободны. Контуры диафрагмы четкие.

После проведенных исследований к терапии был подключен антибиотик (амоксиклав), проводилась инфузионная терапия в объеме 250 мл/сут.

01.10.12 в 1 ч 20 мин. состояние ребенка оценено как тяжелое. Температура тела 38,0 °С, выросла одышка, ЧД до 80 в мин. с втяжением эпигастрия, межреберных промежутков, раздуванием крыльев носа. Кожа бледная, цианоз носогубного треугольника, мраморность кожных покровов. Сухие свистящие хрипы выслушивались над всей поверхностью легких, влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы в нижних отделах левого легкого. Отмечалось притупление перкуторного звука слева. Тахикардия до 200 в мин. Из ЭКГ — ЧСС 187–200 уд/мин. Выраженная синусовая тахикардия. Отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки увеличения правого предсердия и желудочка. При пальпации живот вздут, но доступен пальпации. Учитывая выросшие явления бронхиальной обструкции, к терапии были вновь добавлены ингаляции с беродуалом, пульмикортом; внутривенно вводился дексаметазон и эуфиллин.

01.10.12 в 21 ч 00 мин. ЧСС 146 в мин, ЧД 85–90 в мин, усилилась одышка, появилось сходящееся косоглазие, подергивание левой конечности. Позже у мальчика повысилась температура до 39,3 °С. Учитывая тяжесть состояния ребенка (дыхательную недостаточность, явления интоксикации) для дальнейшего лечения ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, на ИВЛ.

Проводилось дополнительное обследование с целью исключения развития менингита (люмбальная пункция — менингит исключен) и онкологического заболевания (пункция костного мозга, консультация гематолога — онкогематологическое заболевание исключено). Для исключения сепсиса определяли уровень современного маркера данного заболевания пресепсина, он составил 511 пг/мл при норме до 365 пг/мл, что позволило с учетом клинико-анамнестических данных и результатов других дополнительных методов исследо-

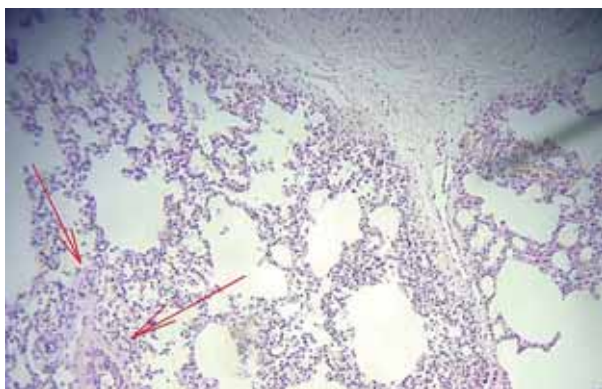


Рисунок 1. Серозная пневмония. Экссудат в просвете альвеол (указано стрелками)

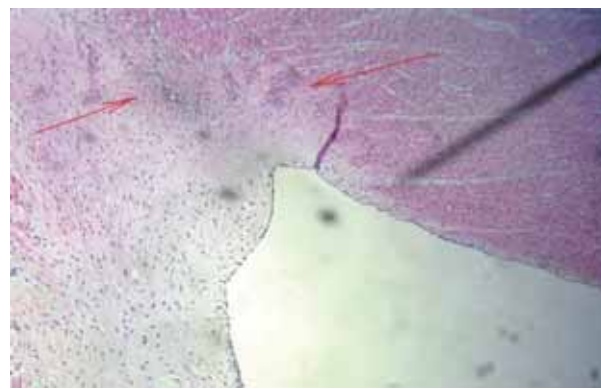


Рисунок 2. Миксоматоз створок атриовентрикулярных клапанов (указано стрелками)

вания диагностировать сепсис. Пресепсин — гуморальный белок с молекулярной массой 13 кДа, содержащий N-терминальный фрагмент рецептора макрофагов CD14 и не содержащий C-терминальный участок, ответственный за связывание с липополисахаридом грамотрицательных бактерий, выделяемый в циркуляцию фагоцитами при фагоцитозе. Он служит высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику. Определение уровня пресепсина весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Проводилась инфузионная терапия в объеме 300 мл, введен реланиум, литическая смесь. Была проведена смена антибактериальной терапии — назначен меропенем, также проводилась терапия иммуноглобулином в дозе 5 мл/кг, допамином, трансфузия свежзамороженной плазмы.

В ОАК от 02.10: прогрессивное увеличение количества лейкоцитов до $88,1 \times 10^9/\text{л}$; лимф. 36,3%, эозинофилы 1,6%. Данные коагулограммы от 02.10: фибриноген 1,69, протромбин 34%. рН крови составлял 7.17, PCO_2 — 104 мм рт. ст. В биохимическом анализе крови от 02.10: серомукоид 0,411; ЛДГ 974; АСТ 88; С-реактивный белок 0,008.

Была проведена пункция спинного мозга (02.10), в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) был выявлен цитоз 10/3; белок 3,06 г; лимфоциты 1%; нейтрофилы 9%. Микробиологическое исследование ликвора (02.10) — при инкубации СМЖ на среде обогащения в течение 7 дней при температуре 37°C рост бактерий и грибов отсутствует. Анализ ПЦР в реальном времени (02.10) анализ СМЖ: *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* не были обнаружены, также анализ СМЖ на вирусы герпеса человека 1 и 2 типов, Эпштейна-Барр вирус, вирус герпеса человека 6 типа не дал положительных результатов.

При дальнейшем наблюдении, несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Нарастали явления полиорганной недостаточности (в первую очередь легочно-сердечной недостаточности, метаболические и электролитные нарушения). По данным КЩС, было выявлено нарастание ацидоза, гиперкапнии. Также нарастали явления почечной недостаточности.

04.10.13. ребенку проводился сеанс продленной вено-венозной гемодиализации.

05.10.13 в 7:00 на фоне продолжающейся ИВЛ, произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в полном объеме эффекта не имели. Была констатирована смерть.

После проведенного патологоанатомического, гистологического и вирусологического (реакция иммунофлюоресценции) исследований ребенку выставлен окончательный диагноз: Внутритрубная генерализованная энтеровирусная инфекция (вид D) с тератогенным эффектом: серозный менингит, продуктивный энцефалит, продуктивный интерстициальный миокардит, серозная пневмония (рис. 1), трахеобронхит, субплевральное расположение бронхов, уменьшение объема альвеолярной паренхимы; макроцефалия, гипоплазия затылочных долей, диффузный глиоз, погружной рост эпандимы; макрокардия, миксоматоз створок атриовентрикулярных клапанов (рис. 2), фиброэластоз эндокарда, гипертрофия миокарда желудочков; гипоплазия почек, простая дисплазия почек; гипоплазия надпочечников с наличием аденоматозных структур; гиподисплазия тимуса; лопастная селезенка.

Осложнения: Набухание вещества головного мозга с дислокацией стволовых отделов. Дистрофия паренхиматозных органов.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения внутритрубной генерализованной энтеровирусной инфекции (тип D), с развитием инфекционной фетопатии, тяжелых полиорганных ослож-

нений у грудного ребенка, в частности с поражением сердца в виде фиброэластоза эндокарда, одним из этиологических факторов которого рассматривается хроническая энтеровирусная инфекция, и трудности дифференциальной диагностики. Прижизненно диагноз установлен не был. Трудности диагностики энтеровирусной инфекции связаны с неспецифичностью клинической картины и ее сходством с другими вирусными и бактериальными инфекциями.

Согласно современной классификации, неполиомиелитные энтеровирусы человека подразделяются на 4 группы (А, В, С, D). Энтеровирусы группы D включают три серотипа — 68, 70 и 94. Известно, что серотипы энтеровирусов 68—70 вызывают респираторные заболевания [2].

В клиническом течении заболевания у ребенка обращало на себя внимание стремительное волнообразное развитие сепсиса, поражение нижних дыхательных путей, приведшее к смерти. При этом гематологическая картина в начале заболевания характеризовалась лимфоцитарной лейкомоидной реакцией, только в последующем лейкоцитоз приобрел нейтрофильный характер, что сопровождалось появлением биохимических маркеров бактериальной инфекции, сепсиса. Среди причин лимфоцитарных лейкомоидных реакций с типичной морфологией лимфоцитов наиболее известен коклюш. Вместе с тем, энтеровирусы также способны вызывать лимфоцитоз. Известна разновидность клинической манифестации энтеровирусной инфекции — острый инфекционный лимфоцитоз или болезнь Смита, описанная впервые в 1941 г. С. Н. Smith предложил выделить инфекционный лимфоцитоз в самостоятельную нозологическую единицу, к которой он отнес случаи инфекционного мононуклеоза с лимфоцитозом, но без атипичных клеток и с отрицательной реакцией Пауля-Буннеля [6]. Возбудителем большинства случаев этой формы энтеровирусной инфекции считается вирус Коксаки В6. Есть сообщения также об этиологической роли вирусов Коксаки А и ЕСНО [7]. Наиболее характерными признаками болезни являются изменения в ОАК в виде гиперлейкоцитоза с гиперлимфоцитозом при нормальных морфологических свойствах лимфоцитов. Обычно количество лейкоцитов достигает 40 000—60 000 в мкл, редко 120 000—160 000, исключение составляют случаи с лейкоцитозом ниже 20 000 в мкл. Лимфоциты составляют 50—97%. Инфекционный лимфоцитоз при бессимптомном течении зачастую обнаруживается случайно, по результатам ОАК. В зависимости от преобладающего клинического синдрома выделяют следующие клинические формы болезни: респираторная, абдоминальная (аппендикулярная или энтероколитическая), нервная (энцефалит), экзантемная (скарлатиноподобная или полиморфно-эритематозная), аденопатическая (лимфаденопатия), астеническая. Респираторная форма

характеризуется в одних случаях катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей (фарингит, ларингит) и конъюнктивы глаз; в других — развитием интерстициальной пневмонии, подтверждаемой рентгенологически. В грудном возрасте наиболее характерны катаральные явления со стороны носоглотки и кишечника. Прогноз при инфекционном лимфоцитозе всегда благоприятен, летальные исходы не описаны [8].

Одной из причин летального исхода у данного пациента мог быть иммунодефицит в результате гиподисплазии тимуса. В литературе имеются данные о внутриутробном поражении тимуса в результате врожденных инфекций [9].

Литература:

1. Эбгаз М.Дж. Прочие энтеровирусы / Эбгаз М.Дж., Берман Р.Э., Кliegman Р.М., Джонсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. Т. 3. М.: ООО «Рид Элсивер». — 2009 : 669—680.
2. Сазерленд Ш. Энтеровирусы. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000 : 74—82.
3. Hall C.B. Bronchiolitis / In: Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. — New York: Churchill Livingstone, 2000 : 710—715.
4. Рэй К.Дж. Энтеровирусы и реовирусы. Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. — Т. 4. М.: Медицина, 1994 : 110—118.
5. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — СПб.: СOTIS, 1993 : 58—62.
6. Smyth C.H. Infectious lymphocytosis // Am. J. Dis. Child. — 1941; 62 : 231.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Механизмы развития болезней и синдромов. Кн. 1. Патологические основы гематологии и онкологии. — СПб.: ЭЛБИ-СПБ., 2002 : 230—240.
8. Абубакирова Ф.З. Острый инфекционный лимфоцитоз (болезнь Смита): Руководство по воздушно-капельным инфекциям / Под ред. И.К. Мусабаяева. — Ташкент: Медицина, 1982 : 434—442.
9. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. — СПб.: Сотис, 1996 : 272.

References:

1. Ebgaz M.J. [Oters Enteroviruses] / Ebgaz M.J., Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. Nelson Textbook of Pediatrics. V. 3. — M.: Reed Elsevier, 2009: 669—680 (In Russ.).
2. Sazerland S. Enteroviruses. In: [Congenital, perinatal and neonatal infections] / Ed. by A. Greenough, J. Osborn, S. Sazerland. — M.: Medicina, 2000: 74—82 (In Russ.).
3. Hall C.B. Bronchiolitis. In: Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. — New York: Churchill Livingstone, 2000: 710—715.
4. Ray K.J. [Enteroviruses and reoviruses. Internal Diseases] / Ed. by E. Braunvald, K. J. Isselbaher, R. G. Peersdorf et al. V. 4. — M.: Medicina, 1994: 110—118 (In Russ.).
5. Tsinzerling A.V. [Modern infections. Pathologic anatomy and questions of pathogenesis]. — SPb.: SOTIS, 1993: 58—62 (In Russ.).
6. Smyth C.H. Infectious lymphocytosis // Am. J. Dis. Child. — 1941; 62: 231.
7. Zaitchik A.S., Churilov A.P. [Mechanisms of developments of diseases and syndromes. B. 1. Pathophysiological bases of hematology and oncology]. — SPb.: ELBI-SPB, 2002: 230—240 (In Russ.).
8. Abubakirova F.Z. [Acute infectious lymphocytosis (Smyth's disease). Handbook on respiratory infections] / Ed. by I. K. Musabaev. — Tashkent: Medicina, 1982: 434—442 (In Russ.).
9. Ivanovskaya T.E., Zairatians O.V., Leonova L.V., Voloshuk I.N. [Pathology of thymus in children]. — SPb.: SOTIS, 1996: 272 (In Russ.).

Юбилей В. В. Ивановой



28 сентября 2014 года исполняется 80 лет ведущему детскому инфекционисту, ученому, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту Российской академии медицинских наук, директору НИИ детских инфекций (1978—2007), главному научному сотруднику НИИ детских инфекций ФМБА России Вере Васильевне Ивановой.

Вера Васильевна Иванова родилась в г. Севастополе. После окончания в 1958 г. Ленинградского педиатрического медицинского института работала врачом-педиатром в г. Мончегорске Мурманской области и в Ленинградской детской больнице им. Веры Слуцкой. С 1963 г. ее жизнь связана с Научно-исследовательским институтом детских инфекций, где она прошла путь от аспиранта до директора института, которым руководила более 30 лет. Вера Васильевна внесла огромный вклад в изучение патогенеза и создание эффективных методов лечения острых респираторно-вирусных инфекций, дифтерии, эпидемического паротита, инфекционного мононуклеоза, дизентерии, иерсиниоза, а также внутриутробных инфекций. Практически ни одна из проблем, связанных с детскими инфекциями, не выпала из поля зрения В. В. Ивановой. Обладая энциклопедическими знаниями и огромным клиническим кругозором, Вера Васильевна со своими коллегами и учениками выполнила ряд важных научных работ, в которых была доказана взаимосвязь иммунитета детей, больных острыми респираторно-вирусными инфекциями, с особенностями клинического течения заболевания, установлены прогностические показатели осложненного течения болезни, разработаны показания для назначения препаратов иммуномодулирующего и заместительного действия.

В период эпидемического подъема заболеваемости дифтерией одним из приоритетных направлений комплексных научных исследований, проведенных под руководством В. В. Ивановой, было изучение свойств циркулирующих возбудителей, особенностей иммунного статуса больных и реконвалесцентов, состояния факторов неспецифической защиты и механизмов циркуляции в организме дифтерийного токсина. В результате этих ис-

следований усовершенствована лабораторная диагностика дифтерии, установлены новые патогенетические механизмы дифтерийного процесса, разработаны современные подходы к специфической терапии и экстракорпоральной детоксикации, что позволило значительно снизить летальность. Отработанные дифференциально-диагностические, прогностические и терапевтические алгоритмы актуальных инфекционных заболеваний широко внедрены в практическое здравоохранение.

Вера Васильевна — блестящий и талантливый педагог. Она воспитала целую плеяду высокопрофессиональных учеников. Под ее руководством выполнено более 20 диссертационных работ. Она является автором свыше 300 публикаций, среди них — 8 монографий и руководств по инфекционным болезням, 13 патентов на изобретения.

Обладая огромной творческой энергией и уникальными организаторскими способностями, В. В. Иванова вывела институт в лидеры по изучению инфекционной патологии детского возраста. Свою научную, педагогическую и организационную деятельность В. В. Иванова всегда сочетала с работой в клинике, поскольку энергию и идеи она черпала у постели больного. Весь свой опыт она передает врачам, обучая их на кафедре детских инфекций ФУВ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, являясь заведующей этой кафедры, В. В. Иванова всегда несла огромную общественную работу, была заместителем председателя Проблемной комиссии «Детские инфекции» Научного совета по педиатрии РАМН и МЗиСР РФ, заместителем Председателя аттестационной комиссии по педиатрии, детским инфекциям и неонатологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, была членом Президиума Правления Всероссийского научного общества инфекционистов, членом редколлегии ряда медицинских журналов.

И сегодня Вера Васильевна продолжает активную научную и практическую деятельность в должности главного научного сотрудника отдела интенсивной терапии и неотложных состояний, направленную на качественное улучшение жизни маленьких пациентов института.

Заслуги В. В. Ивановой высоко оценены Правительством страны и Минздравом России, она награждена медалью «За заслуги перед Отечеством II степени» и медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением». Вера Васильевна является Почетным доктором НИИ детских инфекций.

Весь коллектив НИИ детских инфекций и редколлегия журнала «Детские инфекции» сердечно поздравляет Веру Васильевну Иванову с юбилеем и желает ей крепкого здоровья, счастья, дальнейших творческих успехов и долгих лет жизни!

Юбилей А. В. Дубова



31 октября 2014 года исполняется 85 лет Александру Владимировичу Дубову — ученому-вирусологу, доктору медицинских наук, профессору, академику Российской Академии Естествознания, главному научному сотруднику НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАН.

Родился Александр Владимирович в 1929 году в Новосибирске в семье рабочего. В 1954 году окончил лечебный факультет Новосибирского медицинского института. Затем прошел обучение в клинической ординатуре по специальности «Нервные болезни» (1954—1957), а в последующем в аспирантуре по специальности «Вирусология» при Новосибирском медицинском институте и защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Применение метода тканевых культур для вирусологической и серологической диагностики клещевого энцефалита» (1961). В 1960 г. начал работу в Институте экспериментальной биологии и медицины СО АН СССР в г. Новосибирске, где принимал активное участие в организации лаборатории вирусологии. С 1962 г. до 1978 г. Александр Владимирович заведовал отделом арбовирусных инфекций в Тюменском НИИ краевой инфекционной патологии МЗ РСФСР.

Под его руководством развернулись крупные научные исследования по клещевому энцефалиту: впервые были выявлены эпидемиологические особенности в связи с биологическими свойствами возбудителя; установлена циркуляция различных по вирулентности вирусов комплекса клещевого энцефалита; доказана трансвариальная и трансфазная передача естественно-ослабленных популяций вируса иксодовыми клещами; осуществлено конструирование живой вакцины и проведены ее испытания в эпидемиологических опытах. Результаты этих исследований обобщены в докторской диссертации «Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Западной Сибири в связи с биологическими свойствами возбудителя» (1967).

Новый этап научной деятельности Александра Владимировича Дубова связан с НИИ медицинских проблем Севера СО РАН в Красноярске, куда он был приглашен в 1978 году. С 1978 г. по 1996 г. он руководил лабораторией вирусологии. Александром Владимировичем

были продолжены и расширены исследования в области эпидемиологии, иммунологии, вакцинопрофилактики вирусных инфекций у населения регионов Сибири и Крайнего Севера. Выявлены различные типы реагирования иммунной системы на специфические антигены на индивидуальном, популяционном и этническом уровнях у людей в разных регионах Сибири (средние широты, Приполярье, Заполярье). Научно обоснованы, разработаны и предложены практическому здравоохранению рекомендации по усовершенствованию системы вакцинации детей, живущих в Заполярье, по эпидемиологическому надзору внутриутробных инфекций, доказана роль возбудителей вирусных инфекций в развитии бокового амиотрофического склероза, установлено в условиях Заполярья формирование естественно-ослабленных популяций вирусов, а в условиях тропиков и субтропиков — высоковирулентных.

Совместно с лауреатом Нобелевской премии Д. К. Гайдушеком (США) разработана Национальная программа комплексных исследований по проблеме вилюйского энцефалита, одобренная Верховным Советом Республики Саха (Якутия) (1982 г.).

А. В. Дубовым сформулирована экологическая концепция вилюйского энцефалита. Также он теоретически обосновал существование трех типов иммунного реагирования на инфекционные агенты у человека в условиях Крайнего Севера. Разработал концепцию об экологическом гомеорезе как вступлении в соответствие с экологическими факторами систем гомеостаза на популяционном, видовом и межвидовом уровне в чреде поколений. Доказал наличие общего, барьерного и забарьерного иммунитета и наличие трехзвеньевой системы плацентарного иммунитета. Разработаны генетические и фенотипические основы современной инфектологии, особенности формирования специфического иммунитета в период элиминации возбудителей инфекционных болезней.

Результаты научных исследований Александра Владимировича Дубова представлены более чем в 390 публикаций, в их числе 4 монографии. Под руководством В. А. Дубова выполнено и защищено 25 кандидатских диссертаций и 1 докторская, под его редакцией подготовлено 6 сборников научных трудов, Александр Владимирович — организатор и участник многих научных экспедиций в регионы Урала, Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера.

Александр Владимирович награжден значком «Отличник здравоохранения» (1967), медалями ВДНХ. Он является академиком Российской академии естествознания (2004).

Свой 85-летний юбилей Александр Владимирович встречает, полон творческих сил и замыслов.

Многочисленные ученики и соратники искренне поздравляют Александра Владимировича Дубова со славной датой и от всей души желают ему крепкого здоровья, долгих лет активной жизни и творческого долголетия, личного счастья и благополучия!

К 100-летию со дня рождения профессора А. Г. Шовкуна



Среди видных ученых-медиков Ростовского государственного медицинского университета достойное место по праву принадлежит выдающемуся ученому, замечательному педагогу и врачу, создателю Ростовской научной школы детских инфекционистов, заведующему кафедрой детских инфекционных болезней РостГМУ (1960—1984 гг.), доктору медицинских наук, профессору Анатолию Григорьевичу Шовкуну.

А. Г. Шовкун родился 11 марта 1914 года в станице Славяновская Краснодарского края в семье рабочего. За его плечами была богатая событиями, яркая жизнь. До поступления в медицинский институт работал токарем, затем мастером на заводе «Красный Аксай» в Ростове-на-Дону.

В 1941 году А. Г. Шовкун окончил педиатрический факультет Ростовского государственного медицинского института в составе «огненного выпуска». После окончания института работал главным врачом районной больницы (с. Самарское Ростовской области). Все военные годы были посвящены спасению раненных и лечению больных.

В 1946 году Анатолий Григорьевич поступил на работу в Ростовский государственный медицинский институт. С этого времени его судьба неразрывно связана с РГМУ, где он прошел путь от лаборанта до профессора, заведующего кафедрой. С 1951 по 1960 годы он — ассистент кафедры детских болезней. С 1960 по 1984 год А. Г. Шовкун возглавлял кафедру детских инфекционных болезней. Проф. А. Г. Шовкун стоял у истоков создания этой кафедры.

В 1954 году А. Г. Шовкун успешно защитил кандидатскую диссертацию «Определение фагоцитарных свойств крови как метод ранней диагностики коклюша», а в 1965 году — докторскую диссертацию «Некоторые показатели иммунитета при специфической профилактике коклюша у детей».

Возглавляя кафедру детских инфекционных болезней в течение 24 лет, Анатолий Григорьевич создал дружный коллектив единомышленников. Круг научных интересов профессора А. Г. Шовкуна и коллектива кафедры был достаточно широким и диктовался реалиями времени. Анатолий Григорьевич и его школа брались за разработку самых злободневных проблем, поэтому научные исследования отличались новизной и перспективностью, постоянным поступательным движением. Основными направлениями научной деятельности являлось изучение вопросов патогенеза, клиники и лечения острых кишечных и каплевых инфекций, вирусного гепатита, менингококковой инфекции, стафилококкового сепсиса. В этих исследованиях было получено много новых данных, позволяющих определить критерии диагностики и дать рекомендации по лечению и профилактике изучаемых заболева-

ний. Результаты научных разработок нашли свое отражение в публикациях научных работ, методических пособий и рекомендаций. А. Г. Шовкун — автор более 100 научных работ, двух изобретений. Под его руководством выполнены 1 докторская и 19 кандидатских диссертаций. А. Г. Шовкун — участник многих российских конгрессов и конференций. Ученики Анатолия Григорьевича развивают созданные им научно-практические направления во многих городах России.

Талантливый организатор, ученый, Анатолий Григорьевич был замечательным педагогом и воспитателем молодых врачей. Свой огромный опыт он постоянно передавал своим ученикам. Его лекции и клинические обходы отличались большой глубиной клинического мышления, практической направленностью, нацеливая студентов на самостоятельную работу в условиях первичного звена здравоохранения.

Будучи в течение 18 лет деканом педиатрического факультета, А. Г. Шовкун много сил и времени уделял воспитанию и обучению студентов. Авторитет видного ученого, высоко эрудированного специалиста, человека с широким кругозором, всегда доброжелательного к людям, привлекал к А. Г. Шовкун молодежь.

Анатолий Григорьевич был высококвалифицированным врачом, посвятившим свою профессиональную деятельность высокому служению делу охраны здоровья детей, спасению жизни маленьких пациентов. Обладая большим практическим опытом, глубокими знаниями, профессор щедро делился ими со своими учениками, коллегами, студентами. Во время своих обходов и консультаций он с исключительным вниманием, любовью и чуткостью относился к каждому больному ребенку, что создавало атмосферу доброжелательности и доверия.

А. Г. Шовкун оказал большую организационную и методическую помощь практическому здравоохранению. Им была создана детская инфекционная служба в Ростове-на-Дону, подготовлено более 50 детских инфекционистов, возглавивших инфекционные отделения в Ростове-на-Дону, Ростовской области и других регионах страны. Многие годы Анатолий Григорьевич возглавлял областной центр по борьбе с детскими инфекциями.

Проф. А. Г. Шовкун отличали профессионализм, высокое чувство долга, человечность, благородство, огромное трудолюбие и ответственность, а также доброта к людям и глубочайшая порядочность. Его доброжелательность, деликатность, отзывчивость в сочетании с высокой принципиальностью были примером для учеников, научных работников и врачей.

Научно-педагогическая и общественная деятельность А. Г. Шовкуна неоднократно отмечалась руководством медицинского института, органами здравоохранения города, области. За многолетнюю активную деятельность и заслуги перед отечественным здравоохранением А. Г. Шовкун был награжден орденом Трудового Красного Знамени, медалями, значком «Отличнику здравоохранения» и почетными грамотами.

Имя Анатолия Григорьевича Шовкуна занимает видное место в плеяде замечательных людей Ростовского государственного медицинского университета.

А. Г. Шовкун умер 5 ноября 1988 года.

Высокие деловые и человеческие качества, верность раз и навсегда избранному делу, близость и уважение к людям, профессионализм, творческий подход к выполнению служебных обязанностей, умение сплотить коллектив снискали Анатолию Григорьевичу заслуженный авторитет и глубочайшее уважение. Таким он остался в памяти его учеников.

**Коллектив кафедры детских инфекционных болезней
ГБОУ ВПО Ростовского государственного
медицинского университета Минздрава России.**

XIII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11—13 декабря 2014 года

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

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ

Ассоциация педиатров-инфекционистов

Департамент здравоохранения г. Москвы

НП «Национальная Медицинская Палата»

Российская Академия Медицинских Наук

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова МЗ РФ

Союз педиатров России

Основные научные направления Конгресса:

1. Инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта.
2. Острые кишечные инфекции рота- и норовирусной этиологии.
3. ВИЧ-инфекция у детей: эпидемиология, диагностика, лечение.
4. Природно-очаговые инфекции.
5. Лихорадка Западного Нила, новая среда обитания.
6. Инфекционные заболевания центральной нервной системы.
7. Инфекции семейства *Herpesviridae*.
8. Стандарты оказания неотложной помощи детям с инфекционными заболеваниями.
9. Инновационные методы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней.
10. Иммунореабилитация детей с инфекционными заболеваниями.
11. Подготовка и повышение квалификации педиатров-инфекционистов.
12. Иммунопрофилактика инфекционных болезней.

В рамках конгресса пройдет Школа клинического иммунолога

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

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

Тезисы принимаются до 30 октября 2014 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail: chinf-tezis@mail.ru. Работы, присланные по факсу, приниматься не будут.

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

Оплата тезисов: для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана по mail chinf-tezis@mail.ru с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

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

Выставка: параллельно с заседанием Конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представляют современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей. Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов. 8(499)236-25-51, 8(916)516-22-57 Шамшева Ольга Васильевна, ch-infection@mail.ru.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне: 8(965)289-12-27, chinf-tezis@mail.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Контактные данные Организационного комитета
chinf-tezis@mail.ru

www.detinf.ru