

Рецензируемый
научно-практический журнал

Основан в 2010 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850
Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется
РЖ ВИНТИ

Учредители:

Государственное образовательное
учреждение высшего профес-
сионального образования «Санкт-
Петербургская государственная пе-
диатрическая медицинская академия
Федерального агентства по здравооу-
щению и социальному развитию»,
ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере
массовых коммуникаций, связи и охраны
культурного наследия
ПИ ФС №77-41678 от 13 августа 2010 г.

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —
<http://www.elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»
Родин В. Г. (генеральный директор)
Титова Л. А. (выпускающий редактор)
Фролов В. Н. (верстка)
Думова Е. Н. (корректор)

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 16.5
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Издательство Н-Л»
в ООО «Светлица». Тираж 1500 экз.

Полное или частичное воспроизве-
дение материалов, содержащихся
в настоящем издании, допускается
только с письменного разрешения
редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр»
обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

*Материалы докладов, представленных на научно-практической
конференции «Современная терапия и эффективная
профилактика детских инфекций», проводимой в рамках Форума
«Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения».
Конференция посвящена 80-летию юбилею кафедры инфекционных
болезней у детей м. М. Г. Данилевича СПбГПМА (20–21 сентября 2010 г.)*

◆ К ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ

Тимченко В. Н., Баннова С. Л., Строкова С. А.
История кафедры инфекционных болезней у детей3

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Баракина Е. В., Сертакова З. Л.
Клинико-лабораторные особенности псевдотуберкулеза у детей
различного возраста на современном этапе9

Бевза С. Л., Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Фомина В. Л.
Клинико-патогенетическое значение РС-инфекции при стенозирующем
ларинготрахеите у детей: обоснование этиопатогенетической терапии14

Белан Ю. Б., Михайлова Т. А.
Современные аспекты диагностики инфекционного мононуклеоза у детей ...19

Васильев В. В., Мурина Е. А., Осипова З. А., Ушакова Г. М.,
Жанарстанова Г. А., Копылова А. В., Куюмьян С. Х.
Врожденные инфекции: пути совершенствования диагностики, лечения
и профилактики26

Галицина Л. Е.
Распространение вирусного гепатита С среди здорового населения
и групп риска в Ярославской области31

Горбачева Е. В.
Побочные действия лекарственных средств у детей с инфекционными
заболеваниями34

Дробаченко О. А., Тимченко В. Н., Малащенко Т. В.
Цитомегаловирусная инфекция с перинатальным поражением
центральной нервной системы38

Егоров В. Б.
Клинические проявления и исходы геморрагической лихорадки с почечным
синдромом у детей различных возрастов43

Иванова Р. А., Кривошеев Е. М., Тимченко В. Н., Каплина Т. А.,
Минченко С. И., Вишневская Т. В., Пиратова О. П., Прудова Л. А.
Клинические особенности и комплексная терапия серозных менингитов,
вызванных энтеровирусами47

Иващенко В. Д.
Экспериментальное обоснование применения лактулозы при кишечных
инфекциях52

Каплина Т. А., Тимченко В. Н., Ценева Г. Я., Иванова Р. А.,
Курова Н. Н., Ховайко Е. К., Ярв Н. Э., Тихонова М. В.
Проблемы клинико-лабораторной диагностики коклюша у детей55

<i>Кокорева С. П., Илунина Л. М., Макарова А. В., Дрыжакова А. А.</i> Противовирусная терапия хронического гепатита С у детей и подростков	61
<i>Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В.</i> Дети и инфекции нервной системы: причинно-следственные связи	64
<i>Любимов А. С.</i> Использование роферона и рибавирина в терапии хронического гепатита С ..	76
<i>Перадзе Х. Д., Сухорук А. А.</i> Особенности герпес-вирусов	78
<i>Рычкова О. А.</i> Оптимизация иммунных дисфункций у детей с менингококковой инфекцией ..	81
<i>Субботина М. Д., Тимченко В. Н., Савенко И. В., Комарова Е. А., Строкова С. А.</i> Эпштейн-Барр вирусная инфекция как этиологический фактор форми- рования экссудативного среднего отита у детей	86
<i>Суховецкая В. Ф., Милькинт К. К., Афанасьева О. И., Дондурей Е. А., Осидак Л. В., Дриневский В. П., Гинтовт Е. А.</i> Этиология и клинические особенности острых стенозирующих ларинго- трахеитов у детей	91
<i>Тимченко В. Н., Архипова Ю. А.</i> Особенности физического развития детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами	97
<i>Ушакова И. А., Егоров В. Б., Рожкова Е. В., Коробов Л. И.</i> Обеспечение клинического, эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в Республике Башкортостан в постсертификационный период	102
<i>Чеботарева Т. А., Малиновская В. В., Мазанкова Л. Н., Каряева С. К., Паршина О. В., Гусева Т. С., Лазарев В. В., Калоева З. Д.</i> Часто болеющие дети: иммунологическая концепция профилактики гриппа и других ОРВИ	106

◆ ОБЗОРЫ

<i>Белан Ю. Б., Старикович М. В.</i> Иммунологические аспекты метапневмовирусной инфекции	111
--	-----

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>Лушнова И. В.</i> Парвовирусная В19 инфекция	115
<i>Чернова Т. М., Булина О. В.</i> Токсокароз в практике детского врача	119

◆ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Полковникова Ю. С., Тимченко В. Н., Минченко С. И., Иванова Р. А., Каплина Т. А., Рыжая С. И., Вишневская Т. В.</i> Случай ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа у ребенка шести лет, диагностированный посмертно	125
--	-----

◆ ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

Правила для авторов	130
---------------------------	-----

Редколлегия:

Главный редактор — д. м. н., профессор В. В. Леванович
Зам гл. редактора — д. м. н., профессор Ю. А. Александрович
Зам гл. редактора — д. м. н., профессор И. Б. Осипов
Отв. секретарь — д. м. н. А. В. Губин
Вед. редактор — к. м. н. К. А. Битюков

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Л. В. Эрман
д. м. н., профессор В. Г. Часнык
д. м. н., профессор Г. А. Новик
д. м. н., профессор Е. М. Булатова
д. м. н., профессор Л. А. Желенина
д. м. н., профессор Н. Д. Савенкова
д. м. н., профессор Д. С. Коростовцев
д. м. н., профессор Е. А. Корниенко
д. м. н., профессор Е. Н. Именитов
д. м. н., профессор В. Н. Тимченко
д. м. н., профессор В. И. Орёл
д. м. н., профессор И. А. Комиссаров
д. м. н., профессор В. Г. Баиров

Редакционный совет:

д. м. н., профессор Н. С. Абдукаева
д. м. н., профессор В. А. Аверин
д. м. н., профессор В. В. Бржеский
д. м. н., профессор Э. И. Валькович
д. м. н., профессор С. Н. Гайдуков
д. м. н., профессор И. А. Горланов
к. м. н., профессор С. В. Гречаный
д. м. н., профессор В. И. Гордеев
д. м. н., профессор В. И. Гузева
д. м. н., профессор Ю. А. Гуркин
д. м. н., профессор Л. А. Данилова
д. м. н., профессор Н. Р. Карелина
д. м. н., профессор А. Г. Климов
д. м. н., профессор А. М. Королюк
д. м. н., профессор В. И. Ларионова
д. м. н., профессор М. Э. Лозовская
д. м. н., профессор С. А. Лытаев
д. м. н., профессор В. Г. Мазур
д. м. н., профессор Г. Л. Микиртичан
д. м. н., профессор И. Б. Михайлов
д. м. н., профессор А. Б. Пальчик
д. м. н., профессор Е. В. Синельникова
д. м. н., профессор Г. А. Суслова
д. м. н., профессор Л. В. Тыртова
д. м. н., профессор Э. А. Цветков
д. м. н., профессор В. К. Юрьев

Адрес: Авто́вская ул., 17, 1-й этаж,
Санкт-Петербург, 198152;
тел./факс: (812) 784-97-51;
e-mail: nl@n-l.ru



© В. Н. Тимченко, С. Л. Баннова,
С. А. Строкова

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

Кафедра инфекционных болезней
у детей им. М. Г. Данилевича, Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия



Фото 1. Михаил Георгиевич Данилевич
(возглавлял кафедру с 1930
по 1956 гг.)

Резюме. В статье представлен исторический обзор становления и развития инфекционной патологии у детей с дальнейшим образованием кафедры в Ленинградском педиатрическом медицинском институте. Имеется краткий автобиографический очерк о сотрудниках кафедры. Приведены основные направления изучения инфекционной патологии.

Ключевые слова: инфекционные болезни; дети; направление кафедры; сотрудники академии и кафедры.

Кафедра инфекционных болезней у детей СПбГПМА (кафедра острых детских инфекций) организована осенью 1930 г. на базе инфекционно-профилактического отделения Городской детской больницы «В память Священного Коронования Их Императорских Величеств». Организатором и заведующим кафедрой до 1956 г. был профессор Михаил Георгиевич Данилевич (фото 1). Первым постоянным сотрудником кафедры стала доцент Л. А. Колчанова.

Первая клиническая база находилась в «заразном отделении» — 4 одноэтажных и 4 двухэтажных павильонах, расположенных в большом парке на Батениной ул. — ул. А. Матросова. В дальнейшем клинической базой стала инфекционная клиника, построенная в 1935–1936 гг. при непосредственном участии профессора М. Г. Данилевича.

Основным направлением научно-практической работы в этот период были борьба с корью, скарлатиной, коклюшем, дифтерией, полиомиелитом, брюшным тифом, холерой, бактериальной дизентерией и другими инфекциями. Важнейшим разделом явилось разработка мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций. В дальнейшем создано «Учение о перекрестной инфекции». Данное учение включало 4 основных положения: 1) тщательное выявление эпиданамнеза; 2) своевременная диагностика инфекционных заболеваний; 3) серопротекция (гамма-глобулинопрофилактика); 4) маневрирование.

С целью совершенствования противоэпидемической работы впервые в стране введена должность эпидемиолога-инфекциониста, на которую была назначена опытный врач В. А. Халютин.

Одновременно с практической и научно-исследовательской работой проводилась подготовка педиатров по детским инфекционным болезням — первичная специализация и усовершенствование по различным разделам детской инфекционной патологии. В 1932 г. кафедра включилась в подготовку врачей-педиатров со студенческой скамьи на базе медицинского учебного заведения, получившего название Ленинградского педиатрического медицинского института в 1935 г.

М. Г. Данилевич организовал (1925 г.) Василеостровскую инфекционную детскую больницу, где многие годы являлся главным врачом; с 1938 по 1941 гг. одновременно руководил кафедрой инфекционных болезней в Ленинградском ГИДУВе (МАПО); с 1945 по 1948 гг. возглавлял отдел детских инфекций в педиатрическом научно-исследовательском институте (НИИДИ), в течение нескольких лет руководил кафедрой инфекционных болезней 1 ЛМИ.

Профессор М. Г. Данилевич — крупный ученый, талантливый клиницист, замечательный человек, превосходный преподаватель — возглавлял кафедру инфекционных болезней у детей ЛПМИ в течение 26 лет. Автор свыше 200 научных трудов (из них 4 учебника, 8 монографий, 6 сборников трудов). Под его руководством защищены 3 докторские и

УДК: 94:616.9-053.2



Фото 2. Кузьмичева Антонина Трофимовна (возглавляла кафедру с 1956 по 1973 гг.)

36 кандидатских диссертаций. Михаил Георгиевич подготовил специальные главы по вопросам детских инфекций в 5 руководствах других авторов. Впервые в Ленинграде профессором М. Г. Данилевичем была создана школа педиатров-инфекционистов. К плеяде его талантливых учеников и соратников относятся: А. Т. Кузьмичева, Г. А. Тимофеева, Л. В. Быстрыкова, А. Л. Либов, В. Н. Офицеров, И. В. Шарлай, Н. М. Кунецова, А. Д. Швалко, З. Г. Булаткина, О. А. Алексеева, Л. В. Липатова, Л. А. Антипова, А. А. Лапах, А. Е. Барышева, Н. И. Шехина и многие другие.

Возглавив первую в стране специализированную кафедру, М. Г. Данилевич способствовал выделению учения о детских инфекционных болезнях в самостоятельную отрасль медицины. Сотрудниками кафедры сформулирована научно-исследовательская программа, содержащая фундаментальные направления научной работы кафедры, которые сохраняются до сих пор. Главнейшее из них — комплексное изучение инфекционных болезней у детей и разработка научно обоснованных подходов к оценке возрастных особенностей, патогенеза, клиники, осложнений, лечения и профилактики детских инфекций.

В тяжелые послевоенные годы кафедра и клиника детских инфекций становятся центром научно-исследовательской, учебной, практической лечебной и профилактической противоэпидемической работы в Ленинграде по проблеме детских инфекций. Именно в эти годы окончательно складывается и приобретает свои черты школа М. Г. Данилевича. Сосредоточенность на актуальных вопросах детской инфектологии позволила достичь выдающихся

результатов на главном направлении работы — профилактике детских инфекций. В Ленинграде впервые в стране удалось ликвидировать заболеваемость дифтерией; резко уменьшить летальность от скарлатины, кори и бактериальной дизентерии.

С 1956 г. кафедру возглавила ученица М. Г. Данилевича профессор Антонина Трофимовна Кузьмичева (фото 2). После окончания Ленинградского медицинского института (1 ЛМИ) в 1931 г., Антонина Трофимовна работала интерном в ЛПМИ, затем врачом-педиатром, а с 1935 г. ординатором детской инфекционной больницы Василеостровского района, которую возглавлял М. Г. Данилевич.

В 1938 г. она поступила в аспирантуру на кафедру детских инфекций ЛПМИ, но научную работу прервала Великая Отечественная война. Огромная работоспособность, целеустремленность, практический опыт позволили этой отважной женщине, еще в армии, защитить кандидатскую диссертацию на тему: «Обмен витамина С при дизентерии у детей». После демобилизации А. Т. Кузьмичева работала старшим научным сотрудником в отделе детских инфекций НИПИ (ЛНИИДИ) под руководством Данилевича, в 1951 г. перешла на кафедру на должность ассистента.

С 1952 г. Антонина Трофимовна — доцент кафедры детских инфекций. Она ведет напряженную научную и педагогическую работу. В 1959 г. защитила докторскую диссертацию на тему: «Перекрестная стрептококковая и стафилококковая инфекции при инфекционных заболеваниях у детей». Одна из первых и наиболее талантливых учениц профессора М. Г. Данилевича А. Т. Кузьмичева продолжала развивать изучение перекрестной инфекции у детей. Это способствовало совершенствованию методов лечения, рационализации антибактериальной терапии, разработке мероприятий по профилактике осложнений и уменьшению летальности при кори, коклюше, вирусных гепатитах.

Профессор Кузьмичева много внимания уделяла общественно-политической работе, несколько лет являлась Ученым секретарем Ученого Совета института, входила в состав Правления Всесоюзного научного общества детских врачей и Ленинградского отделения общества микробиологов, эпидемиологов, гигиенистов и инфекционистов, была членом Всесоюзной проблемной комиссии по детским инфекциям, консультантом ЛеноблСЭС. За боевые и трудовые заслуги награждена орденами («Красная Звезда», «Знак Почета») и медалями («За боевые заслуги» и «За доблестный труд»).

Прекрасный научный руководитель, великолепный педагог, видный ученый инфекционист профессор А. Т. Кузьмичева руководила кафедрой в



Фото 3. Тимофеева Галина Александровна (возглавляла кафедру с 1973 по 1984 гг.).



Фото 4. Мартынкин Анатолий Степанович (возглавлял кафедру с 1985 по 1997 гг.).

течение 17 лет. Многолетняя научная работа Антонины Трофимовны отразилась в разнообразных публикациях (более 200); ее перу принадлежат монография и учебник по детским инфекциям; под ее руководством защищены 3 докторские и 20 кандидатских диссертаций; выпущено 5 сборников научных трудов сотрудников. Многочисленные ученики А. Т. Кузьмичевой — Л. В. Быстрыкова, З. Г. Булаткина, О. Н. Алексеева, И. П. Журавлев, В. И. Бондарев, О. Л. Козлова, О. Г. Швалко, И. И. Иванова, А. С. Мартынкин, Л. В. Колобова, О. А. Сорокина, Р. В. Зайцева, В. Г. Саргаева, Ю. Д. Игнатьева, Р. И. Лупанова, Н. М. Головнина и многие другие достойно продолжили традиции кафедры Данилевича.

С 1973 г. в течение 13 лет кафедрой руководила ученица профессора М. Г. Данилевича и соратница А. Т. Кузьмичевой Галина Александровна Тимофеева (фото 3) родилась. В 1943 г. закончила 1-й ЛМИ и была зачислена в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии, затем работала заведующей райздравотделом. С 1946 г. ее судьба тесно связана с педиатрией: участковый врач, клинический ординатор НИИПИ (1947–1950 гг.), затем — научный сотрудник отдела детских инфекций, которым руководил Данилевич. В 1952 году состоялась защита кандидатской диссертации на тему: «Пигментный обмен при дизентерии у детей».

Большой практический опыт и научный потенциал стали залогом успеха педагогической деятельности Галины Александровны. В 1957 г. Тимофеева пришла работать на кафедру детских инфекций ассистентом, в 1960 г. — она уже доцент.

В 1968 г. итогом напряженной творческой работы стала защита докторской диссертации на тему: «Острые желудочно-кишечные инфекции у детей раннего возраста». С 1970 года Г. А. Тимофеева — профессор кафедры детских инфекций.

Огромная работоспособность, организаторский талант позволили профессору Г. А. Тимофеевой одновременно с 1971 г. руководить институтом детских инфекций и быть профессором кафедры, а с 1974 г. — заведующей кафедрой детских инфекций ЛПМИ.

В 1975 г. профессор Г. А. Тимофеева назначена ректором ЛПМИ; с этой работой она успешно справлялась на протяжении 10 лет (1975–1984 гг.).

Перу профессора Г. А. Тимофеевой принадлежит более 200 научных трудов, 4 монографии, 5 глав в руководствах и монографиях других авторов. Под руководством профессора защищено 3 докторских и 18 кандидатских диссертаций, опубликовано 5 сборников научных трудов кафедры.

Ученики профессора Г. А. Тимофеевой — А. С. Мартынкин, О. Е. Сергеев, М. А. Червяков, Т. А. Бакланова, М. С. Трухманов, Н. М. Головнина, Т. Н. Касаткина, С. Г. Бойков, В. И. Чурсин, В. Н. Тимченко и многие другие достойно пополнили ряды школы М. Г. Данилевича.

С 1985 по 1997 гг. кафедру возглавлял доцент Анатолий Степанович Мартынкин (фото 4). После окончания школы в 1955 г. поступил в Ленинградский педиатрический медицинский институт. В 1955–1961 гг. — студент ЛПМИ (1959–1961 гг. — член СНО кафедры инфекционных заболеваний у



Фото 5. Тимченко Владимир Николаевич (возглавляет кафедру с июня 1997 гг.)

детей, а в 1958–1961 гг. — член комитета комсомола института, академический сектор).

После окончания ЛПМИ в 1961 г. зачислен в клиническую ординатуру на кафедру инфекционных заболеваний у детей родного института. С 1963 по 1966 гг. — аспирант кафедры инфекционных заболеваний у детей ЛПМИ. С 1966 по 1967 гг. — ассистент курса детских инфекций кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Петрозаводского Государственного университета им. В. О. Куусинена. С января 1968 г. — ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей Ленинградского Педиатрического медицинского института, а с января 1974 г. — доцент этой же кафедры. В 1967 г. — защитил кандидатскую диссертацию, присвоена ученая степень кандидата медицинских наук. В период с 1979 г. по 1985 г. — декан курса (выпуск врачей 1985 года). С 1980 г., по 1984 г. — главный внештатный детский инфекционист Главного управления здравоохранения г. Ленинграда. С сентября 1995 г. по июнь 1997 г. — заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей ЛПМИ, далее — доцент той же кафедры. Анатолий Степанович — ветеран труда, отличник здравоохранения.

Перу А. С. Мартынкина принадлежит более 100 научных трудов, под его редакцией выпущены несколько сборников научных трудов сотрудников кафедры, монографии, защищены 15 кандидатских диссертаций; сотрудниками кафедры получено 8 авторских свидетельств о рационализаторских предложениях (2 из них — всесоюзного значения). Вместе

с Мартынкиным активно работали: Агафонова Т. А., Бабаченко И. В., Бакланова Т. А., Васильева И. С., Галустян А. Н., Емельянова А. Б., Колобова Л. В., Косенко И. М., Косенко Л. М., Кузьмина А. И., Морещкая И. А., Павлова Е. Б., Самойло М. Н., Скворцов А. Е., Сорокина О. А.

С 1997 года до настоящего времени кафедрой руководит профессор Владимир Николаевич Тимченко (фото 5). Вся его жизнь тесно связана с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом, в который он поступил в 1972 году.

После окончания института с отличием в 1978 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру инфекционных болезней у детей. В период с сентября 1980 г. по 1983 г. — обучался в очной аспирантуре на той же кафедре. В 1983 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Функциональная активность коры надпочечников и половых желез у мальчиков, больных эпидемическим паротитом» и начал работать в должности ассистента кафедры. В 1984 г. Владимиру Николаевичу присвоена ученая степень — кандидат медицинских наук, в 1989 г. — ученое звание доцент. В сентябре 1996 г. успешная защита в Ученом Совете Медицинской Академии последиplomного образования докторской диссертации на тему: «Клинико-патогенетические аспекты воздушно-капельных инфекций у детей (коклюша, эпидемического паротита, скарлатины)». В ноябре 1996 г. ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук, в марте 1997 г. — ученое звание профессор. С июня 1997 г. Тимченко В. Н. возглавляет кафедру инфекционных болезней у детей СПбГПМА. Он является автором более 300 научных трудов, в том числе 5 монографий, посвященных самым актуальным вопросам детской инфектологии (эпидемическому паротиту, коклюшу, стрептококковой инфекции и др.); под его руководством подготовлено и защищено 10 кандидатских диссертаций, 1 докторская диссертация и 4 кандидатские диссертации подготовлены к защите. Много времени и сил Тимченко В. Н. отдает общественной работе: с 1977 г. по 1984 г. Владимир Николаевич был председателем профкома студентов института, членом Президиума Ленинградского областного комитета медицинских работников, участвовал в работе 13-го съезда профсоюза медработников СССР; с 1984 г. работал заместителем, а затем деканом педиатрического факультета. В. Н. Тимченко — Главный детский инфекционист Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга с 1992 г. по настоящее время. Основными научными направлениями работы кафедры является изучение актуальных проблем инфектологии: эволюции инфекционных болезней у детей; особенностей инфекционных



Фото 6. Рабочий коллектив кафедры инфекционных болезней у детей им. профессора М. Г. Данилевича вместе с интернами и ординаторами

заболеваний у детей разного возраста в современных условиях; клинко-эпидемиологические характеристики герпетической, иерсиниозной, хламидийной и коклюшной инфекций; особенностей течения инфекционных заболеваний у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией; совершенствование диагностики и терапии вирусных гепатитов; клинко-лабораторных особенностей паразитарных инвазий (токсокароз, токсоплазмоз, малярия и др.); эффективности применения новых лекарственных препаратов.

В настоящее время преподаватели (Александрова Е. А., Баннова С. Л., Баракина Е. В., Дробаченко О. А., Иванова Р. А., Каплина Т. А., Лушнова И. В., Павлова Н. В., Полковникова Ю. С., Субботина М. Д., Чернова Т. М.) (фото 6), как и прежде, объединены общим профессиональным делом, успешно обобщают опыт и развивают славные традиции кафедры, научной школы организатора и первого ее руководителя профессора М. Г. Данилевича.

Большое внимание на кафедре уделяется воспитанию подрастающего поколения, обучению будущих врачей-инфекционистов не только во время занятий на кафедре, но и при проведении исследовательской работы в СНО. Ежегодно студенты-члены СНО выступают с докладами, как на институтских, так и на городских научных студенческих конференциях.

В настоящее время клиническими базами являются: инфекционное отделение № 1 СПбГПМА (зав. отд. — З. Л. Сертакова), ДГКБ № 5 им Н. Ф. Филатова (гл. врач — В. В. Голышев, нач. мед — С. И. Минченко), ДИБ № 3 (гл. врач — Г. А. Тюленева, нач. мед — Н. Г. Кораськова), детские поликлиники № 25, № 27, № 41 и № 45.

Кафедра инфекционных болезней у детей активно участвует в учебной, научной и общественной деятельности Педиатрической Академии. Совместные работы с сотрудниками Академии — профессорами В. В. Левановичем, И. Б. Михайловым (издан справочник «Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций»), Г. Л. Микиртчичан (монография «Страницы истории кафедры детских инфекций от истока до 75-летия»). Научные исследования аспирантов выполняются в сотрудничестве с профессорами В. И. Орлом, Ю. А. Гуркиным, М. В. Неженцевым, Л. А. Даниловой, В. И. Гузевой.

Профессорско-преподавательский состав кафедры детских инфекций активно сотрудничает с коллективами других медицинских учреждений города (НИИДИ, НИИ Гриппа, институт им. Пастера и др.).

С 1 апреля 2010 г. кафедра носит имя основателя и первого руководителя — профессора М. Г. Данилевича.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микиртчичан Г. Л., Тимченко В. Н. Страницы истории кафедры детских инфекций от истока до 75-летия. — СПб., — 2004. — 44 с.
2. Тимченко В. Н., Головнина Н. М. Первый руководитель кафедры инфекционных заболеваний у детей профессор Данилевич // Вестник педиатрической медицинской академии. — 2005. — № 3. — С. 28–32.
3. История кафедры инфекционных заболеваний у детей / Сайт Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии URL: http://www.gpma.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=85&Itemid=46 (дата обращения: 17.03.10).

HISTORY OF THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES IN CHILDREN

V. N. Timchenko, S. L. Bannova, S. A. Strokova

◆ **Resume:** The article presents a historical overview of the formation and development of infectious diseases in children with further education department of the Leningrad Pediatric Medical Institute. There is a short autobiographical sketch of the staff department. The main directions of infectious diseases.

◆ **Key words:** infectious disease; children; the direction of faculty; staff and academy faculty.

◆ Информация об авторах

Тимченко Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Баннова Светлана Леонидовна — ассистент. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Строкова Светлана Александровна — клинический ординатор. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Timchenko Vladimir Nikolaevich — professor, head of the department. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Bannova Svetlana Leonidovna — assistant. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Strokova Svetlana Alexandrovna — MD. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.



© Е. В. Баракина¹,
З. Л. Сертакова²

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия

² Инфекционное отделение № 1,
Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия

Резюме. Представлена клинико-
лабораторная характеристика
псевдотуберкулеза
у детей различного возраста.
У госпитализированных пациентов
преимущественно регистрируются
среднетяжелые и комбинированные
формы заболевания. Изменения
лабораторных показателей наиболее
выражены у детей дошкольного
возраста.

Ключевые слова: дети;
псевдотуберкулез; клинические
симптомы.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

До середины XX столетия псевдотуберкулез регистрировался относительно редко, преимущественно в виде спорадических септических заболеваний. Интерес врачей к проблеме псевдотуберкулеза проявился, когда на Дальнем Востоке стали возникать крупные эпидемические вспышки неизвестного заболевания, названного в дальнейшем по сходству клинических проявлений со скарлатиной «дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой» [1, 4].

В настоящее время псевдотуберкулез является серьезной медицинской и социальной проблемой. Заболевание встречается как в виде спорадических случаев, так и эпидемических вспышек. Псевдотуберкулез характеризуется повсеместным распространением, регистрируется у пациентов всех возрастных групп, особенно часто — среди детей. По данным Территориального Управления Федеральной Службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека г. Санкт-Петербурга, заболеваемость иерсиниозной инфекцией (псевдотуберкулезом и кишечным иерсиниозом) в 2009 году составила 9,98 и 5,08 на 100 тыс. населения. Однако этот показатель значительно выше среди детей в возрасте до 14 лет, и составляет 74,83 и 21,57 на 100 тыс. детского населения [6].

Удельный вес иерсиниозной инфекции в структуре бактериальных кишечных инфекций в Санкт-Петербурге у детей в 2009 году составил одну треть [6].

Заболеваемость псевдотуберкулезом в РФ на протяжении многих лет остается на высоком уровне. По данным Центрального НИИ эпидемиологии Министерства Здравоохранения и Социального Развития России, этот показатель варьирует по отдельным регионам страны и на некоторых территориях сохраняется достаточно высоким — до 40–50 и даже 138 на 100 тыс. населения. При этом отмечается, что заболеваемость среди детей в 3–4 раза выше, чем среди взрослых. В России ежегодно регистрируется 4–5 тыс. случаев заболевания иерсиниозами (из них более 50 % — дети до 14 лет). Наибольшее число случаев заболеваний регистрируется в Сибирском (24,9 %), Северо-Западном (20,3 %), Центральном (14,2 %) федеральных округах [2, 5].

Заболеваемость регистрируется во многих странах мира. Наиболее часто в странах Северной Европы, Японии, Северной Америке (в США в 2005 году зарегистрировано 17 тыс. заболеваний) [7, 8, 9].

Полиморфизм клинических проявлений, свойственный псевдотуберкулезу, затрудняет своевременную диагностику, требует проведения дифференциального диагноза с большой группой заболеваний (скарлатиной, вирусными гепатитами, инфекционным мононуклеозом, краснухой и т. д.), обуславливает высокую частоту

УДК: 616.36-002.71-053.2

ошибочно выставленных диагнозов и трудности терапии. [1, 3, 4]. Это определяет необходимость совершенствования клинической и ранней лабораторной диагностики псевдотуберкулеза с целью обеспечения своевременного адекватного лечения и снижения частоты негладкого течения (развития осложнений, обострений и рецидивов).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить клинико-лабораторные особенности псевдотуберкулеза у детей различного возраста на современном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 142 пациента в возрасте от 1 года до 15 лет. Исследование проводилось на базе инфекционного отделения №1 ГОУ ВПО СПбГПМА Росздрава в период с 2007 по 2009 гг.

Всем больным проводились следующие исследования: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, билирубин, α -амилаза, протеинограмма), посев кала на псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз, РНГА и РА с псевдотуберкулезным и иерсиниозным диагностикомом, ПЦР кала для определения антигенов иерсиний. При необходимости определяли маркеры вирусных гепатитов (А, В, С), проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, ЭКГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.

Клинико-лабораторные и анамнестические данные представлены в двух возрастных группах: первую группу составили дети в возрасте от 1 года до 7 лет (дошкольники), вторую группу — от 7 до 15 лет (школьники). Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 86 человек (60,6%) дошкольного возраста и 56 человек (39,4%) школьного возраста.

По половому составу больные распределились следующим образом: мальчиков было в 1,4 раз больше, чем девочек: 83 чел. (58,5%) и 59 чел. (41,5%) соответственно.

Все наблюдаемые дети госпитализировались на различных сроках заболевания. Дети дошкольного возраста чаще госпитализировались в первые трое суток заболевания. Дети школьного возраста — чаще к концу первой недели ($p \leq 0,05$).

Исследуя эпидемиологический анамнез заболевания, удалось выявить, что 73 чел. (51,4%) употребляли в пищу сырые овощи, салаты, свежевыжатые соки из фруктов и овощей; 10 чел. (7,04%) контактировали с декоративными крысами, хомяками, бурундуками.

У 82 пациентов (57,7%) начало заболевания приходилось на январь–май, у 60 чел. (42,3%) — с сентября по декабрь.

Среди обследованных пациентов обеих возрастных групп преобладали дети, переносившие комбинированные формы заболевания (59,9%): в I группе — 48 чел. (55,8%), во II — 37 чел. (66,1%) ($p \geq 0,05$).

Среди изолированных форм у детей обеих групп чаще развивались: экзантемная, абдоминальная, кишечная.

У дошкольников из комбинированных форм чаще регистрировались: экзантемная + гепатитная (25,0%); экзантемная + кишечная (16,7%); экзантемная + гепатитная + абдоминальная (10,4%); экзантемная + ангинозная (10,4%). У школьников чаще всего регистрировались: экзантемная + артралгическая (18,4%); экзантемная + гепатитная (13,2%); абдоминальная + артралгическая (13,2%); экзантемная + кишечная форма (10,5%).

У 95,3% детей I группы и 98,2% — II группы диагностирована среднетяжелая форма заболевания ($p \geq 0,05$). 4,7% дошкольников и 2,8% школьников переносили тяжелую форму псевдотуберкулеза ($p \leq 0,05$).

У 96,5% пациентов отмечалось острое начало заболевания.

У 100% детей отмечалось повышение температуры тела. В обеих возрастных группах преобладали пациенты с субфебрильной лихорадкой. Длительность лихорадочного периода у дошкольников составила в среднем $6,53 \pm 0,38$ сут., у школьников — $4,39 \pm 0,61$ сут. ($p \leq 0,05$).

У всех больных выявлен синдром интоксикации. Пациенты жаловались на тошноту, рвоту, головную боль, слабость.

У 84,9% детей I группы и 60,7% детей II выявлен синдром экзантемы. Сыпь появлялась на ранних (1–3 сут.) сроках заболевания, была полиморфной: у 18,7% чел. — мелкоточечной, у 78,5 — пятнистопапулезной, у 2,8% — геморрагической. Симптом «перчаток» выявлен у 70,1% детей, симптом «носок» — у 58,9%, симптом «капюшона» — у 26,2%. Средняя продолжительность синдрома экзантемы у дошкольников составила $4,57 \pm 0,63$ сут., у школьников — $2,23 \pm 0,12$ сут. ($p \leq 0,05$).

У 68,2% детей в периоде реконвалесценции отмечалось крупнопластинчатое шелушение на кистях и стопах, отрубевидное на лице.

Развитие узловой эритемы регистрировалось чаще у школьников (3,6% детей II группы, 2,3% — I группы). Первые элементы узловой эритемы возникала на 15–20 сут. заболевания. У 2,1% детей

насчитывалось 2–4 узла, у 0,7% — от 5 до 8 узлов. Длительность данного синдрома колебалась от 5 до 14 сут; средняя продолжительность составила $9,0 \pm 0,5$ сут.

У 29,1% дошкольников и 32,1% школьников выявлен синдром лимфаденопатии ($p \geq 0,05$). Чаще всего увеличивались тонзиллярные, передне- и заднешейные, подмышечные, паховые лимфоузлы.

Синдром «малинового языка» встречался у 73,3% детей I группы и у 53,6% пациентов II группы ($p \leq 0,05$).

Синдром гепатомегалии отмечался у 84,9% дошкольников и 75,0% школьников ($p \geq 0,05$). При этом у больных I группы достоверно чаще отмечались изменения в биохимических показателях (повышение АЛТ, АСТ, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия).

Спленомегалия почти в 2 раза чаще наблюдается у дошкольников ($p \leq 0,05$).

Синдром энтерита выявлен у 22,1% детей I группы и у 12,5% пациентов II группы ($p \leq 0,05$). У 61,5% больных стул имел кашицеобразный характер, у 38,5% — жидкий. В половине процента случаев в копрограмме обнаружена слизь, в 38,5% — лейкоциты. У 92,3% детей выявлены ферментативные нарушения.

У 15,1% дошкольников и 30,4% школьников выявлен абдоминальный синдром ($p \leq 0,05$). В 60% случаев боль локализовалась в околопупочной области, в 33,3% — в правой подвздошной области, в 6,7% — в правом подреберье. Общая продолжительность абдоминального синдрома варьировала от 3–5 до 10–14 сут., в среднем у детей I группы $8,45 \pm 0,67$ сут., у пациентов II группы — $4,23 \pm 0,11$ сут. ($p \leq 0,05$).

Поражение опорно-двигательного аппарата обнаружено у пациентов обеих групп с одинаковой частотой. Чаще всего в патологический процесс вовлекались крупные суставы нижних конечностей, мелкие суставы стоп и кистей рук. Длительность синдрома артралгии колебалась от нескольких часов до 5–7 сут., в среднем $5,02 \pm 0,9$ сут.

У 37,3% дошкольников и 23,2% школьников диагностировано негладкое течение псевдотуберкулеза — наличие сопутствующих заболеваний ($p \leq 0,05$).

У наблюдаемых детей диагноз «псевдотуберкулез» ставился на основании клинических и лабораторных данных. Диагноз подтвердился лабораторно у 108 чел (76,1%).

Высев *Y. pseudotuberculosis* из фекалий у 27 чел. (19,1%). Диагностический титр специфических антител в РНГА выявлен у 25 чел. (17,6%), в РА положительный титр антител обнаружен у

24 чел. (16,9%). Положительные результаты ПЦР на псевдотуберкулезный антиген обнаружены у 32 чел. (22,5%). У дошкольников чаще всего подтверждался диагноз методом ПЦР (20,9%), у школьников — методом ПЦР (25,0%) и РНГА (21,4%) ($p \geq 0,05$).

В клиническом анализе крови лейкоцитоз в периоде разгара наблюдался у 45 чел. (31,7%): в I группе — 32 чел. (37,2%), во II группе — 13 чел. (23,2%) ($p \leq 0,05$). Нормоцитоз — у 90 чел (63,3%): в I группе — 64 чел. (74,4%), во II группе — 26 чел. (46,4%) ($p \leq 0,05$). Лейкопения — у 7 чел. (4,9%): в I группе — 3 чел. (3,5%), во II группе — 4 чел. (7,1%) ($p \leq 0,05$). Увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов обнаружено у 53 детей (37,3%): в I группе — 35 чел. (40,7%), во II группе — 18 чел. (32,1%) ($p \leq 0,05$). У 27 чел. (19%) выявлена эозинофилия: в I группе — 16 чел. (18,6%), во II группе — 11 чел. (19,6%) ($p \geq 0,05$). Количество эозинофилов колебалось от 6 до 16% и нормализовалось через 5–7 сут. У 4 детей (2,8%): только у детей I группы (4,7%) в клиническом анализе крови обнаружено появление атипичных мононуклеаров; их количество не превышало 4–6% и уменьшалось в течение 7 суток. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) увеличивалась у 109 пациента (76,7%): в I группе — 75 чел. (87,2%), во II группе — 34 чел. (60,7%), достигая 15–68 мм/ч. Длительность увеличения СОЭ колебалась от 10 до 20 сут., в среднем $15,48 \pm 1,43$ сут.

Всем больным проводилось биохимическое исследование крови — определяли содержания общего билирубина, АЛТ, АСТ, общего белка и его фракций. Повышение количества общего билирубина выявлено у 3 пациентов (2,1%): только у детей I группы (3,5%). Оно колебалось от 24 до 41 мкмоль/л; при повторном анализе крови через 7 дней содержание билирубина соответствовало возрастным нормам. Повышение содержания АЛТ в крови обнаружено у 28 чел. — 19,7% (в I группе — 22 чел. (25,6%), во II группе — 6 чел. (10,7%) ($p \leq 0,05$)). Повышение АСТ — у 23 пациентов (16,2%): в I группе — 13 чел. (15,1%), во II группе — 10 чел. (17,9%). Активность трансаминаз превышала норму в 1,5–3 раза. Длительность синдрома цитолиза варьировала от 7 до 10 сут., в среднем составляла — $8,12 \pm 0,93$ сут.

Все дети с гиперферментемией обследовались на маркеры вирусных гепатитов; получены отрицательные результаты.

Изменение протеинограммы при псевдотуберкулезе выявлено у 68 (47,9%) детей. Снижение общего количества белка обнаружено у 4 (2,8%) пациентов: в I группе — 3 чел (3,5%),

во II группе — 1 чел (1,8%) ($p \leq 0,05$). У 42 чел. (29,5%) снижалось содержание альбуминов: в I группе — 23 чел (26,7%), во II группе — у 19 чел (33,9%) ($p \leq 0,05$). Гипер- α -глобулинемия выявлена у 39 чел. (27,5%): в I группе — 23 чел (26,7%), во II группе — 16 чел. (28,6%) ($p \geq 0,05$), гипер- γ -глобулинемия — у 6 чел. (4,2%): в I группе — 2 чел. (2,3%), во II группе — 4 чел. (7,1%) ($p \leq 0,05$).

В биохимическом анализе крови у 39 пациентов (27,5%): в I группе — 23 чел. (26,7%), во II — 16 чел. (28,6%) ($p \geq 0,05$) обнаружено увеличение содержания сиаловых кислот и появление С-реактивного белка (СРБ).

У 3 чел. (2,1%): только у пациентов II группы (3,6%) обнаружено повышение содержания α -амилазы в сыворотке крови и повышение диастазы мочи.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 9 детей (7,8%): I группа — 7 чел (8,1%), II группа — 2 чел (3,6%) ($p \leq 0,05$); выявлена неоднородность структуры печени, у 2 чел. (1,4%): 2 чел I группы (2,3%) были яркие эхосигналы, у 24 пациентов (16,9%): I группа — 17 чел (19,8%), II группа — 7 чел (12,5%) структура печени была однородной.

При ультразвуковом исследовании поджелудочной железы и селезенки патологические изменения не обнаружены.

Изменения на ЭКГ отмечались у 37 чел. (26,1%). Синусовая аритмия выявлена у 10 (27,1%) человек, синдром ранней реполяризации — у 14 (37,8%) детей, неполная блокада правой ножки пучка Гиса — у 13 (35,1%) пациентов.

В клиническом анализе мочи у 18 (12,7%) пациентов: в I группе — 7 чел. (8,1%), во II — 11 чел. (19,6%) ($p \leq 0,05$) обнаруживались в начальном периоде: умеренная протеинурия, лейкоцитурия, единичные гиалиновые цилиндры. Эти изменения носили кратковременный характер и проходили через 5–7 сут., в среднем $5,87 \pm 0,12$ сут.

ВЫВОДЫ

Псевдотуберкулез в современных условиях сохраняет классические симптомы заболевания.

У госпитализированных детей преобладают среднетяжелые (96,5%) и комбинированные (59,9%) формы заболевания. При этом, у больных в возрасте от 1 года до 7 лет чаще регистрируются экзантемная + гепатитная (25,0%), экзантемная + кишечная (16,7%), экзантемная + ангинозная (10,4%) формы; а среди детей в возрасте от 7 до 15 лет — экзантемная + артралгическая (18,4%), экзантемная + гепатитная (13,2%), абдоминальная + артралгическая (13,2%).

Изменения лабораторных показателей (лейкоцитоз, палочкоядерный нейтрофилез, ускоренная СОЭ, повышение активности АЛТ, АСТ, гипоальбуминемия) наиболее выражены у детей дошкольного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бениова С. И., Гордеев А. В. Динамическое наблюдение детей, перенесших иерсиниозную инфекцию // Педиатрия. — 2002. — №2. — С.44–48.
2. Бениова С. И., Гордеев А. В. Исходы псевдотуберкулеза у детей // Pacific Medical Journal. — 2003. — №4. — Р.36–39.
3. Березкина Г. В., Мурзина О. П., Хорошавина Л. В. Заболеваемость иерсиниозами в Омской области // Материалы 2 международной конференции «Инфекции, обусловленные иерсиниями». — СПб., 2006. — С.43–45.
3. Беседнова Н. Н., Сомов Г. П. Рецидивы псевдотуберкулеза и их прогнозирование // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 2. — С. 52–56.
4. Германенко И. Г., Сергиенко Е. Н., Лисицкая Т. И. Клинический полиморфизм иерсиниоза у детей // Материалы 7 конгресса «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». — Москва, 2008. — С. 37–38.
5. Иванова Л. К., Чеснокова М. В., Климов В. Т., Марамович А. С., Каримова Т. В., Козловский Л. И. Псевдотуберкулез в Новосибирской области и пути совершенствования эпидемиологического надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни, — 2007. — № 6. — С. 7–11.
6. Парков О. В., Щербак Л. Л., Кутасов Т. Б., Губина Н. И., Кича Е. В., Чмырь И. А., Лютов Ю. Г. Результаты эпидемиологического надзора за иерсиниозами в Санкт-Петербурге // Материалы 2 международной конференции «Инфекции, обусловленные иерсиниями». — СПб., 2006. — С.108–111.
7. Katri Jalava, Marjaana Hakkinen, Mila Valkonen et al. An Outbreak of Gastrointestinal Illness and Erythema Nodosum from Grated Carrots Contaminated with *Yersinia pseudotuberculosis* // The Journal of Infectious Diseases. — 2006. — № 194. — P.1209–1216.
8. Jalava K., Hallanvuori S., Nakari U-M., et al. Multiple outbreaks of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in Finland. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — № 42. — P.2789–2791.
9. Natasha Press, Murray Fyfe, William Bowie, Michael Kelly. Clinical and Microbiological Follow-up of an Outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* Serotype Ib // Scandinavian Journal of Infectious Disease. — 2001. — Vol. 33, № 7. — P.523–526.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF *Y. PSEUDOTUBERCULOSIS* CHILDREN OF VARIOUS AGES AT THE PRESENT STAGE

E. V. Barakina, Z. L. Sertakova

◆ **Resume:** This article presents clinical characteristics of pseudotuberculosis at children various age old. Patients at hospital had moderate and combined forms of disease. Preschool age old children had the most expressed laboratorial parameters changes.

◆ **Key words:** children; pseudotuberculosis; clinical symptoms.

◆ Информация об авторах

Баракина Елена Владимировна — ассистент. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: elenabarakina@mail.ru

Barakina Elena Vladimirovna — ассистент. М. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: elenabarakina@mail.ru

Сертакова Зоя Леонидовна — заведующая инфекционным отделением №1. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Sertakova Zoya Leonidovna — managing infectious branch №1. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

© С. Л. Бевза¹, Ф. С. Харламова¹,
В. Ф. Учайкин¹, В. Л. Фомина²

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² Морозовская детская городская
клиническая больница, Москва

Резюме. В статье показана роль РСВ-инфекции в этиологии острых стенозирующих ларинготрахеитов. Описаны клинические особенности стенозирующих ларинготрахеитов РС-вирусной этиологии. Показано, что микст-инфекция РС-вируса с другими респираторными патогенами не приводит к существенному изменению клинической картины и течения заболевания по сравнению с моно-РС-вирусной инфекцией. При РС-вирусной моно- и микст-инфекции, сопровождающейся острым стенозирующим ларинготрахеитом у детей, патогенетически обосновано назначение индукторов интерферона, а также иммунокорригирующей терапии.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная инфекция; острый стенозирующий ларинготрахеит; дети; иммунокорригирующая терапия.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РС-ИНФЕКЦИИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ ЛАРИНГОТРАХЕИТЕ У ДЕТЕЙ: ОБОСНОВАНИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция) — широко распространенное острое вирусное заболевание дыхательных путей у детей и взрослых. Почти 80–90% детей инфицируются РС-вирусом в течение первых лет жизни [8, 13, 14]. Клинические проявления инфекции разнообразны, и зависят от возраста и иммунологической реактивности больного. Наиболее тяжело заболевание протекает у недоношенных и детей с бронхолегочной дисплазией, смертность у которых от этой инфекции может достигать 5%. РС-инфекция не входит в структуру нозологий, отражаемых в ежегодном официальном вестнике инфекционной заболеваемости РФ, распространенность инфекции в России подробно не изучена. Клинические и лабораторные особенности течения бронхитов и бронхолитов РС-вирусной этиологии исследованы достаточно полно, широко обсуждается роль вируса в формировании хронических бронхитов и бронхиальной астмы после перенесенной инфекции [6]. Однако, РСВ-инфекция поражает не только нижние, но и верхние дыхательные пути. Также в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости острыми стенозирующими ларинготрахеитами (ОСЛТ) на фоне ОРВИ. Вместе с тем работ, где бы изучалась роль РС-вируса при данном состоянии, немного [2, 3]. Немногочисленны и исследования по разработке новых способов лечения РС-инфекции [1, 4].

Все вышеперечисленное обуславливает повышенный интерес исследователей к этой инфекции, являющейся причинным фактором обструкции не только нижних, но и верхних дыхательных путей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости РСВ-инфекции при остром стенозирующем ларинготрахеите у детей, описать клинико-лабораторную картину и обосновать применение этиопатогенетической терапии при данной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 296 детей, в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, поступивших в стационары с симптомами острого респираторного заболевания (ОРЗ). Скрининговому обследованию подверглись 214 детей с ОСЛТ и 82 больных с поражениями нижних дыхательных путей (76 детей с острым обструктивным бронхитом и 6 пациентов с острым бронхитом).

Более 90% детей с клиникой ОСЛТ были дошкольниками и из них больше половины детей были в возрасте до 3 лет — 42 (56%). В возрастной структуре ООБ РС-вирусной этиологии преобладали дети младше 1 года (48,4%). Мальчиков было 72 (65,45%), девочек — 38 (34,55%).

Кроме общепринятого анамнестического и клинико-лабораторного обследования, проводили этиологическую расшифровку острой респираторной инфекции (ОРИ), по показаниям — инструментальные исследования.

Назальные мазки с целью детекции антигенов респираторных возбудителей: РС-вируса, гриппа, парагриппа, аденовирусы, *M. pneumoniae* исследовали методом прямой иммунофлюоресценции (РИФ). Обнаружение специфических IgM в сыворотках крови к 9

УДК: 616.9: 616.22-007.271-053.2

основным респираторным патогенам, вызывающим инфекции дыхательного тракта (*Legionella pneumophila*, серогруппа 1, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila pneumoniae*, аденовирусу, РС-вирусу, гриппу А и В, парагриппу, серотипы 1, 2, 3) осуществлялось в реакции непрямой иммунофлюоресценции (**РНИФ**), тест-системой «Pneumoslides IgM» производства «Viracell, S. L.» (Испания).

Исследование интерферонового статуса проведено 23 пациентам с определением следующих параметров: циркулирующий (сывороточный) интерферон (**ИФН**) в крови; уровень продукции ИФН- α , уровень продукции ИФН- γ ; уровень продукции спонтанного ИФН *in vitro*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология ОРЗ, протекавших с ОСЛТ, была расшифрована у 188 из 214 (87,8%) больных. Среди них у 126 (58,88%) выявлена моноинфекция: РС-инфекция — у 37, парагрипп — у 34, *M. pneumoniae* — у 34, грипп — у 14, аденовирусная инфекция — у 4, хламидийная инфекция — у 3 детей. У 54 (25,23%), т. е. у четверти больных, диагностирована микст-инфекция. Наиболее часто встречалась комбинация парагриппа с РС — вирусом — у 13 (6,07%) детей. У 26 больных (12,15%) этиология заболевания не была расшифрована.

Среди ОРЗ, протекавших с поражением нижних дыхательных путей (**НДП**), этиология была расшифрована у 55 (67%) больных из 82. Среди них у 45 (54,88%) выявлялась моноинфекция: РСВ-инфекция — у 24, парагрипп — у 9, грипп — у 5, аденовирусная инфекция — у 7 детей. У 10 (12,20%) больных диагностировалась микст-инфекция: в этой группе также наиболее часто встречалась комбинация парагриппа с РС-вирусом — у 6 (7,32%) детей. Этиологию заболевания не удалось расшифровать у 27 больных (32,93%).

Наиболее часто выявлялся РС-вирус (**РСВ**) — у 35,05% ($n=75$) детей с ОРЗ, протекавших с ОСЛТ: в 17,29% ($n=37$) случаев в виде моноинфекции и в 17,76% ($n=38$) случаев в виде микст-инфекции. При ОРЗ, протекавших с поражениями НДП, РС-вирус также выявлялся наиболее часто — у 39% ($n=32$) детей, из них в 29,3% ($n=24$) случаев в виде моноинфекции и в 9,7% ($n=8$) случаев в виде микст-инфекции.

Анализ частоты встречаемости возбудителей при ОРЗ, протекающих с ОСЛТ или с поражением НДП, указывает на то, что все респираторные вирусы, одинаково часто встречаются как при поражении верхних дыхательных путей, так и нижних.

У части больных ОРЗ, протекавших с ОСЛТ, помимо симптомов стеноза гортани, были также выявлены признаки поражения НДП путей в виде острого бронхита (**ОБ**), острого обструктивного бронхита (**ООБ**), пневмонии, а также острый средний катаральный отит. Наиболее часто помимо клинической картины ОСЛТ у пациентов были признаки ОБ — у 18 детей (8,4%), все пациенты были старше года. Наиболее редко диагностировалась пневмония — у 2 пациентов (0,9%). ОСЛТ при РСВ-инфекции чаще сочетался с поражением НДП в виде острого и острого обструктивного бронхитов, чем общей структуре ОРЗ. Однако статистически значимые различия найдены только для острого бронхита ($\chi^2=4,591$, $p<0,05$). Острый средний катаральный отит выявлялся у 6 (16,2%) пациентов. Выявленное нами в ходе исследования более частое поражение среднего уха при РСВ-инфекции у детей согласуется с данными зарубежных авторов, которые считают, что РС-вирус является причинным вирусом в 75% всех отитов вызванных вирусами [9, 12].

Нами были изучены клиничко-лабораторные проявления моно-РС-вирусной инфекции у 37 пациентов. У большинства из них (у 67,6%) имели место сопутствующие заболевания, в том числе с хроническим течением и рецидивами.

Начало острого респираторного заболевания РС-вирусной этиологии с одинаковой частотой развивалось в виде как острого заболевания, с подъемом температуры до фебрильных цифр, катаральных явлений в ротоглотке, так и с постепенного начала, без лихорадки, с невыраженными катаральными явлениями (гиперемия ротоглотки, ринит). Стеноз гортани у 81% детей развивался в течение первых 3 дней респираторного заболевания. Лихорадка была у 31 из 37 больных (83,78%). У 25 из них (80%) она была кратковременная и продолжалась обычно не более трех суток, в среднем $2,9 \pm 1,96$ дней. Сухой лающий кашель наблюдался у всех пациентов, в среднем $2,36 \pm 1,03$ дня. Инспираторная одышка сохранялась в среднем $1,6 \pm 0,7$ дня. У двух пациентов с ОСЛТ и явлениями бронхообструкции одышка в дальнейшем носила экспираторный характер. У 32 детей наблюдалась осиплость голоса, у 2 пациентов в начале заболевания была афония. У трех пациентов голос оставался звонким. Осиплость голоса сохранялась в среднем $2,5 \pm 1,18$ дня. У 19 из 37 (51,4%) детей отмечалось увеличение подчелюстных, передних и задних шейных лимфатических узлов. Затруднение носового дыхания наблюдалось у 34 из 37 детей (91,9%), гиперемия в ротоглотке выявлялась и носила умеренный характер у всех больных. У 6 детей диагностировали острый средний катаральный отит. В легких выслушивалось жесткое дыхание у

31 из 37 детей (83,8%), хрипы проводного характера выслушивались у 15 детей (40,5%). Сухой лающий кашель, в течение заболевания менял свой характер на влажный и сохранялся в среднем $5,6 \pm 1,83$ дней.

У 10 из 37 детей (27%) была диагностирована инфекция нижних дыхательных путей: у 2 — ООБ, у 8 — ОБ, без признаков бронхообструкции. ООБ развился у двух детей на 2-е сутки заболевания, ОБ в основном развивался на 3-и сутки (у 6 детей из 8) и на 4-е сутки от начала заболевания (у 2 детей из 8). На рентгенограммах грудной клетки у детей имели место следующие изменения: обогащение бронхососудистого рисунка, особенно в прикорневых отделах, с ячеистостью, с некоторым расширением корней легкого. В гемограмме у 60% детей отмечен лейкоцитоз. У всех детей наблюдался относительный нейтрофилез, за счет увеличения содержания сегментоядерных нейтрофилов. Эозинофилия наблюдалась у 2 из 37 пациентов (5,4%). Остальные показатели были в норме.

Девять из 37 детей (24,3%), развивших ОСЛТ РС-вирусной этиологии, относились к группе часто болеющих детей. Ранее перенесли острый/обструктивный бронхит 9 из 37 детей (24,3%), а пневмонию — 2 ребенка (5,4%). У подавляющего большинства детей — 34 (91,9%) регистрировался стеноз гортани I степени, и лишь у небольшой группы — у 3 (8,1%) — стеноз II степени. У двух из 37 детей (5,4%) со стенозом гортани I степени, помимо обструкции на уровне гортани, были также отмечены симптомы обструкции нижних дыхательных путей в виде обструктивного бронхита. У большинства детей — у 23 из 37 (62,16%), ОСЛТ был первым эпизодом в жизни. Однако, почти у 40% пациентов имели место повторный и рецидивирующий ОСЛТ — у 4 (10,81%) и у 10 (27,03%) детей, соответственно.

Среди детей с РС-микст-инфекцией распределение по возрасту было равнозначным во всех группах пациентов за исключением детей с ОСЛТ микст РСВ+ПГ этиологии, где статистически значимо чаще встречались дети младше года, до 30,8%. Также в группе с микст РСВ+ПГ и в группе с микст РСВ+М. *pneumoniae* чаще регистрировался стеноз гортани II степени, в сравнении с группой пациентов с моноинфекцией ($p < 0,05$, точный критерий Фишера). В группе микст РСВ+ПГ этиологии не встречался рецидивирующий круп, что также достоверно отличает эту группу от моно-РС-вирусной инфекции.

Таким образом, комбинация РС-вируса и вируса парагриппа чаще встречается у детей раннего возраста и вызывает у них более выраженный стеноз гортани, что, однако, не приводит к резкому удлинению сроков выздоровления по сравнению с моноин-

фекцией РСВ и не способствует рецидивированию крупа. В периферической крови достоверно реже встречается лейкоцитоз, чем при РСВ-инфекции.

Комбинация РСВ+М. *pneumoniae* приводит к более выраженному стенозу гортани ($p < 0,05$, точный критерий Фишера) и удлинению основных симптомов заболевания, чем моно-РС-вирусная инфекция, однако эти различия статистически не значимы. В анализе периферической крови при этом у четверти пациентов встречается раздражение ростка белой крови в виде палочкоядерного сдвига, и у большей части детей регистрируется ускорение скорости оседания эритроцитов. Микст-инфекция М. *pneumoniae* с РС-вирусом в наших наблюдениях не приводила к увеличению частоты встречаемости острого бронхита и острого обструктивного бронхита у детей с ОСЛТ.

В связи с отсутствием до настоящего времени специфической этиотропной терапии РСВ-инфекции и данными о том, что РС-вирус является слабым индуктором интерферонов I типа (α и β), играющих важную роль в противовирусной защите [1, 5, 10, 11], нами была предпринята попытка повышения эффективности лечения ОРЗ, протекавших с ОСЛТ, с помощью препаратов, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, такими как кагоцел и арбидол, а так же препаратом с иммуностимулирующими свойствами — имунорикс.

С целью оценки клинической эффективности действия препарата кагоцел для лечения ОСЛТ, под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 6 до 13 лет, у которых были клинические признаки ОРВИ с проявлениями ОСЛТ. У 3 детей стеноз гортани сочетался с ООБ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная (получали базисную терапию+кагоцел) и сравнения (получали базисную терапию+плацебо), по 30 детей в каждой.

У больных, получавших кагоцел, статистически значимо сокращалась длительность лихорадочного периода и сухого лающего кашля. Из 30 пациентов получавших в комплексном лечении ОРЗ с ОСЛТ Кагоцел, у 13 пациентов был оценен интерфероновый статус до и после терапии (на 5 день).

Уровень ИФН- α статистически значимо повышался при терапии индуктором ИФН кагоцелом, в отличие от показателей его на фоне симптоматической терапии, где нарастание уровня ИФН- α было менее выраженным и недостоверным $44,0 \pm 12,62$ против $36,0 \pm 9,85$. Ту же динамику показателей можно проследить и на фоне РСВ-инфекции, На фоне которой во время терапии Кагоцелом, показатели также имели тенденцию к повышению.

Для оценки эффективности арбидола было об-

Таблица 1

Продолжительность симптомов ОРИ у детей при ОРЗ с ОСЛТ на фоне терапии Имунориксом и в группе сравнения

Симптомы	Длительность в днях (М±s)	
	Имунорикс, n=30	Гр. сравнения, n=30
Лихорадка и интоксикация	1,6±0,2*	2,4±0,1
Катаральные явления в ротоглотке	3,1±0,3	3,7±0,1
Ларинготрахеобронхит	2,9±0,2*	4,7±0,4
Стеноз гортани	1,5±0,4	1,7±0,1
Начало продукции мокроты (дни от начала терапии)	2,4±0,1	2,6±0,3
Ринит	3,2±0,1	3,8±0,2
* – p<0,05		

следовано 72 ребенка в возрасте от 2 до 13 лет. Пациенты были распределены по случайному признаку на 2 группы: основная (получала арбидол) и в группе сравнения (получала базисную терапию), 40 и 32 ребенка, соответственно. Дети основной группы получали арбидол от 2–6 лет по 50 мг, дети >6 лет по 100 мг 4 раза день в течение 5 дней.

На фоне терапии арбидолом сокращалась длительность всех симптомов острого респираторного заболевания, протекавшего со стенозирующим ларинготрахеитом, при этом статистически значимые различия наблюдались в длительности лихорадки и интоксикации.

С целью иммунокоррекции имунорикс (пидотимод) получали 30 детей в возрасте 3 лет и старше, в растворе по 7 мл (400 мг) внутрь вне приема пищи 2 раза в день ежедневно в течение 15 дней; 30 детей группы сравнения получали только симптоматическую терапию.

В группе детей, получавших пидотимод, статистически значимо уменьшилась продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации и сокращение продолжительности симптомов ларинготрахеобронхита (табл. 1).

ВЫВОДЫ

1. В этиологической структуре ОСЛТ доля РС-вирусной инфекции составляет 35,05%: в 17,29% случаев — в виде моноинфекции и в 17,76% случаев — в виде микст-инфекции: парагрипп + РС-вирус — 6,07%, *M. pneumoniae* + РС-вирус — 3,74%, аденовирус + РС-вирус — 3,74%, аденовирус + РС-вирус + *M. pneumoniae* — 1,87%, парагрипп + РСВ + *M. pneumoniae* — 1,87%, грипп+РС-вирус — 0,47%.
2. ОСЛТ РС-вирусной этиологии развивается преимущественно у детей до 3 лет и характеризуется I степенью стеноза гортани, который развивается в течение первых трех суток от начала заболевания, слабовыраженной интоксикацией, фебрильной лихорадкой; умеренным лейкоцитозом, относительным сегментоядерным нейтрофилезом,

нормальной СОЭ в гемограмме.

3. ОСЛТ при моно- РСВ-инфекции у 27% детей сопровождается поражением нижних дыхательных путей (бронхитом, обструктивным бронхитом), у 16% детей — острым средним катаральным отитом.
4. Микст-инфекция РС-вируса с другими респираторными патогенами не приводит к существенному изменению клинической картины и течения заболевания по сравнению с моно-РС-вирусной инфекцией.
5. При РС-вирусной моно- и микст-инфекции, сопровождающейся острым стенозирующим ларинготрахеитом у детей, патогенетически обосновано назначение индукторов интерферона (у детей от 2 до 6 лет — арбидола, старше 6 лет — арбидола или кагоцела), а также иммунокорректирующей терапии — имунорикса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головачева Е. Г. Клинико-лабораторное обоснование применения иммунокорректирующей терапии при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... к. м. н. — СПб., 2003.
2. Кривицкая В. З. и др. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусного гуморального ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 3. — С. 34–40.
3. Суховецкая В. Ф. и др. Клиника и диагностика острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей при ОРВИ различной этиологии // Детские инфекции. — 2004. — № 1 — С. 10–15.
4. Чешик С. Г., Вартамян Р. В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение // Детские инфекции. — 2004. — № 1 — С. 43–49.
5. Guerrero-Plata A. et al. Activity and regulation of alpha interferon in respiratory syncytial virus and human metapneumovirus experimental infections // J. Virol. — 2005. — Vol. 79 (16). — P. 10190–10199.
6. Sigurs N. et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies

- after respiratory syncytial virus: a prospective cohort study with matched controls // *Pediatrics*. — 1995. — Vol. 95. — P. 500–505.
7. *A. Pelaez et al.* Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection // *J. Heart. Lung. Transplant*. — 2009. — Vol. 28 (1). — P. 67–71.
 8. *Hall C.B.* Respiratory syncytial virus: A continuing culprit and conundrum // *J. Pediatr*. — 1999. — Vol. 135. — P. 2–7.
 9. *Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T.* Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media // *N Engl J Med*. — 1999. — Vol. 340. — P. 260–264.
 10. *Hall C. B., Douglas R. G. Jr., Simons R. L., Geiman J. M.* Interferon production in children with respiratory syncytial, influenza, and parainfluenza virus infections // *J. Pediatr*. — 1978. — Vol. 93 (1). — P. 28–32.
 11. *McIntosh K.* Interferon in nasal secretions from infants with viral respiratory tract infections // *J. Pediatr*. — 1978. — Vol. 93 (1). — P. 33–36.
 12. *Monobe H. et al.* Role of respiratory viruses in children with acute otitis media // *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol*. — 2003. — Vol. 67. — P. 801–806.
 13. *Ogra P. L.* Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response // *Paediatr Respir Rev*. — 2004. — Vol. 5 (suppl. A). — P. 119–126.
 14. *Simoes E. A.* Respiratory syncytial virus infection // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 847–852.

CLINICO-PATOGENETIC VALUE OF THE RSV INFECTION AT CONSTRUCTIV LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN; RATIONALE ETIOPATHOGENETIC THERAPY

S. L. Bevza, F. S. Kharlamova, V. F. Uchaikin, V. L. Fomina

◆ **Resume:** The article concerns the RSV-infection role in an aetiology of acute constrictive laryngotracheitis. Clinical features constrictive laryngotracheitis the RSV-aetiology are described. It is pointed out that the mikst-infection of the RSV with others respiratory pathogens does not lead to essential change of a clinical picture and a disease current in comparison with mono-RSV infection. In the main at RSV mono- and a mikst-infection accompanied acute; constrictive laryngotracheitis in children, appointment inductor of interferon, and also immunostimulating therapies are proved.

◆ **Key words:** respiratory syncytial infection; acute constrictive laryngotracheitis; children; immunomodulating therapy.

◆ Информация об авторах

Бевза Светлана Леонидовна — ассистент.

Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава».

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Харламова Флора Семеновна — д. м. н., профессор.

Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава».

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Учайкин Василий Федорович — д. м. н., академик РАМН.

Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава».

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Фомина Валентина Леонидовна — главный врач МДГКБ.

Морозовская детская городская клиническая больница.

117049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1.

E-mail: allba@bk.ru

Bevza Svetlana Leonidovna — assistant.

Department Chairman of infective disease in children, State Educational Institution of High Medical Education Russian State Medical University of Ministry of Health Service, Moscow.

117997, Moscow, st. Ostrovitjanova, 1.

E-mail: allba@bk.ru

Kharlamova Flora Semenovna — professor.

Department Chairman of infective disease in children, State Educational Institution of High Medical Education Russian State Medical University of Ministry of Health Service, Moscow.

117997, Moscow, st. Ostrovitjanova, 1.

E-mail: allba@bk.ru

Uchajkin Vasilij Fedorovich — academician of the RAMS.

Department Chairman of infective disease in children, State Educational Institution of High Medical Education Russian State Medical University of Ministry of Health Service, Moscow.

117997, Moscow, st. Ostrovitjanova, 1.

E-mail: allba@bk.ru

Fomina Valentina Leonidovna — head physician.

Morozovskaja children's city clinical hospital.

117049, Russia, Moscow, Dobryninskij – 4th, 1.

E-mail: allba@bk.ru

© Ю. Б. Белан¹, Т. А. Михайлова²

¹ Кафедра детских инфекционных
болезней, Омская государственная
медицинская академия

² Кафедра детских болезней № 1, Омская
государственная медицинская академия

Резюме. Под наблюдением находилось 184 ребенка с симптомами инфекционного мононуклеоза. На основании комплексного вирусологического и серологического обследования установлена полиэтиологичность инфекционного мононуклеоза. Показаны клинико-лабораторные особенности течения вариантов инфекционного мононуклеоза герпесвирусной этиологии у детей. Наиболее выраженные лабораторные изменения зарегистрированы при ИМ, обусловленном сочетанной герпесвирусной инфекцией 4-го и 6-го типов.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз; дети; герпесвирусы.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

Среди многочисленных факторов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, особого внимания заслуживают представители семейства *Herpesviridae*. Герпесассоциированные заболевания как причина смерти от вирусных инфекций занимают второе место, уступая только ОРВИ. Вызываемые вирусами герпеса человека 1, 2, 4, 5, 6 и 8 типов (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6 и ВГЧ-8) заболевания включены в расширенное определение случаев, подлежащих эпидемиологическому надзору по поводу СПИДа и онкопатологии [10].

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) заслуживает особого внимания среди всех герпесвирусных инфекций, учитывая широкое распространение этого заболевания в детском возрасте и возможность длительной персистенции вируса после клинического выздоровления, что может приводить к формированию иммунодефицитного состояния. По последним данным, исходом ИМ только в 21 % случаев служит выздоровление, в 48 % — хронизация, еще в 31 % установлены факторы прогноза рецидивов. Медико-социальная значимость этой патологии подтверждается введением с 1990 г. обязательного статистического учета заболеваемости ИМ в России. Заболеваемость ИМ в мире составляет 40–50 случаев на 100 000 населения, в России она возросла — с 2,6 в 1991 г. до 32 на 100 000 населения в 2006 г. [6, 11, 13].

В настоящее время известно, что с синдромом ИМ может протекать не только инфекция, вызванная ВГЧ-4, но и другими типами герпесвирусов: ВГЧ-1, вирусом ветряной оспы, ВГЧ-5, ВГЧ-6, а также вирусами кори, краснухи, гепатита В, ВИЧ, аденовирусом и др. Таким образом, на современном этапе ИМ можно рассматривать как полиэтиологическое заболевание, что отражено в Международной классификации болезней 10 пересмотра, где выделяют ИМ, обусловленный вирусами ВГЧ-4, ВГЧ-5, другой и неуточненной этиологии [4, 10, 13–17].

Этиологическая структура ИМ у детей, по данным ряда авторов, может быть представлена в следующем виде: ВГЧ-4-ИМ составляет от 3,7 до 50,33 %, ВГЧ-5-ИМ — от 1,9 до 33,0 %, ВГЧ-6-ИМ — 3,0–7,0 % и ВГЧ-1-ИМ — 7,4–8,0 %. Вероятность микстинфекции при ИМ также высока: сочетание ВГЧ-4+ВГЧ-5 встречается в 3,7–31,0 % случаев, ВГЧ-4+ВГЧ-6 — в 3,0–5,5 %. До 27,8 % приходится на ВГЧ-1+ВГЧ-4-ИМ, при этом ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6-микстинфекция возможна в 2,5 % случаев. В некоторых наблюдениях этиология ИМ не расшифровывается [4, 5, 10, 12, 13].

В настоящее время имеются единичные сведения о клинических различиях ИМ в зависимости от таких этиологических агентов, как ВГЧ-1, ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6. Ряд авторов отмечает, что наиболее постоянными симптомами ИМ любой этиологии являются лихорадка, лимфаденопатия, тонзиллит, гепато- и спленомегалия. До последнего времени лабораторная диагностика ИМ базировалась на выявлении атипичных мононуклеаров (АМ) в периферической крови. В то же время, АМ могут сохраняться в течение нескольких лет после перенесенного ИМ и появляться при последующих заболеваниях, вызванных другими возбудителями. Обнаружение АМ при ОРВИ, краснухе и других инфекционных болезнях может быть объяснено реактивацией

УДК: 616.9-053.2

ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6. Так, в 2/3 случаев при ОРВИ в сочетании с микстинфекцией герпесвирусами обнаруживаются АМ в количестве 6–36% и при моноинфекции ВГЧ-6 — в 8–22% [1, 2, 10, 12, 13].

Принято считать гематологическим признаком заболевания увеличение числа АМ в лейкограмме свыше 10%. Однако современной особенностью ВГЧ-4-ИМ у детей дошкольного возраста является умеренная выраженность общей мононуклеарной реакции по анализам периферической крови ($65,0 \pm 4,1\%$), при этом количество АМ в среднем составляет $10,0 \pm 1,0\%$ при среднетяжелом и $15,4 \pm 0,6\%$ при тяжелом течении. Появление в крови АМ отмечается у 76,0–95,0% детей, больных ВГЧ-4-ИМ, у 45,0–56,0% с ВГЧ-5-ИМ и у 52,0% детей с ВГЧ-6-ИМ. При ИМ, вызванном ассоциациями ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6 атипичные клетки регистрируются в 65,0–83,0% случаях и у 55,0% пациентов с ВГЧ-1-ИМ и ИМ неуточненной этиологии. Количество АМ в зависимости от тяжести и этиологии ИМ может колебаться в большом диапазоне — от 1 до 53%. Выявление АМ в периферической крови, как правило, свидетельствует о наличии герпесвирусной инфекции, при этом их количество может быть минимальным и/или отставать от клинических проявлений ИМ [6, 10, 12, 13].

В настоящее время метод полимеразной цепной реакции (**ПЦР**) используют для детекции восьми типов герпесвирусов, патогенных для человека. Наиболее значимой диагностической ценностью обладает выявление генома герпесвирусов в крови, в то время как выделение антигена вирусов в слюне и моче регистрируется и у здоровых людей. Метод иммуноферментного анализа (**ИФА**) позволяет установить стадию ВГЧ-4-инфекции, что необходимо для назначения адекватной терапии. Недостатком ИФА является то, что в условиях угнетения иммунного ответа антителогенез может быть нарушен. Так, чем меньше возраст ребенка, тем ниже титры антител по данным ИФА и чаще выявляется только один маркер ранней фазы ВГЧ-4-инфекции. Более качественным, высокоспецифичным методом диагностики, основанным на определении IgM и IgG к отдельным маркерным белкам ВГЧ-4 (p — протеины), считается иммуноблотинг [3, 6, 7, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование ранней дифференциальной диагностики вариантов ИМ герпесвирусной этиологии у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 184 ребенка с клиническим диагнозом ИМ в отделении воздушно-

капельных инфекций и приемно-диагностическом отделении инфекционного стационара МУЗ ГДКБ №3 г. Омска в период с 2004 по 2008 гг. Мальчиков было 114 (62,0%), девочек — 70 (38,0%). Дети до 1 года составили 8,7% (16 человек), дети в возрасте 1–3 лет — 41,3% (76 детей), 3–7 лет — 33,7% (62 ребенка), старше 7 лет — 16,3% (30 человек). Разделение по полу детей было следующим: 114 мальчиков (62,0%) и 70 девочек (38,0%). У 130 детей (70,7%) течение заболевания было среднетяжелым, у 54 (29,3%) — тяжелым.

Критерии включения больных в исследование: среднетяжелые и тяжелые формы заболевания; возраст от 6 мес. до 14 лет включительно; I и II группы здоровья; обращение за медицинской помощью и поступление в стационар до 8-го дня от начала заболевания; отсутствие маркеров вирусных гепатитов А, В и С; исключение применения до поступления в стационар противовирусных, иммуномодулирующих и глюкокортикостероидных препаратов.

Методом ПЦР исследовали кровь на наличие ДНК герпесвирусов 1-го, 2-го, 4-го, 5-го и 6-го типов (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6). Определение вирусов осуществлялось тест-системами «Герпол 1+2» (ВГЧ-1, ВГЧ-2), «Эбарпол» (ВГЧ-4), «Цитопол» (ВГЧ-5), «Герпол 6» (ВГЧ-6) НПФ «Литех» (г. Москва). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови определяли специфические антитела к ВГЧ-4: IgM к капсидному антигену (VCA-IgM), «ранние» белки (EA-IgG) и «поздние» белки (EBNA-IgG), а также к ВГЧ-5 (IgM, IgG с индексом авидности) с помощью соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для более детальной оценки антителообразования к ВГЧ-4 выполнено исследование методом иммуноблотинга с определением IgM и IgG к VCA (p22, p33, p40, p41, p42, p65, p125), антител к протеинам EA-Rp93, EA-Dp45, EA-Rp43 («ранние» белки). Также регистрировали IgM к EBNA-1 (p27) как маркер первичной инфекции и антитела к EBNA (p79), который относится к «поздним» белкам, с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Euroimmun» (Германия).

Все дети с ИМ в остром периоде заболевания получали препарат рекомбинантного α -2b-интерферона — виферон в возрастной дозе 10 дней. Дети с тяжелым и/или волнообразным течением заболевания в возрасте старше 2 лет дополнительно получали препарат индуктора интерферона — циклоферон в дозе 6–10 мг/кг/сут в/м по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием коммерческих прикладных программ Statistica 6,0 фирмы StatSoft и MIX v. 1,7

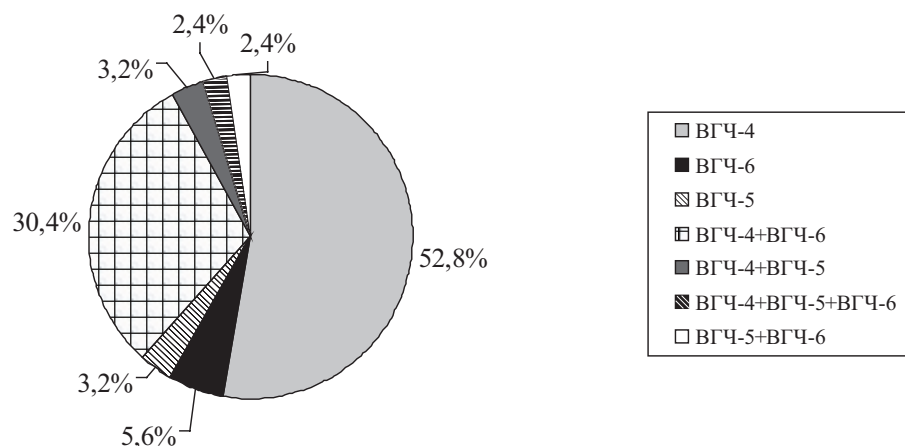


Рис. 1. Частота обнаружения герпесвирусов и их ассоциаций при инфекционном мононуклеозе у детей (%)

for Windows BCL Medical Research Methodology (2008).

Результаты исследования и их обсуждение. Острое начало заболевания с повышением температуры до высоких цифр регистрировалось у 115 детей (62,5%), постепенное с продромальным периодом в течение 2–7 дней и более — у 69 (37,5%). Только в 68 случаях (37,0%) дети направлялись в стационар с диагнозом ИМ или подозрением на наличие данной патологии, в 116 (63,0%) — выставлялся ошибочный диагноз: лакунарная и фолликулярная ангина (27,2%), ОРВИ (11,4%), подчелюстной и шейный лимфаденит (8,2%), аденоидит (6,0%), аллергический дерматит (3,8%), а также дифтерия, скарлатина, краснуха, эпидемический паротит, нефрит и аппендицит.

Частота обнаружения герпесвирусов и их ассоциаций у детей с ИМ представлена на рис. 1.

По этиологическому фактору все дети были разделены на 4 группы:

- I. 66 детей с ВГЧ-4-ИМ;
- II. 45 детей с ВГЧ-6-инфекцией (7 детей с ВГЧ-6-ИМ, 38 человек с ВГЧ-4+ВГЧ-6-ИМ);
- III. 14 человек с ВГЧ-5-инфекцией (по 3 ребенка с ВГЧ-5+ВГЧ-6-ИМ, ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6-ИМ; по 4 ребенка с ВГЧ-5-ИМ, ВГЧ-4+ВГЧ-5-ИМ).
- IV. 59 детей с ИМ неуточненной этиологии.

В ходе проведенного исследования установлено, что этиологическим фактором ИМ при лабораторном подтверждении в половине случаев (52,8%) выступал ВГЧ-4, а в 30,4% — его сочетание с ВГЧ-6. Моноинфекция ВГЧ-5 и ВГЧ-6 регистрировалась в 3,2% и 5,6% случаев, 8,0% приходилось на микстинфекцию ВГЧ-4+ВГЧ-5, ВГЧ-5+ВГЧ-6 и ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6. Такая этиологическая структура ИМ имела ряд региональных особенностей: так ВГЧ-1-ассоциированного ИМ не было зарегистрировано ни в одном случае, кроме того установлена

меньшая значимость ВГЧ-5 в качестве этиологического агента по сравнению с данными других регионов России. В 32,1% случаев этиологию ИМ с помощью используемых диагностических методов выяснить не удалось.

В I группе было характерно преобладание детей в возрасте старше четырех лет. Средний возраст составил М; 95% ДИ (58,9; 13–144 мес.) и он превышал таковой среди детей других групп (II — 44; 13–96 мес., III — 35,5; 5–108 мес. и IV — 45,2; 9–156 мес.; $p_{I-II}=0,176$; $p_{I-III}=0,061$, $p_{I-IV}=0,009$). У 10,6% детей в анамнезе регистрировался шейный лимфаденит, в других группах этот признак встречался реже. ВГЧ-4-ИМ характеризовался в 45,5% случаев постепенным началом заболевания с отсутствием характерных клинических симптомов в этом периоде. Кроме того, у 18,2% детей I группы в течение первой недели заболевания отсутствовала температурная реакция, в других группах отсутствие лихорадки отмечено не чаще, чем в 10,0% случаев ($p_{I-II}=0,028$, $p_{I-IV}=0,008$). Эти особенности привели к тому, что в 71,2% ($p_{I-IV}=0,036$) случаев ИМ не был заподозрен и при направлении в стационар был выставлен ошибочный диагноз.

Гипертрофия небных миндалин в этой группе достигала III степени у 31,8% детей, тогда как при ВГЧ-5-ассоциированном ИМ ее выраженность не превышала II степени, а во II и IV группах данный симптом регистрировался в 15,6% и 15,2% ($p_{I-II}=0,041$, $p_{I-III}=0,009$, $p_{I-IV}=0,024$). Поражение носоглотки встречалось у 92,4% детей, при этом «храпящее» дыхание являлось более частым симптомом, чем у лиц с ИМ другой этиологии, и отмечалось в 3/4 случаев.

В первую неделю заболевания у детей II группы наиболее часто развивалась гепатомегалия (84,4%) и спленомегалия (68,9%, $p_{II-IV}=0,006$). Вовлечение в процесс надключичных лимфатических узлов

встречалось в данной группы чаще (33,3%), чем при ВГЧ-4-ИМ, ВГЧ-5-ассоциированном ИМ и ИМ неуточненной этиологии ($p_{I-II}=0,036$, $p_{II-III}=0,009$, $p_{II-IV}=0,002$). Каких-либо различий по частоте встречаемости экзантемы во II группе по сравнению с I группой получено не было, что не согласуется со сведениями, согласно которым ВГЧ-6-ИМ протекает с экзантемой в 3 раза чаще, чем ВГЧ-4-ИМ [13]. Формирование пятнисто-папулезной сыпи отмечалось во всех случаях использования аминопенициллинов, при этом у 4 детей отмечалась выраженная экзантема по типу генерализованной пятнисто-папулезной сыпи с ее геморрагическим пропитыванием. Пастозность лица встречалась у половины детей I и II группы, у 28,6% — в группе с ВГЧ-5-ассоциированном ИМ, и достоверно реже — у лиц с ИМ неуточненной этиологии (20,3%, $p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,001$). Прямая корреляция между формированием «пакетов» шейных лимфатических узлов и пастозностью лица установлена только при ВГЧ-4+ВГЧ-6-ИМ ($r=0,423$, $p<0,05$).

В III группе детей отмечен минимальный возраст заболевших (85,7% составили дети до трех лет) и наиболее часто регистрировались неблагоприятные анамнестические факторы: у половины матерей — угроза прерывания беременности ($p_{III-IV}=0,042$), у 28,6% детей — цитомегаловирусная внутриутробная инфекция ($p_{I-IV}=0,004$, $p_{II-IV}=0,000$, $p_{III-IV}=0,004$), у 14,3% — гидроцефальный синдром. Особенностью ВГЧ-5-ассоциированного ИМ было постепенное начало заболевания в большинстве случаев (64,3%), достоверные отличия этого признака зарегистрированы с ИМ неуточненной этиологии, где начало болезни у 74,6% детей было острым ($p_{III-IV}=0,008$). В III группе детей диагноз ИМ при направлении в стационар был выставлен только в 14,3% случаев ($p_{II-III}=0,039$, $p_{III-IV}=0,028$). Характерным для ВГЧ-5-ассоциированного ИМ была наибольшая частота встречаемости высокой (39,0°C и выше) лихорадки в 42,8% случаев, которая отмечалась в 2 раза реже в I и II группах и только у 6,8% детей IV группы ($p_{III-IV}=0,002$). «Пакеты» шейных лимфатических узлов при ВГЧ-5-ассоциированном ИМ встречались достоверно реже, чем при ИМ другой этиологии (14,3% против 57,5%, 48,9%, 42,4%; $p_{I-III}=0,003$, $p_{II-III}=0,02$, $p_{III-IV}=0,045$). Формирование гнойной ангины при ИМ, ассоциированном с ВГЧ-5, встречалось реже, чем в других группах (71,4% против 87,9% в I, 82,2% во II и 98,3% в IV; $p_{II-IV}=0,005$, $p_{III-IV}=0,041$). Частота поражения носоглотки не отличалась от других групп, однако «храпящее» дыхание было наименее характерным для ВГЧ-5-ассоциированного ИМ и регистрировалось у 57,1% детей. У лиц с ВГЧ-5-ассоциированным ИМ регистрировалась самая низ-

кая частота гепатомегалии по сравнению с I, II и IV группами (78,6% против 97,0%, 97,8% и 94,9%; $p_{I-III}=0,035$, $p_{II-III}=0,038$). Экзантема отмечалась в 1,2 раза чаще, чем при ВГЧ-4-ИМ, ВГЧ-6-ИМ и ИМ неуточненной этиологии, однако достоверных различий по частоте данного признака в зависимости от этиологического фактора не получено. В то же время, достоверные корреляции между отягощенным аллергологическим анамнезом и формированием экзантемы установлены только в I и IV группах детей ($r=0,348$ и $r=0,402$, $p<0,05$) и не выявлены среди лиц с ИМ, ассоциированным с ВГЧ-5 и ВГЧ-6, что может свидетельствовать о самостоятельном влиянии именно этих типов герпесвирусов на возникновение данного симптома.

Для ИМ неуточненной этиологии было характерно острое начало заболевания, наиболее частое развитие в первую неделю болезни лихорадки, ангины, лимфаденопатии при редком формировании спленомегалии (42,4%, $p_{II-IV}=0,006$). В IV группе встречались единичные случаи волнообразного течения заболевания (5,1%), в то время как при ИМ герпесвирусной этиологии такой характер течения отмечен в 37,9%, 37,3% и 42,9% ($p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,000$ и $p_{III-IV}=0,001$). Частота аденоидита и тонзиллита в IV группе не отличались от ИМ герпесвирусной этиологии, но отмечена наименьшая частота формирования генерализованной лимфаденопатии (72,9% против 95,5%, 91,1%, 92,9%; $p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,006$). Реже отмечалось вовлечение подмышечных (72,9%, $p_{I-IV}=0,000$, $p_{II-IV}=0,006$) и паховых (74,6%, $p_{I-IV}=0,001$, $p_{II-IV}=0,026$) лимфатических узлов. Периоральный цианоз зарегистрирован в 5,1% случаев, что было достоверно реже по сравнению с I, II и III группами детей (28,8%, 40,0% и 64,3%; $p_{I-III}=0,015$, $p_{I-IV}=0,003$, $p_{II-IV}=0,000$, $p_{III-IV}=0,000$).

Картина периферической крови у детей с ИМ при первичном обследовании характеризовалась воспалительной реакцией, проявляющейся лейкоцитозом у 79,3% детей. Наиболее часто отмечался умеренный лейкоцитоз $10,0-20,0 \times 10^9/\text{л}$ (59,8%), реже — высокий $>20,0 \times 10^9/\text{л}$ (19,5%). Лейкоцитарная формула оценивалась отдельно у детей в возрасте до 5 лет и старше 5 лет. У детей до 5 лет считался патологическим лимфоцитоз $>60\%$, старше 5 лет — $>45\%$, регистрировались отклонения при показателях сегментоядерных лейкоцитов $>50\%$ и $>65\%$ соответственно. Нейтрофилез наблюдался в 34,8% случаев, сдвиг лейкоцитарной формулы до палочкоядерных клеток ($>5\%$) — в 21,7%. Лимфоцитоз имели только 15,2% детей, моноцитоз $>10\%$ — 19,0%. Увеличение СОЭ более 15 мм/ч отмечено у 60,9% детей. При исследовании периферической крови в динамике через 5-8 дней лейкоцитоз сохранялся у 39,7%



Рис. 2. Частота обнаружения атипичных мононуклеаров в различных числовых интервалах в периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом при первичном обследовании и в динамике через 5–8 дней (%)

обследуемых. Нейтрофильный характер крови преобладал у 22,3 % детей, лимфоцитарный — у 43,5 %. Моноцитоз в динамике снижался и был обнаружен лишь у 9,8 % детей. Показатель СОЭ сохранялся повышенным у 64,7 % человек.

При первичном обследовании АМ в периферической крови были обнаружены у 87,5 % детей, однако в 43,5 % случаев их количество не превышало 10 %. При повторном исследовании крови в динамике на 5–8 день АМ зарегистрированы в 79,9 % случаев, в интервале 1–10 % — у 59,3 % детей (рис. 2).

В динамике отмечалось нарастание количества детей с содержанием АМ в интервалах 1–5 % и 6–10 %, снижение частоты определения АМ в интервале от 10 до 30 % и отсутствие увеличения атипичных клеток > 30 %.

Таким образом, в разгаре заболевания АМ отсутствовали у 10–20 % детей, а в половине случаев их количество не превышало 10 %. Согласно принятой ранее точке зрения о необходимом количестве АМ для постановки диагноза ИМ не менее 10 %, диагностировать заболевание можно лишь у 35–40 % детей. С помощью мета-анализа были получены данные, которые свидетельствовали о достоверно меньшей атипичной реакции крови при ВГЧ-4-ИМ в Западно-Сибирском регионе в сравнении с городами Европейской части России и Восточной Сибири.

Лейкоцитоз при первом исследовании крови был наиболее выражен во II группе детей М; 95 % ДИ (18,1; 7,2–30,2) ($p_{I-II}=0,001$, $p_{II-IV}=0,033$). Максимальные лабораторные изменения при микстинфекции ВГЧ-4 и ВГЧ-6 в сравнении с ВГЧ-4-ИМ доказаны и по данным мета-анализа. Количество палочкоядерных клеток было также достоверно выше во II группе детей М; 95 % ДИ (3,7; 0–8) ($p_{I-II}=0,002$, $p_{II-IV}=0,002$). Уровень лимфоцитоза у данного контингента, наоборот,

был ниже М; 95 % ДИ (38,4; 17–63) ($p_{II-IV}=0,037$). Это, вероятно, обусловлено активным бактериальным компонентом на фоне микстинфекции ВГЧ-4+ВГЧ-6. Это же подтверждает более частый высеv *Staphylococcus aureus* из ротоглотки во II группе детей (46,7 % по сравнению с I, III и IV (33,3 %, 7,1 % и 39,0 %; $p_{II-III}=0,006$, $p_{I-III}=0,042$, $p_{III-IV}=0,019$). Только у детей II группы обнаружена корреляционная зависимость между наличием гнойных налетов и *Staphylococcus aureus* в зеве ($r=0,435$; $p<0,05$). Количество моноцитов было выше в I группе М; 95 % ДИ (7,5; 2–16) ($p_{I-II}=0,03$). Процент АМ в динамике через 5–8 дней сохранялся наиболее высоким во II группе М; 95 % ДИ (10,4; 0–27) в сравнении I (5,2; 0–15), III (2,6; 0–9) и IV (5,6; 0–20) группами ($p_{I-II}=0,03$, $p_{II-III}=0,024$ и $p_{II-IV}=0,011$).

Повышение тимоловой пробы чаще отмечалось во II группе (77,8 %), чем в I (51,5 %), III (42,9 %) и IV (50,8 %) группах ($p_{I-II}=0,019$, $p_{II-III}=0,050$ и $p_{II-IV}=0,019$). Максимальное повышение показателей тимоловой пробы отмечалось в I и II группах детей: М; 95 % ДИ (7,0; 1,2–19,3 ед. и 9,9; 2,4–20,6 ед.) по сравнению с III и IV (4,1; 0,9–13,3 ед. и 5,8; 1,2–16,3 ед.) группами ($p_{I-IV}=0,006$, $p_{I-III}=0,022$, $p_{II-III}=0,000$ и $p_{II-IV}=0,000$). Увеличение АсАТ отмечалось реже среди детей III группы (14,3 % против 51,5 %, 57,8 %, 49,2 %; $p_{I-III}=0,029$, $p_{II-III}=0,014$ и $p_{III-IV}=0,043$).

При ВГЧ-4-моноинфекции по сравнению с микстинфекцией ВГЧ-4 с ВГЧ-5 и/или ВГЧ-6 достоверно чаще обнаруживались VCA-IgM ($p=0,000$) и EA-IgG ($p=0,012$). «Поздние» белки обнаруживались в большинстве случаев при ВГЧ-4-ИМ (71,2 %) и микстинфекции ВГЧ-4 с ВГЧ-5 и/или ВГЧ-6 (75,6 %) без достоверных различий (рис. 3). При ИМ неуточненной этиологии в 67,8 % случаев регистрировались «поздние» белки, однако маркеров активной ВГЧ-4-, ВГЧ-5- и ВГЧ-6-инфекции обнаружено не было.

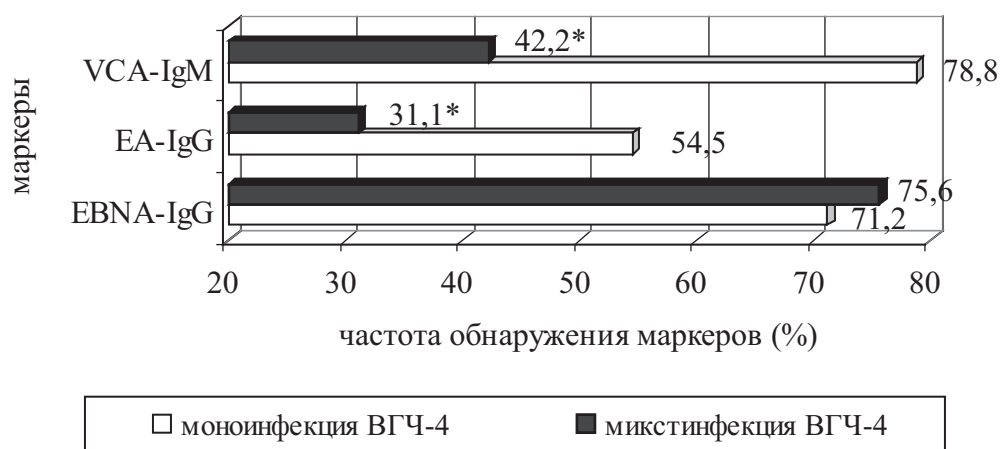


Рис. 3. Частота обнаружения маркеров ВГЧ-4 при моноинфекции (ВГЧ-4-ИМ) и микстинфекции (ВГЧ-4+ВГЧ-6, ВГЧ-4+ВГЧ-5 и ВГЧ-4+ВГЧ-5+ВГЧ-6)

* – различия между моно- и микстинфекцией ($p < 0,05$)

У 29 человек из I группы выполнено исследование иммуноблотинга. В 14 случаях выявлены EA-Rp93 и EA-Dp43 при отсутствии «ранних» белков в ИФА у 5 человек. IgM к VCA (p40, p41, p42, p125 и p65 в различных сочетаниях) обнаружены у 15 человек, у трети из них VCA-IgM методом ИФА не найдены. У 6 детей при отсутствии «поздних» белков в ИФА методом иммуноблотинга выявлены IgG к VCA p22 и EBNA (p79). Еще у одного ребенка 9 мес. с ВГЧ-4+ВГЧ-5-ИМ при исследовании на маркеры ВГЧ-4-инфекции методом ИФА обнаружены только VCA-IgM, что говорило об остром течении ВГЧ-4-инфекции. При этом методом иммуноблотинга выявлены как IgM к VCA (p22, p33, p125), так и IgM и IgG к EA-Rp93, EA-Dp45, EBNA (p79), а также IgG к VCA (p40, p41, p33, p125, p65), что свидетельствовало о реактивации инфекционного процесса.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с ИМ в современных условиях характерно сохранение основного клинического симптомокомплекса при слабой выраженности гематологических отклонений. ВГЧ-4 выступает этиологическим фактором ИМ только в половине случаев, еще в трети — в ассоциации с ВГЧ-6. Значимых клинических различий между вариантами ИМ, обусловленного ВГЧ-4 и его сочетанием с ВГЧ-6, не выявлено.
2. Для ИМ, ассоциированного с ВГЧ-5, характерно поражение детей до трех лет, редкое формирование «пакетов» лимфатических узлов и гепатомегалии. В периферической крови отмечается умеренный лейкоцитоз нейтрофильного характера при среднем содержании АМ 5%, что ниже диагностического уровня в 10%.

3. Микстинфекция ВГЧ-4+ВГЧ-6 при ИМ обуславливает максимальные лабораторные изменения: лейкоцитоз $18,0 \times 10^9/\text{л}$, сохранение в течение двух недель АМ в количестве 10% и повышение тимоловой пробы в 77,8% случаев. При микстинфекции герпесвирусов происходит снижение выработки антител к ВГЧ-4, что ведет к уменьшению информативности метода ИФА при его изолированном использовании.
4. Для уточнения этиологического фактора ИМ необходимо одномоментное тестирование на комплекс герпесвирусных инфекций (ВГЧ-1, ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6) как методом ПЦР, так и с оценкой уровня антител методом ИФА и/или иммуноблотинга для установления стадии инфекционного процесса. При этом только иммуноблотинг позволяет достоверно дифференцировать типы иммунного ответа при ВГЧ-4-инфекции, от которого будет зависеть дальнейшая лечебная тактика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2007. — №3. — С. 3–7.
2. Боковой А. Г. и др. Определение атипичных мононуклеаров в крови как диагностический тест на герпесвирусные инфекции у детей // Детские инфекции. — 2006. — № 2. — С. 70–72.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 302 с.
4. Комелева Е. В., Иванова В. В., Насыров Р. А. Исследовании экспрессии антигенов вируса Эпштейна-Барр, простого герпеса и цитомегаловируса при инфекционном мононуклеозе у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики

- у детей: материалы третьего российского конгресса детских инфекционистов. — М., 2004. — С. 67.
5. Краснов В. В. и др. Этиопатогенетические особенности инфекционного мононуклеоза у детей // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 36–38.
 6. Краснова Е. И., Васюнин А. В. Инфекционный мононуклеоз у детей : руководство. — Новосибирск : Изд-во «Сибмедииздат» НГМУ, 2007. — 96 с.
 7. Львов Н. Д. и др. Лабораторная диагностика герпес-вирусной инфекции человека // Вопросы вирусологии. — 2000. — № 4. — С. 7–13.
 8. Новосад Е. В. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа // Детские инфекции. — 2008. — № 1. — С. 36–38.
 9. Поляков В. Е. и др. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 6. — С. 50–54.
 10. Уразова О. И., Новицкий В. В., Помогаева А. П. Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей: Научное издание. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 2003. — 166 с.
 11. Учайкин В. Ф., Харламова Ф. С. VIII Конгресс детских инфекционистов России — пути совершенствования инфекционной службы // Детские инфекции. — 2010. — № 1. — С. 4–7.
 12. Харламова Ф. С. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. — 2006. — № 3. — С. 3–10.
 13. Черноусов А. Д. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V, VI типов // Детские инфекции. — 2005. — № 3. — С. 7–11.
 14. Derkey C. S., Bramhall T. C. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. — 1995. — Vol. 113, № 3. — P. 334–337.
 15. Haukenes G. et al. Viral antibodies in infectious mononucleosis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1994. — Vol. 8, № 3. — P. 219–224.
 16. Lewin N. et al. Epstein-Barr virus-carrying B cells in the blood during acute infectious mononucleosis give rise to lymphoblastoid lines *in vitro* by release of transforming virus and by proliferation // Immunol. Lett. — 1990. — Vol. 26, № 1. — P. 59–65.
 17. de Ory F., Echevarria J. M. Evolution of serological criteria for the diagnosis of infectious mononucleosis // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 1989. — Vol. 7, № 9. — P. 485–488.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTIC INFECTIOUS MONONUCLEOSIS FOR CHILDREN

Yu. B. Belan, T. A. Mikhajlova

◆ **Resume:** T184 children in age of from 6 months to 14 years with the diagnosis of infectious mononucleosis were examined. In most cases the mixed infection caused by various herpetic viruses was seen. Clinical and laboratory peculiarities of herpes viral choice infectious mononucleosis in infants are presented in the article. The most expressed laboratory changes are registered at a combined infection contamination conditioned by viruses of herpes 4 and 6 types.

◆ **Key words:** infants; infectious mononucleosis; *Herpesviridae*.

◆ Информация об авторах

Белан Юрий Борисович — д. м. н., профессор, заведующий. Кафедра детских инфекционных болезней. Омская государственная медицинская академия. 644043, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: byb0407@mail.ru

Михайлова Татьяна Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 1. Омская государственная медицинская академия. 644043, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: byb0407@mail.ru

Belan Yuriy Borisovich — MD, PhD, professor, Head of the department. Department of children's infectious diseases. Omsk State Pediatric Medical Academy. Lenina street, 12, Omsk, 644043. E-mail: byb0407@mail.ru.

Mikhajlova Tatyana Anatolevna — MD, PhD, assistant. Department of children's diseases #1. Omsk State Pediatric Medical Academy. Lenina street, 12, Omsk, 644043. E-mail: byb0407@mail.ru.

© В. В. Васильев¹, Е. А. Мурина¹,
З. А. Осипова¹, Г. М. Ушакова¹,
Г. А. Жанарстанова¹,
А. В. Копылова¹, С. Х. Куюмчян²

¹ ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России

² Кафедра инфекционных болезней,
Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного образования

Резюме. Приведены современные сведения о частоте, социально-экономическом значении врожденных инфекций. Обсуждаются вопросы терминологии, существующие трудности ранней диагностики, лечения, профилактики. Предложены возможные направления снижения риска развития врожденных инфекций, повышения качества диагностики, лечения профилактики

Ключевые слова: врожденные инфекции; диагностика; лечение; профилактика.

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ: ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Актуальность проблемы врожденных инфекций (ВИ) обусловлена высокой частотой (до 25 %), ростом инвалидизации детей вследствие врожденного инфицирования (до 32 %), значительным экономическим ущербом (до 11 млрд. рублей ежегодно), связанным с затратами на диагностику, лечение, динамическое диспансерное наблюдение за этими детьми, их социальную адаптацию.

Врожденные инфекции характеризуются полиэтиологичностью, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием патогномичных признаков. Эти особенности определяют необходимость применения комплексного подхода к диагностике врожденных инфекций на разных этапах развития ребенка, что особенно важно в случаях микст-инфекций, частота которых достигает 80 %.

Негативное влияние на своевременность оценки риска развития врожденных инфекций, раннюю этиологическую верификацию диагноза оказывает недостаточное взаимодействие и отсутствие преемственности между системой оказания акушерско-гинекологической помощи и службой инфекционистов. Объем и порядок обследования беременных, определенный в действующих нормативных документах, не позволяет акушеру-гинекологу и терапевту полноценно выявлять факторы риска врожденных инфекций у беременных (участие в этом процессе инфекциониста не предусмотрено). Эти обстоятельства, в сочетании с недостаточно разработанными критериями диагностики врожденных инфекций у детей раннего возраста, обуславливают факты поздней диагностики и, как следствие, неблагоприятное течение заболеваний.

Широко распространенный термин «внутриутробная инфекция» с точки зрения семантики имеет одно значение — инфекция, приобретенная (или проявившаяся) в период пребывания плода в полости матки. Однако известно, что в целом ряде случаев заражение плода происходит вне полости матки (вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция, хламидийная инфекция и др.). При наступившем заражении у ребенка разовьется инфекционное заболевание, являющееся врожденным (заражение ДО родов), но не внутриутробным. Интересно, что в английском языке понятия «врожденный» и «внутриутробный» передаются совершенно разными словами (первое — congenital, второе — intrauterine). Поэтому представляется более правильным употребление термина «врожденные инфекции».

Достаточно часто используются такие термины как «внутриутробное инфицирование» и «внутриутробная инфекция». При этом под внутриутробным инфицированием рекомендуется понимать только проникновение микроорганизмов к плоду и его заражение при отсутствии клинических признаков болезни плода и наличии специфического иммунного ответа.

Внутриутробную инфекцию предлагается понимать как реализацию внутриутробного инфицирования в виде клинического проявления инфекционного заболевания, которое может быть выявлено у плода и новорожденного [1].

Такой подход совершенно неприемлем с позиций современного учения об инфекционных болезнях. Если заражение вызвало иммун-

УДК: 616-022-084/085-053.2

ный ответ в виде выработки специфических антител, то человек переносит инаппарантную форму инфекционного заболевания. Следует также понимать, что любая форма врожденной инфекции, в том числе — инаппарантная при рождении, может в определенных условиях манифестировать с весьма серьезными последствиями. Типичный пример — реактивация врожденного латентного токсоплазмоза в пубертатном периоде с развитием хориоретинитов.

Поэтому термин «внутриутробное заражение» целесообразно употреблять лишь в контексте способа заражения (врожденное, приобретенное), но не формы проявления инфекционного процесса.

Значительные трудности связаны с практическим применением статей Международной классификации X пересмотра (далее — МКБ) в отношении ВИ.

Опыт показывает, что к ВИ относят заболевания из классов I (A.50 — врожденный сифилис) и XVI (P.23 — врожденная пневмония; P.35 — врожденные вирусные болезни; P.36 — бактериальный сепсис новорожденного; P.37 — другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни; P.39 — другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода). XVI класс МКБ называется «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» и, соответственно, охватывает промежуток времени от 28 недели беременности до 168 часов жизни новорожденного. Следуя логике МКБ, к категории ВИ могут относиться заболевания, выявленные в раннем неонатальном периоде жизни (первые 7 суток). Однако известно, что врожденная цитомегаловирусная инфекция может манифестировать чрез 3–6 мес. после рождения (и позже).

Особого внимания заслуживает применение статей раздела P.39 — «Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода». Сюда отнесены: неонатальный инфекционный мастит, конъюнктивит и дакриоцистит новорожденного, внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках, неонатальные инфекции мочевых путей, кожных покровов, уточненные и неуточненные инфекции, специфичные для перинатального периода. Смешалось все: и возраст, и хирургические инфекции, и поражения органа зрения инфекционными агентами (трахома — собственно инфекционное заболевание — относится к классу I)...

В силу указанных обстоятельств, а также известных сложностей с верификацией инфекционных заболеваний у детей первых месяцев жизни (особенности иммуногенеза, эффективность методов), достоверно говорить о ВИ удастся только в отношении новорожденных, реже — детей в возрасте до 3 мес. жизни.

Именно по этой причине (редкость этиологической верификации) НИИ детских инфекций предложил регистрировать ВИ по МКБ только при манифестации в первые трое суток жизни ребенка. Понятно, что такой подход суживает спектр ВИ и «уменьшает» их частоту, но позволяет избежать высокой частоты применения статьи P.39.9 («Неуточненные инфекции, специфичные для перинатального периода»).

Полиэтиологичность врожденных инфекций, многообразие их клинических проявлений при крайне редком наличии патогномичных симптомов, нередко серьезные различия в диагностических подходах (используемые методы и интерпретация получаемых результатов) определяют широкую вариабельность в оценке частоты, как отдельных врожденных инфекций, так и масштабов патологии в целом. Не способствует объективизации данных и то, что в различных странах регистрируются разные заболевания, причем существуют значительные различия по возрастному распределению регистрируемых.

Вероятно, в силу этих, а возможно, и целого ряда других причин в современной научной литературе, посвященной врожденным инфекциям, в отношении заболеваемости и распространенности отдельных заболеваний находит применение подход, при котором исследователи приводят данные по исключительно собственным результатам. Попытки экстраполировать результаты отдельных исследований на всю популяцию в целом приводят к тому, что частота врожденных инфекций среди живых новорожденных от 10 до 25 %, а среди мертворожденных достигает 50 % и более [1, 2].

Сегодня известно, что развитие ВИ могут вызывать более 50 различных инфекционных агентов вирусной, бактериальной, протозойной, грибковой природы. Естественно, что частота вызываемой ими патологии неодинакова (врожденная цитомегаловирусная инфекция — не редкость, врожденный аскаридоз — казуистика). Трудности статистического учета и интерпретации данных, в том числе — в целях расстановки приоритетов диагностики, лечения и профилактики, обусловлены, в первую очередь, отсутствием единых критериев определения случая врожденной инфекции.

На наш взгляд в проблеме ВИ есть два принципиальных вопроса, решение которых необходимо в первую очередь: совершенствование этиологической верификации на максимально раннем сроке развития (антенатально и в первые месяцы жизни ребенка) и оптимизация профилактики ВИ. Эти аспекты тесно связаны и вряд ли могут быть разделены в силу общих объектов и методов изучения, использования получаемых результатов.

Общеизвестно, что ВИ без инфекции у матери не бывает. Отсюда вытекает одно из неперемных условий успешной ранней диагностики и этиологической верификации ВИ — полноценное обследование при планировании беременности и в ходе ее. Существующие методики выявления инфекционных заболеваний у взрослых при правильном использовании позволяют в большинстве случаев выявить существующую у женщины патологию и успешно ее корригировать.

Классический пример комплексного успешного решения вопросов ранней диагностики и профилактики ВИ — национальная программа профилактики врожденного токсоплазмоза во Франции [3]. Она предусматривает выявление серонегативных и серопозитивных беременных при первичном обращении (результаты обследования сохраняются в национальной базе данных). Серонегативным женщинам разъясняются меры профилактики заражения токсоплазмами, им проводится серологический мониторинг. Для серопозитивных пациентов проводится определение давности заражения (эпид. анамнез, авидность антител, исследование в динамике). В случае доказанного заражения во время беременности или невозможности исключить эту ситуацию назначается медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза. В дальнейшем выполняется кордоцентез, и исследуется кровь плода на наличие маркеров заражения (ПЦР, культуральный метод, прямая микроскопия). В случае доказанной трансплацентарной передачи токсоплазм осуществляется антенатальное лечение врожденного токсоплазмоза.

Принципиально схожие подходы могут быть использованы в антенатальной диагностике профилактики других ВИ [4]. Но речь об этом пойдет ниже.

Рассматривая вопросы адекватности обследования беременной следует выделить основные параметры, обеспечивающие правильность оценки риска ВИ — срок гестации при первичном обследовании, соответствие используемых методов исследования задачам, интерпретация результатов и последующее ведение.

СРОК ГЕСТАЦИИ

Целесообразность максимально раннего первичного обследования беременной с целью оценки риска ВИ обусловлена известной динамикой специфических антител (достаточно быстрое исчезновение специфических IgM при первичной инфекции, их низкие концентрации при реактивации) при целом ряде заболеваний (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и т. д.). С другой стороны, раннее выявление, например, хламидийной инфекции по-

зволяет не только максимально рано проводить терапию, но и обеспечивает возможность полноценного лабораторного контроля санации.

Организационные мероприятия стимулируют раннее обращение беременной в женскую консультацию (далее — ЖК), однако, по-видимому, нужны более интенсивные мероприятия санитарно-просветительного характера, начиная со школьной скамьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИМЕНЯЕМЫХ МЕТОДОВ ЗАДАЧАМ

К сожалению, руководящие документы не регламентируют не только наиболее информативные методы обследования, но и даже не требуют обязательного обследования на инфекции TORCH-комплекса (приказ МЗСР № 50 2003 г.).

Сегодня во всех более-менее развитых странах обследование на серологические маркеры инфекционных заболеваний осуществляется исключительно количественными методиками. Применительно к оценке риска ВИ это диктуется необходимостью определения давности инфекционного процесса (заражение до зачатия, во время беременности или реактивация). В тоже время по отношению к хламидиям, микоплазмам, вирусам простого герпеса более оправдано выявление генома возбудителей в половых путях (антителогенез при хламидийной и микоплазменной инфекции находится на низком уровне, а пораженность популяции вирусами герпеса субтотальна).

Так как руководящий документ регламентирует обязательное обследование на ВИЧ-инфекцию и сифилис, а на TORCH-комплекс (в том числе гепатиты В и С) — только «рекомендует», сроки, объем и методы таких исследований определяются либо локальными актами администрации, либо квалификацией акушера-гинеколога в сочетании с возможностями пациента (оптимальное обследование стоит около 15 тысяч рублей). Однако практический опыт показывает, что далеко не все акушеры-гинекологи имеют достаточную подготовку в области современных методик исследования в инфекционных болезнях. Именно поэтому пациент, нередко затрачивая определенные финансовые средства с благой целью более адекватного обследования, получает результаты, которые не могут быть однозначно интерпретированы даже хорошо подготовленными специалистами.

Интерпретация результатов обследования и дальнейшее ведение. Если у беременной выявлены антитела к ВИЧ, она подлежит направлению в региональный центр СПИД. Если выявлены антитела к бледной трепонеме — к дерматовенерологу.

У инфекционистов вызывает недоумение тот факт, что решение вопросов, связанных с поражениями печени во время беременности, отдано терапевту, гастроэнтерологу и гепатологу (последней специальности вообще официально не существует). Участие инфекциониста сведено к консультированию беременной при заболевании краснухой или контакте с больным. Достаточно ли подготовка в области инфекционных болезней у специалистов ЖК и других центров для того, чтобы решать проблемы токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции и массы других инфекционных заболеваний у беременных?

Авторы статьи испытывают определенные сомнения в этом, возникшие в результате многолетней практической деятельности. Крайне редко в СПб при первичном отрицательном результате обследования на токсоплазмоз или цитомегаловирусную инфекцию назначается серологический мониторинг. Регулярно встречаются ситуации, когда врач, рекомендовавший беременной обследование на TORCH-комплекс, получив результаты, неотчетливо представляет, что они означают. В результате в поисках специалиста пациенты теряют массу времени и нервов, возникает необходимость в повторных исследованиях, расширении спектра обследования и т. д. В конечном счете, растет стоимость ведения беременности.

Решение этих вопросов в первую очередь связано с организационными мероприятиями. Необходимо внести изменения в приказ МЗСР, регламентирующий схемы динамического наблюдения беременных и родильниц: однозначно определить перечень инфекционных заболеваний с риском ВИ, объем, кратность, сроки и методы обследования. Интерпретацию результатов обследования целесообразно возложить на инфекционистов (поликлиники), для чего организовать их подготовку по вопросам профилактики врожденных инфекций и особенностям инфекционных заболеваний у беременных (на базах МАПО, ФУВ, в СПб — НИИ детских инфекций).

В не меньшей степени от организационной составляющей зависит и диагностика ВИ у детей раннего возраста. Необходимо, чтобы, покидая родильный дом с новорожденным, на руках у матери находилась выписка с указанием не только результатов исследований, проведенных в родильном доме, но и во время беременности. Именно результатов, а не заключений в виде «в первом триместре перенесла хламидиоз, получала антибиотики и местную терапию». В этом плане, по-видимому, в разработке нуждается документ, позволяющий «сквозной» учет результатов и сопровождающий женщину в период наблюдения в ЖК, нахождения в роддоме и переда-

ваемый с ребенком при переводе в отделение патологии новорожденных из роддома.

Нуждается в совершенствовании страховая сторона диагностики ВИ. В настоящее время стандарты обязательного медицинского страхования не предусматривают обследования на ВИ, а серологические методики включены исключительно «качественные». Результаты серологических исследований, выраженные в виде «положительно» или «отрицательно» — не только позавчерашний день медицины, но и серьезная трудность в диагностике ВИ, оценке перспектив ребенка, прогнозе на последующие беременности у данной женщины.

Отдельный аспект ВИ — возможности медикаментозной профилактики во время беременности. Выше говорилось об антенатальной профилактике и лечении врожденного токсоплазмоза. Не вызывает сомнений целесообразность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных, лечение беременных больных сифилисом. Разработаны и активно используются методики санации половых путей при урогенитальном хламидиозе, микоплазмозе, уреаплазмозе, трихомониазе. Однако до настоящего времени не разработаны подходы к терапии острой и реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции у беременных, позволяющие значительно снизить частоту передачи инфекции и ее исходы [4]. Противовирусные препараты, применяемые при лечении, противопоказаны во время беременности (за исключением генерализованных форм заболевания), а эффективность иммуноориентированной терапии не проверена методами доказательной медицины.

Одним из наиболее эффективных методов снижения риска развития ВИ — вакцинопрофилактика. В отношении профилактики ВИ доказана высокая эффективность прививок от гепатита В и краснухи, вакцины от цитомегаловирусной инфекции находятся в стадии клинических испытаний. Однако значимый для общества социально-экономический эффект обеспечивается только при почти 100%-ном охвате вакцинацией соответствующих категорий граждан. Здесь есть еще значительные резервы для деятельности специалистов-профилактиков (эпидемиологов).

В заключение следует подчеркнуть, что проблема ВИ является мультидисциплинарной, она не может быть решена в рамках одной специальности, будь то акушерство и гинекология, терапия, инфекционные болезни или организация здравоохранения. Статья носит дискуссионный характер, авторы с благодарностью изучат мнение других специалистов. В конечном счете — снижение риска и минимизация последствий ВИ — задача государственного масштаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутриутробная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода: Учебн. пособие / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, Н. А. Матвиенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 160 с.
2. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клиничко-морфологических сопоставлений): руководство для врачей / Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. — СПб.: Элби, 2002. — 352 с.; с ил.
3. Robert-Gangneux F. Contribution of new techniques for the diagnosis of congenital toxoplasmosis // Clin. Lab. — 2001. — Vol. 47, № 3–4. — P.135–141.
4. Baecher-Lind L. E. Infectious disease and reproductive health: a review / Baecher-Lind L. E., Miller W. C., Wilcox A. J. // Obstet. Gynecol. Surv. — 2010. — Vol. 65, № 1. — P.53–65.

CONGENITAL INFECTIONS: WAYS TO IMPROVE DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS

V. V. Vasiliev, E. A. Murina, Z. A. Osipova,
G. M. Ushakova, G. A. Zhanarstanova,
A. V. Kopylova, S. H. Kuyoumchan

◆ **Resume:** Modern data about prevalence of congenital infections and its social and economic burden are listed. Problems in terminology, difficulties in early diagnostics, treatment and prophylaxis are discussed. Authors suggest some possible ways to decrease risk of congenital infections and to improve a quality of diagnostics, treatment and prophylaxis.

◆ **Key words:** congenital infections; diagnostics; treatment; prophylaxis.

◆ Информация об авторах

Васильев Валерий Викторович — д. м. н., руководитель Центра врожденных инфекций НИИ ДИ, с. н. с. отдела врожденной инфекционной патологии. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: Vcubed@yandex.ru.

Мурина Елена Александровна — д.м.н., руководитель отдела вирусологии и молекулярно-генетических методов исследований-ведущий научный сотрудник. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Осипова Зинаида Алексеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-генетических методов исследований. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Ушакова Галина Михайловна — к. м. н., зав. поликлиническим отделением. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Жанарстанова Галина Альбертовна — м. н. с. отдела врожденной инфекционной патологии. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Копылова Анна Васильевна — врач-инфекционист поликлинического отделения. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Куюмчян Софья Хидметовна — аспирант кафедры инфекционных болезней СПб МАПО. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41. E-mail: niidi@niidi.ru.

Vasiliev Valeriy Viktorovich — doctor of medical science. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: Vcubed@yandex.ru.

Murina Elena Alexandrovna — doctor of medical science. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Osipova Zinaida Alexeevna — MD, PhD. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Ushakova Galina Mikhailovna — MD, PhD. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Zhanarstanova Galina Albertovna — MD. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Kopylova Anna Vasilevna — MD. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Kuyoumchan Sof'ya Hidmetovna — PhD-student. St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 191015, St-Petersburg, Kirochnaya str., 41. E-mail: niidi@niidi.ru.

© Л. Е. Галицина

Кафедра инфекционных болезней
с эпидемиологией, Ярославская
государственная медицинская академия

Резюме. Определена частота выявления анти-HCV в различных возрастных группах населения и в отдельных группах высокого риска инфицирования вирусом гепатита С, а также выявлена распространенность анти-HCV среди здорового населения (беременные женщины и доноры).

Ключевые слова: вирусный гепатит С; здоровое население; группы риска.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С СРЕДИ ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ И ГРУПП РИСКА В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Актуальность проблемы гепатита С (ГС) в Российской Федерации обусловлена большой эпидемиологической и социально-экономической значимостью этого заболевания, широким и повсеместным распространением ГС, активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного, наиболее трудоспособного возраста, большой частотой неблагоприятных исходов [4]. С HCV-вирусной инфекцией связано подавляющее большинство случаев развития у больных вирусными гепатитами хронических форм, включая циррозы и первичный рак печени.

Отсутствие до настоящего времени средств специфической профилактики HCV-вирусной инфекции ограничивает возможности контроля за ее распространением. Высокая интенсивность эпидемического процесса ГС, выявляемая при учете суммы всех регистрируемых форм этого заболевания (острые, хронические, «носительство» вируса), обуславливает накопление большого количества источников HCV-вирусной инфекции в обществе [1]. Анализ эпидемической ситуации с ГС в России позволил выявить выраженную неравномерность в распространении этой инфекции, значительную вариабельность показателей заболеваемости регистрируемых манифестных форм ГС [2].

Важнейшей эпидемиологической особенностью ГС являются скрыто протекающие случаи этой инфекции. Выявление скрытых источников ГС среди здорового населения и групп риска позволяет получить объективные сведения об интенсивности эпидемического процесса HCV-инфекции [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту выявления анти-HCV в различных возрастных группах населения и отдельных группах высокого риска инфицирования HCV- вирусом. Выявить распространенность анти-HCV среди здорового населения (беременные женщины и доноры).

Материалом для решения поставленных задач послужили данные официальной государственной статистики в Ярославской области. Проведен анализ карт эпидемиологического обследования и историй болезни больных хроническим гепатитом С.

В результате исследования установлено, что среди здорового населения — первичных доноров крови и беременных женщин за период 2003–2008 гг. удельный вес инфицированных HCV составляет 0,91 % и 0,24 % соответственно, что ниже данных проведенных ранее исследований по изучению распространения ГС среди здорового населения. Это отражает эпидемиологическую ситуацию и количество инфицированных HCV среди общей популяции. Удельный вес выявления Ат к HCV в этих группах практически не изменялся в различные периоды времени.

Сравнительная динамика выявления Ат к HCV среди здорового населения за период 2003–2008 гг. представлена на рисунке 1.

В целом, удельный вес выявления Ат к HCV в группе беременных женщин и первичных доноров крови за период 2003–2008 гг. остался на прежнем уровне. Это отражает сформировавшееся количество источников HCV-вирусной инфекции в обществе. В возрастной структуре преобладали лица старше 40 лет. Данные о частоте выявления антител

УДК: 616.36-002.2

Таблица 2

Частота определения анти-ВГС в отдельных группах риска в Ярославской области в 2003–2007 гг. в % (методом ИФА)

Год	Медицинские работники				Лица с парентеральным введением наркотиков				Пациенты с ИППП			
	обсл	выявл	%	± m	обсл	выявл	%	± m	обсл	выявл	%	%
2003	2848	74	2,60	0,29	693	284	41	1,1 5	149	15	10,07	10,07
2004	2923	80	2,74	0,30	347	99	28,5	1,53	324	29	8,95	8,95
2005	2816	83	2,95	0,31	503	135	26,8	1,17	340	33	9,7	9,7
2006	2679	64	2,39	0,29	532	146	27,4	1,01	562	35	6,23	6,23
2007	3342	70	2,09	0,24	435	97	22,3	1,10	965	71	7,3	7,3
итого	14608	371	2,5	1,43	2075	761	36,6	10,3	2340	183	7,8	7,8

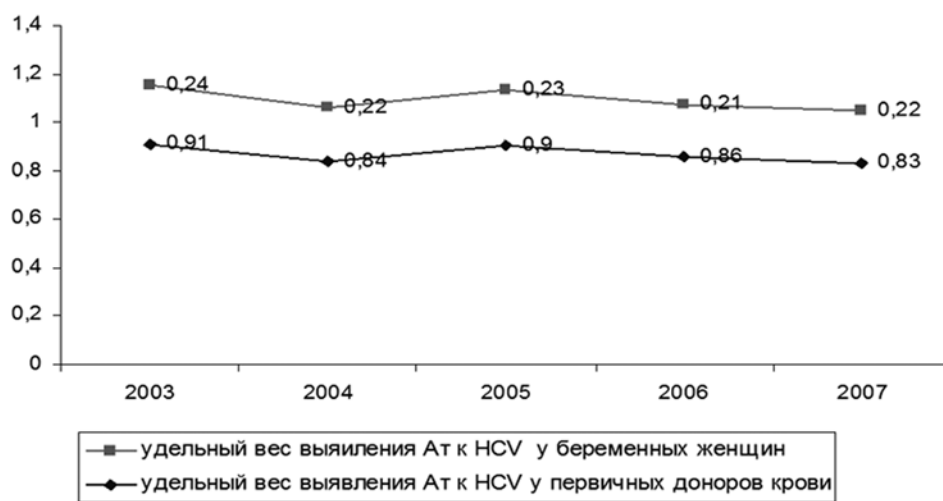


Рис. 1. Динамика выявления и удельный вес Ат к HCV у беременных женщин и первичных доноров крови

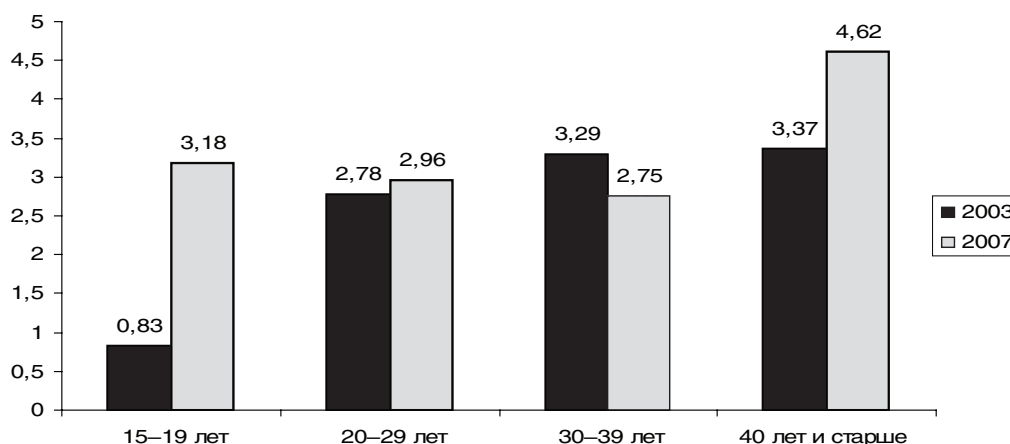


Рис. 2. Частота выявления антител к вирусу гепатита С в отдельных группах населения г. Ярославля в 2003, 2007 гг. (в %)

к ВГС в зависимости от возраста представлены на рисунке 2.

При анализе полученных результатов тестирования сывороток крови на наличие Ат к HCV в группах риска оказалось, что наибольший удельный вес инфицирования имел место среди наркоманов (36,6%), меньший — среди больных с ЗППП (7,8±%) и медицинских работников (2,5±%).

Данные о частоте обнаружения антител к вирусу ГС среди различных «групп риска» представлены в таблице 2.

При сравнительном анализе динамики выявления Ат к HCV в группе наркоманов в различные периоды времени, установлено, что удельный вес выявления Ат к HCV был различным. В 2003 г. в 1,4 раза превышал показатели 2004 г. (41±1,45% против

28,5±2,53 % соответственно), а в 2006 г. был в 1,2 раз выше, чем в 2007 г. (27,4±2,01 % против 22,3±2,1 % соответственно). В 2007 г. по сравнению с 2003 г. показатели уменьшились в 1,8 раз (41±1,45 % против 22,3±2,1 %). Полученные данные в отношении частоты распространения HCV среди наркоманов ниже приведённых в литературе, указывающих цифры интервала 45–48 %, что, вероятно, с одной стороны связано с повсеместным внедрением в последние годы профилактических программ, направленных на снижение вреда в среде наркозависимых пациентов. Однако, приходится констатировать, что этот путь на современном этапе, несомненно, продолжает являться преобладающим.

Результаты исследования, полученные относительно распространения HCV-инфекции в группе больных с ЗППП, согласуются с результатами ранее проведенных исследований — они составили 7,8 %, что соответствует интервалу 7,7–35,5 %, опубликованному в научной литературе ранее. Удельный вес выявления Ат к HCV у больных ЗППП в различные годы 2003–2007 гг. имел тенденцию к снижению, однако, в сравниваемые временные периоды (2003–2007 гг. — произошло снижение значений удельного веса лишь в 1,3 раза — 10,07±2,46 % против 7,3±0,81 % соответственно) достоверной разницы в значениях удельного веса инфицированных HCV установлено не было ($P>0,05$). Это свидетельствует о невысокой активности эпидемического процесса ХГС среди больных ЗППП, тенденции к его дальнейшему снижению и высокой эффективности существующих мероприятий по профилактике.

Удельный вес, характеризующий распространение HCV среди медицинских работников, полученный нами (2,5 %) соответствовал ранее проведенным исследованиям от 0 до 1,5–10 %.

Среди обследованных медицинских работников чаще Ат к HCV выявлялись у сотрудников реанимационных и хирургических отделений (3,9 и 3,2 % соответственно). Значительно реже, в порядке убывания, степень активности скрытого инфицирования HCV выявлена среди акушеров-гинекологов (1,5 %), стоматологов (1,2 %), персонала клинично-диагностических и биохимических лабораторий (0,97 %). Наиболее низкий уровень инфицирования HCV был отмечен среди сотрудников инфекционного отделения (0,7 %), несмотря на то, что они имеют больший, в сравнении со специалистами других отделений, риск профессиональ-

ного заражения. Этот факт, вероятно, связан с более высоким уровнем реализуемой на практике методов первичной профилактики заражения и повышенной осторожности в плане риска инфицирования.

Регистрируемый в Ярославской области рост заболеваемости хроническим гепатитом С сочетается с распространением бессимптомных форм среди различных групп населения. Показатель инфицирования среди первичных доноров крови и беременных женщин составляет 0,91 и 0,24 % соответственно. В группах риска наибольший удельный вес инфицирования HCV имеет место среди наркоманов значительно меньший среди больных с ЗППП и медицинских работников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершова О. Н., Коленова Т. В. и др. Современная эпидемиологическая характеристика HCV-инфекции (на примере крупного промышленного центра Северо-Запада России — города Череповца) // Мир вирусных гепатитов. — 2006. — № 3. — С. 9–15.
2. Садикова Н. В., Шуляк Ю. А. и др. Широта распространения маркеров вирусных гепатитов В и С среди пациентов специализированных медицинских учреждений // ЖМЭИ. — 2006. — № 7. — С. 27–31.
3. Шахгильдян И. В., Кузин С. Н. и др. Естественные пути передачи вируса гепатита С — современный взгляд на проблему // Детские инфекции. — 2006. — Том 5 — № 1 — С. 16–19.
4. Баранов А. В., Малеев В. В. Распространение генетических вариантов вируса гепатита С у больных с различными факторами инфицирования // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 4. — С. 18–21.

DISTRIBUTION OF VIRAL HEPATITIS C AMONG HEALTH AND RISK GROUPS IN THE YAROSLAVL REGION

L. E. Galitsina

◆ **Resume:** Determined the frequency of detection of anti-NCV in different age groups and in certain groups at high risk of infection with hepatitis C virus, and also revealed the prevalence of anti-NCV among the healthy population (pregnant women and donors).

◆ **Key words:** viral hepatitis C; a healthy population; the risk group.

◆ Информация об авторах

Галицина Лариса Евгеньевна — к. м. н., ассистент. Ярославская государственная медицинская академия, кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией. 15000 г. Ярославль ул. Революционная, д.5
E-mail: larisa.larisa592010@yandex.ru

Galitsina Larisa Evgenyevna — MD, PhD, assistant. Department of Infectious Diseases with the epidemiology. Yaroslavl State Medical Academy. 15000, Yaroslavl, Revolutionary st., 5.
E-mail: larisa.larisa592010@yandex.ru

© Е. В. Горбачева

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Дальневосточный Государственный Медицинский Университет

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ частоты развития, тяжести и клинические проявления нежелательных побочных реакций на лекарственные средства у детей, с инфекционными заболеваниями. Проведена сравнительная оценка побочных действий лекарственных средств у детей, которые были госпитализированы в стационар, в связи с осложнениями фармакотерапии и детей, у которых развились побочные действия лекарственных средств в условиях стационара.

Ключевые слова: лекарственные средства; неблагоприятные побочные реакции; дети.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Инфекционные болезни остаются широко распространенными во всем мире. На их долю среди всей регистрируемой заболеваемости приходится около 30%. Особенно высока заболеваемость в детском возрасте. Если в структуре причин смертности населения в мире на долю инфекционных и паразитарных заболеваний приходится 23%, то у детей таковые составляют 80% [3, 4].

Поскольку назначение лекарственных средств (ЛС) впервые происходит в детском возрасте, то выявление, изучение и профилактика побочных действий (ПД) лекарственных средств, с целью повышения безопасности проводимой терапии является неотъемлемой задачей педиатра и врача — инфекциониста.

Проблема безопасности фармакотерапии становится все более актуальной во всем мире. Это связано, прежде всего, с внедрением в клиническую практику инновационных препаратов с высокой биологической активностью, сенсibilизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием ЛС, медицинскими ошибками, а также применением недоброкачественных и фальсифицированных препаратов [1].

Несмотря на большое количество публикаций по побочным эффектам лекарственных средств в последнее время и увеличение активности работы фармаконадзора в этом направлении, необходимо отметить достаточно ограниченную информацию о характере и частоте развития нежелательных побочных реакций (НПР) у детей на территории России. Между тем, например, в США побочные эффекты ЛС у детей развиваются гораздо чаще, чем у взрослых, и составляют примерно 12,7%, причем в 29,2% — у детей в возрасте до 3 лет. Около 23% от общего количества госпитализированных в стационар детей страдают от лекарственных осложнений. Исследования, проведенные в Австралии, выявили, что побочные реакции явились единственной причиной госпитализации у детей в 3,4% случаях, для взрослых больных эти показатели составляют 2,4%. Исследования среди госпитализированных больных, проведенные в Италии, продемонстрировали, что 12,7% всех выявленных случаев осложнений лекарственной терапии были у детей, при этом половина случаев развития лекарственных осложнений потребовала прекращения терапии, а треть — медикаментозной коррекции [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать частоту развития, форму тяжести и клинические проявления неблагоприятных побочных реакций при использовании лекарственных средств у детей, получающих лечение по поводу острой инфекционной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 134 историй болезни детей, за 2007 год, находящихся на лечении в МУЗ «Детская инфекционная клиническая больница» им. А. К. Пиотровича г. Хабаровск, у которых наблюдались побочные эффекты лекарственных препаратов. Диагностика нежелательных побочных реакций в первую очередь была основана на сборе лекарственного анамнеза, клинических проявлений и выявление

УДК: 615.065:616.9-053.2

причинно-следственных связей от момента применения лекарственных препаратов. Во всех случаях степень достоверности причинно-следственной связи «лекарство — НПР», предложенной ВОЗ, можно оценить как «вероятная».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 33 историях болезни (1-я группа) были выявлены НПР на лекарственные препараты при первичном обращении и госпитализации больного в стационар. Во всех этих случаях причиной госпитализации стало осложнение фармакотерапии, назначенное в амбулаторно-поликлинических условиях, в связи с остро возникшим инфекционным заболеванием. Средний возраст детей составил $2,6 \pm 0,46$ лет. При распределении по полу, зарегистрировано 24 (72,7%) мальчика и 9 (27,3%) девочек. Среди больных, получавших фармакотерапию, преобладали дети с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) — 14 (42,4%) и острым тонзиллитом — 11 (33,3%), с меньшей частотой были зарегистрированы случаи острой кишечной инфекцией — 7 (21,2%) и инфекционного мононуклеоза — 1 (3,1%).

Установлено, что у 82% больных использовалась монотерапия, однако в 18% случаев применялось 2-3 препарата одновременно, поэтому выявить с точностью лекарственное средство, которое вызвало осложнение, представлялось затруднительным. Развитие НПР происходило через $2,04 \pm 0,22$ дня от начала применения препаратов.

В 101 историях болезни (2-я группа) зарегистрированы осложнения фармакотерапии, которые возникли у детей, получающих лечение в условиях стационара, при этом выявлено, что средний возраст детей составил $1,7 \pm 0,19$ года. При распределении по полу зарегистрировано также преобладание мальчиков 60 (59,4%) чем девочек 41 (40,6%). Установлено, что 46 (45,5%) детей находились на лечении с клиническими проявлениями острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), 36 (35,6%) — острого бактериального тонзиллита, 13 (13,1%) — острой кишечной инфекции, 3 (2,9%) — острой внебольничной пневмонией, 3 (2,9%) — гнойного менингита. Диагнозы у больных верифицированы на основании эпидемиологического анамнеза, клинико-серологических, вирусологических и бактериологических методов. Для подтверждения пневмонии использовалось рентгенологическое исследование легких. У каждого третьего ребенка ОРВИ сопровождалась развитием осложнений, что нашло отражение в проводимой терапии. У 29 (27,9%) больных отмечены фоновые заболевания (атопический дерматит, пищевая аллергия, анемия, поражение ЦНС, тимомегалия, гипотро-

фия). В 9 (8,7%) случаях имел местоотягощенный лекарственный анамнез на прием антибактериальных препаратов, при этом у 22,2% детей более чем на 1 препарат.

Каждый больной получал не более 5 препаратов одновременно, в среднем $4,5 \pm 0,18$. Развитие НПР на лекарственные средства происходило через $2,5 \pm 0,15$ дня от начала применения препаратов.

Анализируя истории болезни, установлено, что терапия носила традиционный характер, согласно принятым клиническим рекомендациям. Между тем только в 82 (78,8%) случаев назначение препаратов можно считать рациональным. В остальных случаях применение лекарственных средств признано не обоснованным, так как это были больные с типичными клиническими проявлениями ОРВИ, которые получали антибиотики.

В 1-й группе среди лекарственных препаратов, которые вызвали развитие НПР в подавляющем большинстве были нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — 17 (52%) и антибиотики — 12 (36%), тогда как во 2-й группе осложнения фармакотерапии были отмечены на антибиотики — 79 (76%) и только у 10% зарегистрировано развитие побочных реакций на НПВС, в остальных случаях на препараты различных фармакологических групп (виферон-1, панкреатин, нафтизин, бифиформ, эрцефурил, фуразолидон, гексорал, полисорб, седуксен, нитроксалин).

Среди антибиотиков, которые вызвали развитие НПР, в амбулаторно-поликлинических условиях, в 59% случаев связано с применением амоксиклава, в стационаре в подавляющем большинстве составили цефалоспорины и пенициллины, в единичных случаях — аминогликозиды и макролиды, а также левомицетин. Среди цефалоспоринов наибольшая частота регистрации НПР отмечена у цефотаксима — 23 (53%), и цефазолина — 18 (42%), в меньшей степени у цефтриаксона — 2 (5%).

При анализе использования НПВС, которые вызвали развитие НПР, установлено, что в 1-й группе 46% побочных эффектов связаны с назначением нурофена, а во 2-й группе — 60% с применением парацетамола в сиропе, во всех остальных случаях с парентеральным введением анальгина и эффералгана в суппозиториях.

Согласно классификации ВОЗ по механизму развития нежелательных побочных реакций у 30 (91%) детей 1-й группы зарегистрирован — «тип В», в остальных случаях «тип А».

Как правило, это были проявления в виде различных высыпаний на коже. В 24% случаев зарегистрирована — токсико-аллергическая реакция. У одного ребенка (возраст 7 лет, диагноз: ОРВИ)

Таблица 1

Виды НПР на фоне приема лекарственных препаратов у детей, получающих лечение в стационаре

Проявления НПР	Препараты, которые чаще всего вызвали НПР	Частота встречаемости (%)
Аллергические реакции	Бензилпенициллин, цефазолин, цефотаксим	64 %
Дисбиотические реакции	Цефотаксим, бензилпенициллин, цефазолин, амоксиклав	17 %
Лейкопения	Цефотаксим, анальгин, левомецетин, цефазолин	12 %
Гастроинтестинальный синдром	Амоксиклав, эритромицин, нитроксилин, парацетамол	5 %
Анемия легкой степени	Цефотаксим	1 %
Брадикардия	Нафтизин	1 %

отмечено развитие ангионевротического отека на прием ацетилсалициловой кислоты, примечателен тот факт, что данный препарат не разрешен к применению в педиатрической практике и у ребенка уже был отягощен лекарственный анамнез на прием НПВС.

В 9% случаев наблюдался гастроинтестинальный синдром, на такие препараты как: фуразолидон, су-пракс, парацетамол, нурофен, макропен.

Необходимо отметить, что также во 2-й группе зарегистрировано преобладание нежелательной побочной реакции «тип В» — 84% и только у 16% больных — «тип А».

Чаще всего наблюдались аллергические реакции, которые отмечены на использование 23 лекарственных препаратов, относящиеся к различным фармакологическим группам (табл. 1).

У 1,9% больных имела место токсико-аллергическая реакция на введение цефотаксима и цефазолина, в остальных случаях описаны высыпания на коже, чаще всего в виде обильной пятнисто-папулезной сыпи, сопровождающейся кожным зудом. Развитие аллергических реакций в 26% связано с назначением бензилпенициллина, в 19% с цефазолином и в 13% с цефотаксимом. Дисбиотические реакции, проявляющиеся диареей, кандидозным поражением кожи и слизистых оболочек ротовой полости наиболее часто зарегистрированы на фоне применения цефотаксима — 50% и бензилпенициллина — 33%. Появление лейкопении, которая возникала в процессе терапии, в половине случаев связана с использованием цефотаксима, и с одинаковой частотой (21%) анальгином и цефазолином. Примечателен тот факт, что развитие гастроинтестинального синдрома в 60% зарегистрировано с применением внутрь амоксиклава. В единичных случаях установлена связь между приемом нафтизина и появлением брадикардии и введением цефотаксима в течение 12 дней с последующей регистрацией анемии легкой степени.

После возникновения осложнений фармакотерапии, особенно аллергических реакций, происходила

отмена препарата, который вызвал развитие нежелательного эффекта.

В подавляющем большинстве в 1-й группе в 85%, во 2-й группе — 76% НПР можно было расценивать как средней тяжести, то есть после отмены препарата, возникла необходимость назначения лекарственных средств по коррекции возникших осложнений. С одинаковой частотой — 3% наблюдалась тяжелая форма или «серьезная», что потребовало кроме отмены препарата, проведения интенсивной терапии, с использованием глюкокортикоидов, инфузионной терапии. В остальных случаях побочные действия лекарственных препаратов были оценены как легкая форма, при которой достаточно было только отменить ЛС и проявления осложнения купировались самостоятельно.

В среднем длительность сохранения НПР в 1-й группе составила $3,16 \pm 0,33$ дня, во 2-й группе — $2,3 \pm 0,15$ дня ($p > 0,05$), что свидетельствует о динамическом наблюдении за больным, своевременно назначенной терапии по коррекции осложнений и быстрой ответной реакции организма ребенка на вводимые препараты.

В большинстве случаев (56%) дети были выписаны с полным выздоровлением, в 28% с клиническим выздоровлением, без полной нормализации параклинических показателей и в 16% — с остаточными проявлениями в виде угасающей сыпи и рекомендациями о продолжении десенсибилизирующей терапии в амбулаторно-поликлинических условиях.

ВЫВОДЫ

1. Лидирующее место по частоте развития побочных действий лекарственных средств у детей с инфекционной патологией занимают антибиотики и НПВС.
2. НПР чаще возникают у детей раннего возраста, преимущественно у мальчиков.
3. Наиболее часто регистрируются НПР — «тип В».
4. НПР в среднем развиваются в первые два дня использования препаратов и сохраняются в течение 3 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности: Монография. — М.: Изд-во Эксмо, 2008. — 256 с.
2. Овчинникова Е. А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования // Качественная клиническая практика. — 2003. — № 4. — С. 88–95.
3. Учайкин В. Ф. Роль инфекции в патологии детей // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 23–26.
4. Учайкин В. Ф., Харламова Ф. С. VII Конгресс детских инфекционистов России — пути совершенствования инфекционной службы // Детские инфекции. — 2010. — № 1. — С. 4–10.

THE UNDERACTION OF THE MEDICINAL FACILITIES
BESIDE OF CHILDREN WITH INFECTIOUS DISEASES*E. V. Gorbacheva*

◆ **Resume:** In article is presented retrospective analysis of the frequency of the development, gravity and clinical manifestations undesirable side reaction on medicinal facilities beside of children, with infectious diseases. The comparative estimation of the underactions of the medicinal facilities is organized beside of children, which were hospitalized in permanent establishment, in connection with complications pharmacotherapy and of children, beside which developed the underactions of the medicinal facilities in condition of the permanent establishment.

◆ **Key words:** medicinal facilities; disadvantage side reactions; children.

◆ Информация об авторах

Горбачева Елена Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии.
ГОУ ВПО Дальневосточный Государственный Медицинский Университет.
680000 г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
E-mail: doktor_elena@mail.ru.

Gorbacheva Elena Valentinovna — MD, PhD, senior lecturer.
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Far eastern State Medical University
680000. The Khabarovsk, str. Muravieva-Amurskogo, 35.
E-mail: doktor_elena@mail.ru.

© О. А. Дробаченко¹,
В. Н. Тимченко¹, Т. В. Малащенко²

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² Отделение реанимации и интенсивной
терапии новорожденных, Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия

Резюме. В работе представлены
эпидемиологические данные
цитомегаловирусной инфекции.
Уточнены критерии диагностики
манифестной и латентной форм
цитомегаловирусной инфекции с
повреждением центральной нервной
системы у детей неонатального
периода и раннего возраста.
Приведены клинические примеры
манифестной формы перинатальной
цитомегаловирусной инфекции,
подтвержденные современными
методами диагностики и данными
нейровидения.

Ключевые слова:

цитомегаловирусная инфекция;
новорожденные; ультразвуковое
исследование.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вирус цитомегалии (ЦМВ) — относится к подсемейству β -герпесвирусов. Отличительным признаком ЦМВ является цитопатическое действие с появлением гигантских клеток. Подобно другим вирусам семейства герпеса, ЦМВ, проникнув в организм хозяина, персистирует там на протяжении всей жизни. «Резервуарами» вируса являются клетки эндотелия и макрофаги моноцитарного происхождения. Вирус передается при тесном контакте, через кровь или препараты крови, перинатально. Около 50 % беременных являются сероположительными к ЦМВ. Инфицированность ЦМВ составляет 40–60 % детей в возрасте до 5 лет, однако только у 10–15 % инфицированных детей отмечаются разнообразные формы задержки психомоторного развития.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в среднем ежегодно выявляется у 0,3–2,45 % новорожденных детей [9]. В неонатальном периоде ЦМВИ протекает бессимптомно в 90 % случаев. Однако материнский иммунитет не обеспечивает полную защиту против текущей инфекции или передачи к плоду. Риск передачи инфекции при первичном заражении беременной составляет 30–40 %, а при хронической — 0,2–1,8 % [4]. По статистике, приведенной для североамериканских стран, ежегодно из 30–40 тысяч новорожденных с подтвержденной цитомегаловирусной инфекцией около 9 тысяч детей имеют неврологические нарушения. Нейротропизм ЦМВ подтверждается размножением его в клетках глиального, нейронального или эндотелиального ряда. Среди новорожденных с клинической манифестной симптоматикой ЦМВИ смертность достигает 30 %, а у 70–80 % выживших наблюдаются серьезные неврологические дефекты [8]. Ранние симптомы поражения ЦНС в неонатальный период включают: микроцефалию при рождении (в 53 % случаев), летаргию (до 30 %), снижение сосательного рефлекса (в 10 %), судороги (10 %), энцефалиты (10–15 %). Ранние симптомы, демонстрирующие повреждение головного мозга, прогностически неблагоприятны в последующие периоды жизни. Микроцефалия, выявляемая при рождении — специфический неблагоприятный признак с высокой корреляцией между размерами головы при рождении и интеллектуальным развитием ребенка.

Иммунологическая диагностика ЦМВИ включает:

- 1) выявление специфических IgM сыворотки только у новорожденного (определяется у 70 % новорожденных с подтвержденной инфекцией) (Revello et al., 1999);
- 2) выявление специфических IgM сыворотки новорожденного и матери;
- 3) нарастание титра специфических IgM только сыворотки матери;
- 4) нарастание специфических Ig G сыворотки в 2–4 раза как у матери, так и у новорожденного (Damato EG, 2002);
- 5) ПЦР с определением ДНК ЦМВ с количественным определением копий ДНК ЦМВ/мл.

Тип повреждения мозговых структур зависит от количества инфицирующего вируса и от защитных сил макроорганизма.

Церебральные нарушения при перинатальном инфицировании ЦМВ проявляются синдромом внутричерепной гипертензии, поли-

УДК: 616.83: 616.98-053.2

морфным судорожным синдромом (причиной которого могут быть кальцификаты мозговых сосудов), грубыми двигательными расстройствами [3].

Первичный менингоэнцефалит цитомегаловирусной этиологии протекает с выраженной клинической симптоматикой общинфекционного процесса. Температурная кривая может носить волнообразный характер с субфебрильными значениями в течение недели. В ЦСЖ обнаруживаются неяркие изменения ликвора (умеренный плеоцитоз, незначительное увеличение белка, нормальный уровень глюкозы), выраженной вентрикулодilatацией и перивентрикулярными уплотнениями. Мозг является основным объектом поражения, характеризующимся диссеминированным либо локальным повреждением. Летальность составляет 10–20 %. Патоморфологически выделено два типа ЦМВ — энцефалита: микроглиальный и некротический. Гистологическая картина варьирует соответственно от до микроглиальных узелков (глиоза) и разбросанных клеток-цитомегалов до фокальных паренхиматозных или перивентрикулярных некрозов. Микроглиальные узелки формируются вскоре после начала инфекции и являются проявлением локального и эффективного иммунологического противовирусного ответа. Напротив, некротические повреждения наблюдаются при определении большого количества вирусных частиц в мозге [7]. Некротические изменения на ранней стадии заболевания сопровождаются воспалительной инфильтрацией, состоящей из моноцитов. Данные экспериментов по формированию микроочагового или некротического процесса, были сходны с ЦМВ — энцефалитом при СПИДе. Тяжелые поражения ЦНС, обусловленные ранней вирусной диссеминацией, более часто возникают при инфицировании на ранних сроках беременности. Предполагают, что причиной является подверженность нейронов, проходящих дифференцировку, к репликации ЦМВ на протяжении первого триместра гестации в отличие от дифференцированных нейронов, более устойчивых к инфицированию ЦМВ.

Следует отметить, что при ультразвуковом исследовании мозга плода с врожденной ЦМВИ являются перивентрикулярные кальцификаты, вентрикуломегалия, микроцефалия, подтверждаемые данными КТ и МРТ. По данным Gullotta F. (1994) изменения макроструктуры головного мозга по данным СТ или НСГ-исследованиям выявляются интракраниальные кальцификаты и перивентрикулярные кисты, вентрикулодilatация — до 40 % случаев среди новорожденных с симптоматической инфекцией. Наиболее частыми радиографически-

ми отклонениями, формирующимися в дальнейшем, являются: атипичный рисунок извилин коры в виде дисэнцефалии или полимикрогирии, гипоплазия мозжечка, атрофия коры мозга и задержка миелинизации.

Приводится клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции с поражением головного мозга (менингоэнцефалит) у новорожденного ребенка с врожденным синдромом Пьера Робена.

Новорожденный ребенок от первой беременности (на фоне маловодия, кольпита, задержки внутриутробного развития и вентрикуломегалии, диагностированных с 30 недели беременности), преждевременных родов на 37 неделе. Оценка состояния при рождении по шкале Апгар 5/6 баллов. При рождении отмечались синдром угнетения ЦНС, нарушения дыхания, признаки синдрома Пьера-Робена. Ребенок переведен на ИВЛ. Длительное время находился на отделении реанимации. На 9 день жизни самостоятельное дыхание. В клиническом анализе крови выраженная анемия с первых дней жизни (содержание гемоглобина — 147 г/л), уровень тромбоцитов в пределах нормы. Отмечалась выраженная мышечная гипотония, синдром угнетения ЦНС (монотонный крик, снижение реакции на осмотр, низкие сегментарные и глубокие рефлексы, срыгивания). На 26 день жизни зарегистрированы генерализованные полифокальные клонические судороги с остановкой взгляда, длительностью до 1 минуты. Ребенок переведен на аппаратное дыхание. Для исключения инфекционного поражения головного мозга (менингоэнцефалит) проведена люмбальная пункция. На основании полученных результатов (белок — 2,74 г/л, цитоз 51/3 нейтрофильного характера, снижение содержания глюкозы ликвора — 1,6 ммоль/л, глюкоза крови составляла 5,8 ммоль/л) была диагностирована внутриутробная инфекция с поражением головного мозга (менингоэнцефалит). Были обнаружены методом качественного анализа сыворотки крови IgG к цитомегаловирусной инфекции. Исследование крови методом ПЦР в режиме реального времени (ННВ 5 ДНК) — положительный результат, исследование ликвора — отрицательный результат. Нейросонографическое исследование позволило определить выраженную гиперпродуктивную тривентрикуломегалию с уплотненными стенками желудочков, субependимальные многокамерные кисты, уплотнение перивентрикулярных зон (рис. 1).

По данным литературы ведущими нейросонографическими признаками ЦМВИ являются: кисты сосудистых сплетений (50 %), вентрикуломегалия (79 %),



Рис. 1. Больной В., 1 мес. Врожденная манифестная форма цитомегаловирусной инфекции с поражением ЦНС (менингоэнцефалит, тривентрикулодилатация)

уплотнение сплетений (55%). Кроме того, определяется расширение сплетений, деформация сплетений, уплотнение таламусов, уплотнение перивентрикулярных зон, ангиопатии, наличие перивентрикулярно расположенных кальцинатов в головном мозге, признаки острого внутрижелудочкового кровоизли-

яния. Таким образом, при ЦМВИ у детей раннего возраста чаще, чем при церебральной ишемии неинфекционного генеза развиваются кисты и уплотнения сосудистых сплетений, а также перивентрикулярно расположенные кальцинаты и ангиопатии сосудов головного мозга [2]. Приведенный клинический пример подтверждает данные проведенных исследований.

Ребенку назначено этиотропное лечение (ганцикловир 5 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней). На фоне проводимого лечения в динамике вентрикулодилатация у ребенка не нарастала, состояние нормализовалось. Данные настоящего наблюдения хорошо согласуются с результатами недавно опубликованных работ по применению ганцикловира у детей с врожденной манифестной формой ЦМВИ [1, 10, 11].

В приведенном клиническом примере врожденной манифестной цитомегаловирусной инфекции отмечались пренатальные симптомы внутриутробной инфекции — маловодие, задержка внутриутробного развития и вентрикуломегалия, выявленные на 30 недели беременности; симптомы инфекционного процесса при рождении — синдром угнетения нервной системы, выраженная мышечная гипотония, нарушения дыхания, потребовавшие ИВЛ (врожденная пневмония), ранняя анемия. Выраженные симптомы менингоэнцефалита появились только к концу первого месяца жизни. Отсутствие специфического IgM к ЦМВИ при обследовании крови новорожденного (к концу первого месяца жизни) свидетельствует о внутриутробно перенесенной инфекции с появлением второй волны инфекционного процесса к концу первого месяца жизни. Нейросонографические находки подтверждают внутриутробное повреждение головного мозга — внутриутробный энцефалит с последующей тривентрикулодилатацией.

Врожденная ЦМВИ с отсутствием клинически выраженной симптоматики в первые месяцы жизни может приводить к повреждению головного мозга в первые 2 года жизни с манифестацией в виде снижения слуха, задержкой психомоторного развития, моторного дефицита. Установлено, что ЦМВ размножается во внутреннем ухе и нейронах слухового ганглия и поэтому снижение слуха вплоть до глухоты может прогрессировать в течение нескольких лет. Со стороны глаз выявляется микрофтальмия, катаракта, ретинальный некроз, слепота, колобома радужки.

Даже при «асимптомном» начальном развитии ЦМВИ в дальнейшем на протяжении 2–3 лет у 10–15% инфицированных проявляются такие признаки, как микроцефалия, церебральный пара-

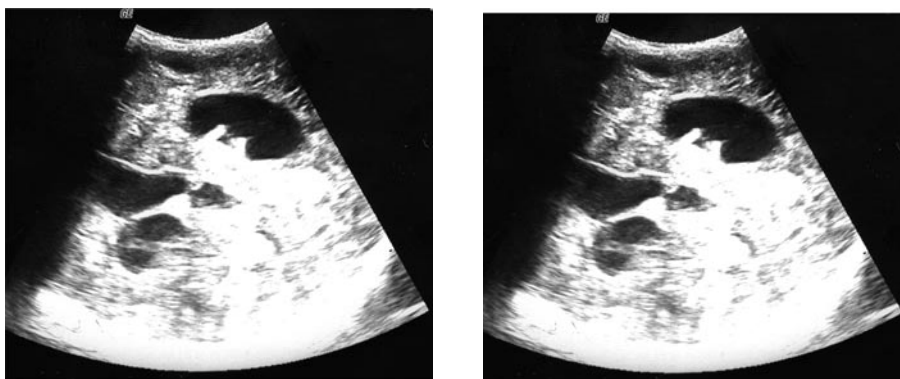


Рис. 2. Больной Ш. 4 мес. Врожденная цитомегаловирусная инфекция манифестная форма. Постгеморрагическая вентрикулодilatация

лич, хориоретинит, потеря слуха. Полагают, что эти поздние неврологические проявления могут возникнуть в результате сохранения вируса в мозге после эмбриональной инфекции [6].

Возможно также волнообразное течение врожденной ЦМВИ с периодами обострения инфекционного процесса на фоне выраженного неврологического дефицита.

Приводим пример клинического случая врожденной ЦМВИ манифестная форма с обострением инфекционного процесса в 11 месяцев. Ребенок от первой беременности на фоне постоянной угрозы прерывания, урогенитальной инфекции (уреаплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз с лечением во время беременности). На 22 неделе беременности при ультразвуковом исследовании плода был выявлен порок развития головного мозга: агенезия мозолистого тела, межжелудочковой перегородки с МРТ подтверждением. Ребенок родился на сроке 42 неделе естественным путем. Масса при рождении 3770 грамм, Апгар 7/8 баллов. Ухудшение состояния наступило во второй половине первых суток: на фоне нарастающей дыхательной недостаточности отмечались генерализованные клонические судороги, которые быстро купировались. С 12 дня жизни наблюдалась симптоматика генерализованной инфекции: выраженная интоксикация, синдром угнетения ЦНС, срыгивания, иктеричность кожи, гепатоспленомегалия. Состояние ребенка расценивалось по результатам обследования как ДНК-вирусное (цитомегаловирусное) поражение ЦНС по типу васкулита и печени по типу холестатического гепатита. Проведено лечение пентоглобином и ацикловиром. В возрасте 7 месяцев на фоне общеинфекционного процесса (ОРВИ, бронхолит) были выделены IgG, IgM к цитомегаловирусу. Неврологическое обследование выявило грубую задержку психомоторного развития, выраженную мышечную гипотонию, частичную атрофию зрительных нервов по нисходящему типу.

При НСГ-исследовании выявлена постгеморрагическая вентрикулодilatация (рис. 2).

При определении нарушения макроструктуры головного мозга (по результатам НСГ-сканирования, СТ и МРТ исследований), вызванных врожденной ЦМВИ в последующем в 100% случаях наблюдается грубый моторный дефицит и выраженная умственная недостаточность.

Таким образом, на современном этапе изучения врожденной ЦМВИ (как манифестной, так и латентной формы) выработаны достаточные и необходимые критерии оценки тяжести заболевания и определен спектр лабораторных и инструментальных методов исследований, подтверждающих диагноз. Актуально информирование врачей многопрофильных детских учреждений и амбулаторного звена о современных подходах к диагностике и лечению цитомегаловирусной инфекции у детей, а не только специалистов узкого профиля. Кроме того, возникает необходимость выработки алгоритма тактики обследования и преемственности лечения детей с ЦМВИ на этапе родильный дом – стационар – амбулаторное звено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алямовская Г. А., Кешишян Е. С., Адуева С. М. и др. Выявление прямых маркеров цитомегаловируса и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. – 2005. – Т.50, №1. – С.14–19.
2. Баранова И. П., Керимова Ж. Н., Жеворченкова О. А. и др. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Инфекции и иммунитет. Достижения фармакотерапии. – 2008. – № 3 (28). – С.84–87.
3. Кудашов Н. И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2006. – № 3. – С.73–78.
4. Орехов К. В., Голубева М. В., Барычева Л. Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. – 2004. – №1. – С.49–55.

5. Логунов О. В., Алешкин В. А., Борисенко В. В. и др. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, клиническая картина, диагностика, эпидемиология // Вопросы практической педиатрии. — 2007. — Т.2, № 2. — С.16–22.
6. Скрипченко Н. В., Скоромец А. П., Сорокина М. Н. Поражение нервной системы при врожденных инфекциях. — СПб., 2003. — 48 с.
7. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — 416 с.
8. Leslie L. B., Joseph J. V., Neil R. The Neurological Manifestations of Pediatric Infectious Diseases // Neurol Clin. — 1994. — Vol.12. — P.641–564.
9. Gaytant M. A., Steegers E. A., Semmekrot B. A. et al. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. // Obstet. Gynecol. Surv. — 2002. — Vol.57. — P.245–256.
10. Liberek A., Rytlewska M., Szalagatys-Sidorkiewicz A. et al. Cytomegalovirus disease in neonates and infants — clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems — own experience // Med. Sci. Monit. — 2002. — Vol.8. — P.CR815–CR820.
11. Michaels M. G., Greenberg D. P., Sado D. L., Wald E. R. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir // Pediatr. Infect. Dis. — 2003. — Vol.22. — P.504–509.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION WITH PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

O. A. Drobachenko, V. N. Timchenko, T. V. Malashenko

◆ **Resume:** The article presents epidemiological evidence of cytomegalovirus infection. Clarify the criteria for diagnosis of manifest and latent cytomegalovirus infection with central nervous system damage in children of the neonatal period and early age. We present clinical examples of manifest forms of perinatal cytomegalovirus infection, confirmed by modern methods of diagnosis and data neurovision.

◆ **Key words:** cytomegalovirus infection; newborns; ultrasound.

◆ Информация об авторах

Дробаченко Ольга Арнольдовна — к. м. н., доцент. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Тимченко Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Малашенко Татьяна Владимировна — врач-невролог высшей категории отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. 5-е подразделение клинической больницы. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Drobachenko Olga Arnoldovna — MD, PhD, senior lecturer. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Timchenko Vladimir Nikolaevich — professor, head of the department. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Malashenko Tatyana Vladimirovna — MD. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

© В. Б. Егоров

Кафедра детских инфекционных
болезней, Башкирский государственный
медицинский университет

Резюме. В работе представлены результаты изучения клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у детей. Было установлено, что чем младше возраст ребенка, тем менее выражен у больных почечный синдром, а более выражены общетоксические проявления.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; дети; лечение.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ

Наш интерес к геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) у детей был обусловлен многообразием ее клинических проявлений, а также тем, что данное заболевание является основной природно-очаговой инфекцией в нашей республике.

В этом плане интерес представляет вспышка ГЛПС среди учеников сельской школы.

Здание школы располагается на окраине села, рядом находились стога колхозной соломы. После перевозки соломы, началась массовая миграция грызунов в здание школы. При контрольном отлове установлено, что в большинстве это были рыжие полевки, у которых в 14,8 % случаев выявлялся антиген вируса ГЛПС. Попадаемость грызунов в помещение школы составила 27 %. Таким образом, главной причиной вспышки явилось скопление рыжих полевок в окрестностях школы, миграция большого их количества в помещение спортзала и кладовые спортинвентаря.

Всего заболело 60 человек учащихся и двое учителей. Большинство заболевших — 55 детей (92 %) были в возрасте от 11 до 14 лет. Первые случаи заболевания вызвали затруднения в постановке диагноза, больных направляли в стационар для лечения ОРВИ, пиелонефрита, ангина. Двум детям, с выраженным абдоминальным синдромом, была проведена аппендэктомия по поводу катарального аппендицита. По мере увеличения числа заболевших и появления манифестных признаков детям был выставлен диагноз ГЛПС. Всем больным было проведено серологическое обследование, выявившее 4-кратное нарастание титра антител к вирусу.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических проявлений и исходов ГЛПС для определения критериев диагноза и тяжести болезни у детей в различных возрастных группах.

Клиническому наблюдению и обследованию подвергнуто 138 детей в возрасте от 4 до 14 лет, находившихся на стационарном лечении. Необходимо отметить, что случаев госпитализации детей первых 3 лет жизни за весь период наблюдения (2000–2008 гг.) нами зарегистрировано не было. Во всех случаях этиология заболевания документирована 4-кратным нарастанием титра специфических антител в МФА. Все наблюдаемые дети были условно разделены на 3 основные группы: в 1-ю включен 31 ребенок в возрасте от 3 до 7 лет; во 2-ю было отнесено 49 больных от 7 до 11 лет; 3-ю группу составили 58 наблюдаемых от 11 до 14 лет жизни. Комплекс обследования включал общеклинические методы.

Анализ клинических проявлений ГЛПС в 1-й группе детей (возраст от 3 до 7 лет) показал, что в абсолютном большинстве $93,5 \pm 19,6\%$ случаев (29 больных) заболевание протекало в легкой форме. Только у 2 детей была зарегистрирована среднетяжелая форма болезни.

У всех детей этой группы заболевание начиналось остро с подъема температуры до фебрильных цифр в сочетании с общими неспецифическими симптомами интоксикации. Следует отметить, что в 35,5 % случаев лихорадочный период ГЛПС сопровождался диспепсическими

УДК: 616.91:616.61-002.151-053.2

проявлениями, в 45,2% на первый план выступал катар верхних дыхательных путей, а 19,4% больных жаловались на выраженную слабость и сильную головную боль. Продолжительность лихорадочного периода составила $3,54 \pm 0,12$ дня. Особенностью ГЛПС у этих больных явилось отсутствие как олигоанурического, так и полиурического периодов. У всех детей с легкой формой ГЛПС на протяжении всего заболевания объем суточной мочи оставался в пределах физиологической нормы, а положительный симптом Пастернацкого был зарегистрирован лишь в 9,7% (3 ребенка) случаев. Ни у одного ребенка клинических проявлений геморрагического синдрома выявлено не было. Существенные изменения у этих больных были отмечены при анализе лабораторных показателей. Так, низкий удельный вес мочи имел место у 67,7% больных, а протеинурия, составившая $0,42 \pm 0,12$ ‰, была отмечена у всех детей с первых дней болезни сочетаясь в 93,5% случаев с лейкоцитурией, тогда как микрогематурия регистрировалась у 29,0% заболевших. Биохимические показатели азотного обмена характеризовались увеличением содержания мочевины ($10,42 \pm 0,69$ ммоль/л) и креатинина ($124,21 \pm 12,45$ мкмоль/л). Перечисленные клинические проявления и изменения в лабораторных показателях купировались у детей 1-й группы к $11,5 \pm 0,23$ дням болезни. Только у 2 больных (6,5%) в сроке 6 месяцев после выздоровления сохранялась изогипостенурия и лейкоцитурия. Таким образом, ГЛПС у детей младшего возраста протекает в большинстве случаев в легкой или стертой форме и малым числом остаточных проявлений.

Во 2-й группе больных в возрасте от 7 до 11 лет у 23 детей (46,9%) была зарегистрирована легкая, а у 26 (53,1%) среднетяжелая форма ГЛПС. Клинические и лабораторные показатели легкой формы болезни у этих больных существенно не отличались от таковых 1-й группы. Отличительной особенностью среднетяжелой ГЛПС явилось увеличение длительности лихорадки до $7,41 \pm 0,14$ дня. Начиная с $3,40 \pm 0,07$ дня у всех детей регистрировался положительный симптом Пастернацкого, сочетающийся в 92,3% случаев с развитием олигурии (суточный объем мочи составил 300,0–400,0). Геморрагический синдром имел место в 46,3% случаев в виде единичных петехий на коже и слизистых. После 8 дня болезни клинические проявления претерпевали быструю обратную динамику и к $13,70 \pm 0,14$ дню дети были практически здоровы. Анализ лабораторных показателей позволил отметить, что с первых дней болезни у 65,4% детей регистрировался низкий удельный вес мочи (1001–1003). Дальнейшее развитие болезни сопро-

вождалось увеличением доли лиц имевших изогипостенурию до 84,6% случаев. У всех заболевших детей имела место протеинурия до $2,32 \pm 0,35$ ‰ и микрогематурия у 24,4% больных. Последующее динамическое наблюдение позволило отметить, что в сроке 6 месяцев после заболевания у 7 реконвалесцентов (26,9%) сохранялась изогипостенурия и лейкоцитурия. Показатели азотного обмена были существенно ($p < 0,05$) выше, в сравнении с легкой формой, составив: мочевина $13,66 \pm 0,94$ ммоль/л, креатинин $200,21 \pm 17,39$ мкмоль/л. После нормализации температуры, указанные биохимические изменения претерпевали быструю обратную динамику в течении 3–4 дней.

Таким образом, среднетяжелая форма ГЛПС характеризуется благоприятностью течения патологического процесса, но с высокой частотой формирования остаточных проявлений болезни.

В 3-й группе детей в возрасте от 11 до 14 лет с наибольшей частотой 68,9% была зарегистрирована среднетяжелая форма болезни и в 31,1% (18 больных) случаев имела место тяжелая ГЛПС. Во всех случаях заболевание начиналось остро с повышения температуры до фебрильных цифр. С первых дней болезни у наблюдаемых больных регистрировались диспепсические симптомы в виде повторной рвоты у 66,7% детей, а в 27,8% случаев отмечено появление жидкого стула. Выраженная слабость отмечалась только в 16,7%, а головная боль у 27,8% наблюдаемых детей. Существенные изменения со стороны лабораторных показателей мы регистрировали уже с первых дней болезни. Так, в периферической крови на фоне незначительного лейкоцитоза ($10,99 \pm 0,62 \cdot 10^9$ /л) и умеренного увеличения СОЭ ($6,75 \pm 0,87$ мм/час) регистрировалось существенное увеличение числа тромбоцитов ($535,00 \pm 23,96$ тыс. в 1 мкл.). У всех детей с тяжелой формой ГЛПС регистрировалась протеинурия, составившая $3,16 \pm 0,21$ ‰, лейкоцитурия в 33,3%, микрогематурия в 38,9%. Выраженные изменения отмечались в биохимическом анализе крови. В первые дни болезни содержание мочевины достигало $15,86 \pm 1,92$ ммоль/л, уровень креатинина составил $213,45 \pm 20,53$ мкмоль/л, в то время как остаточный азот повышался незначительно $0,54 \pm 0,04$ г/л. Содержание электролитов в сыворотке крови было нормальным.

Содержание факторов свертывания крови характеризовало развитие гипокоагуляции, что на фоне увеличения числа тромбоцитов, проявлялось снижением уровня фибриногена ($1,33 \pm 0,17$ г/л) и удлинением времени свертывания крови до $5,13 \pm 0,14$ минут.

Последующее наблюдение позволило отметить отсутствие четкой сменяемости периодов болезни.

Ухудшение состояния и развитие специфического почечного синдрома регистрировалось не после снижения температуры, а на 4–5 день болезни, в разгар лихорадки. Длительность последней составила $8,54 \pm 0,52$ дня. К сроку $4,88 \pm 0,26$ дней болезни у всех больных регистрировался симптом Пастернацкого, в 55,6% случаев сочетавшийся с сильными болями в животе. Проявления геморрагического синдрома имели место у 38,9% детей в виде петехиальной сыпи на коже и слизистых, а в 27,8% случаев как обильные носовые кровотечения. У 16,7% больных отмечались жалобы на снижение остроты зрения. Начиная с $5,20 \pm 0,26$ дня болезни состояние больных резко ухудшалось в связи с развитием олиго- или анурии. Количество мочи у больных в этот период уменьшалось до 200,0–300,0 в сутки. В 16,7% случаев начало олигурии сопровождалось развитием инфекционно-токсического шока 2 степени. Лабораторные данные, полученные в период олиго-анурии отражали прогрессирующее нарушение функции почек. Так, низкий удельный вес мочи ($1002,15 \pm 0,69$) регистрировался у 72,2% больных, количество белка в моче составило $2,83 \pm 0,640/00$, у 61,1% больных имела место лейкоцитурия, а в 66,7% случаев микрогеуатурия. Макрогеуатурии отмечено не было. К этому периоду отмечалось дальнейшее увеличение содержания мочевины в сыворотке крови ($22,64 \pm 1,46$ ммоль/л; $p < 0,05$), креатинина ($293,00 \pm 17,18$ мкмоль/л; $p < 0,05$) и остаточного азота ($0,76 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$). Это, по-видимому, обусловлено как снижением фильтрационной способности почек, так и эндогенным распадом белка (общий белок $74,36 \pm 0,37$ г/л при норме $83,52 \pm 0,67$ г/л; $p < 0,05$). Содержание электролитов сыворотки крови, существенных изменений не претерпевало, составив соответственно: калий — $4,16 \pm 0,09$ ммоль/л, натрий $132,10 \pm 0,58$ ммоль/л, кальций — $2,58 \pm 0,006$ ммоль/л. Дальнейшее развитие ДВС-синдрома проявлялось увеличением числа тромбоцитов ($931,50 \pm 68,64$ тыс. в 1 мл), а также уменьшением протромбинового индекса ($52,00 \pm 1,49\%$). Длительность олигурии в этой группе больных составила $4,56 \pm 0,45$ дней и с наступлением полиурического периода состояние больных значительно улучшалось.

Суточное количество мочи у детей в полиурический период достигало 3000,0–4000,0, а начиная с $9,79 \pm 0,65$ дня от начала болезни симптом Пастернацкого уже не отмечался. Исследуемые биохимические показатели к 10–12 дню болезни достигали физиологических величин. Следует отметить, что даже в период реконвалесценции (6 месяцев после выздоровления) у 38,9% детей сохранялся низкий удельный вес мочи, а в 27,8% случаев значительная лейкоцитурия.

В качестве средства патогенетической терапии была изучена возможность применения препарата анаферон детский.

Применение препарата анаферон способствовало существенному уменьшению выраженности основных проявлений болезни и как бы давало детям возможность перенести уже не среднетяжелую, а легкую форму болезни со значительным уменьшением продолжительности патологического процесса.

При среднетяжелой форме ГЛПС в патогенезе болезни принимают участие провоспалительные цитокины, что характеризуется повышением содержания интерлейкина-1 и туморнекротирующего фактора а в олигурическом периоде и нормализацией в периоде реконвалесценции, а также низкие концентрации α -интерферона во все периоды болезни, свидетельствующие о нарушении продукции α -интерферона.

Результаты исследования позволили выявить, что применение анаферона на начало олигурического периода в опытной группе приводило к значительному повышению уровней IFN- и IFN- γ до $26,61 \pm 1,26$ пг/мл ($p < 0,05$) и $23,18 \pm 1,82$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно (при $19,43 \pm 1,34$ и $20,18 \pm 1,82$ пг/мл в контрольной группе). Затем продукция IFN- γ плавно снижалась, достоверно не достигая контрольных значений в период реконвалесценции. Одновременно с этим, содержание IFN- α сохранялось на уровне нормальных значений ($21,1 \pm 1,93$ пг/мл).

Аналогичные данные получены и в отношении стимуляции анафероном других цитокинов. Так отмечено, что содержание IL-1, IL-2 и TNF- α достоверно увеличивалось (при сравнении с контрольной группой) к 7–10 дню заболевания достигая максимума (в 1,6; 1,9 и 1,7 раз соответственно).

Отмечено, что значения IL-10 практически не отличались в контрольной и опытной группах на всем протяжении заболевания. При этом обращает на себя внимание содержание второго интерлейкина (IL-4) стимулирующего T α 2, который на 3–5 сутки лечения имел тенденцию к увеличению. В дальнейшем его содержание достоверно не отличалось от его значений в контрольной группе.

Таким образом, препарат анаферон в основном стимулирует клеточное звено иммунной защиты и может применяться в качестве препарата патогенетической терапии вирусных инфекций. Последнее еще раз подтверждает необходимость иммуномодулирующей терапии при ГЛПС.

Полученные результаты позволяют сделать некоторые выводы и предположения.

Клинические проявления ГЛПС у детей имеют ряд существенных отличий от «классических» проявлений болезни, присущей лицам старшего возраста. Так, олиго-анурия развивается на фоне сохраняющейся лихорадки, а снижение температуры знаменует собой не столько возможность последующего ухудшения состояния больного, сколько значительное его улучшение. Значительную (более 50/00) протеинурию имели только 16,7 % больных с тяжелой формой ГЛПС, что не позволяет использовать данный критерий в качестве показателя тяжести болезни [1, 2]. Следует отметить, что даже при развитии анурии или инфекционно-токсического шока существенных изменений в минеральном обмене не происходило. Следует полагать, подобные особенности, а также большая частота легких и среднетяжелых форм болезни обусловлены особенностями 2-го серотипа вируса ГЛПС. Высокая частота (11,6 %) остаточных проявлений заболевания в виде гипостенурии и лейкоцитурии требует длительного и тщательного наблюдения за реконвалесцентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинская Е. В., Ткаченко Е. А., Рыльцева Е. В. и др. К характеристике эпидемических очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различных регионах СССР // *Вопр. вирусол.* — 1990. — №1. — С.42–45.
2. Пиотрович А. К., Сиротина З. В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей. — М.: Медицина, 1988. — 192 с.

CLINICAL PRESENTATION AND OUTCOMES OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

V. B. Egorov

◆ **Resume:** The results presents in this paper of study of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in children. It was found that the younger the age of the child, the less pronounced renal syndrome at patients, but more pronounced general toxic manifestations.

◆ **Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome; children; treatment.

◆ Информация об авторах

Егоров Валерий Борисович — профессор, д. м. н., заведующий кафедрой детских инфекций. Башкирский государственный медицинский университет. Ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.

Egorov Valeriy Borisovich — MD, PhD, professor. Bashkir State Medical University Lenina st., 3, Ufa, Bashkortostan Republic, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.

© Р. А. Иванова¹,
Е. М. Кривошеенко²,
В. Н. Тимченко¹, Т. А. Каплина¹,
С. И. Минченко², Т. В. Вишневская²,
О. П. Пиратова², Л. А. Прудова

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² Детская городская клиническая
больница №5 имени Н. Ф. Филатова,
Санкт-Петербург

Резюме. Энтеровирусная инфекция является высоко контагиозным заболеванием, широко распространенным у детей. Наиболее тяжелая форма энтеровирусной инфекции — серозные менингиты. Нами были проанализированы истории болезни пациентов с серозными менингитами, выявлены особенности клинических проявлений заболевания, проведен широкий спектр лабораторной диагностики, скорректирована рациональная фармакотерапия.

Ключевые слова: энтеровирусы;
серозный менингит; ликвор;
комплексная терапия.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ, ВЫЗВАННЫХ ЭНТЕРОВИРУСАМИ

Энтеровирусная инфекция до сих пор остается мало контролируемой в педиатрической практике и занимает одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС.

Энтеровирусы относятся к семейству пикорнавирусов и включают в себя Коксаки вирусы А и В, ЕСНО вирусы, энтеровирусы 68–71 серотипов и полиовирусы. Источником инфекции является больной человек. Путь передачи — воздушно-капельный и фекально-оральный. Входными воротами инфекции служит ротоглотка. Первичная репродукция вируса происходит в слизистой ЖКТ и — в меньшей мере — верхних дыхательных путей. Из клеток кишечника и ротоглотки вирус попадает в лимфу и кровь. В острой стадии инфекции энтеровирусы обнаруживаются и в сыворотке, и в форменных элементах крови. На стадии первичной репродукции вируса, которая длится от 1 до 5 суток, клинических проявлений инфекции нет или они минимальны. В результате первичной вирусемии на первой — второй неделе заболевания вирус достигает мягких мозговых оболочек, миокарда, печени, головного мозга и поджелудочной железы. Энтеровирусы могут выделяться с калом до 6–8 недель от начала заболевания, некоторое время они обнаруживаются в ротоглотке — обычно первые 5–7 суток [1, 4, 6, 8].

По международным данным среди расшифрованных серозных менингитов от 80 до 92 % приходится на долю энтеровирусов. Для энтеровирусных менингитов типична летне — осенняя сезонность, высокая контагиозность, массовость, быстрота развития симптомов и доброкачественность. Энтеровирусные менингиты чаще поражают детей и подростков.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинического течения серозных менингитов, особенности дифференциальной диагностики и коррекция принципов терапии данной инфекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 63 ребенка, госпитализированных на 7 отделение ДГКБ №5 с диагнозом серозный менингит за период с августа по ноябрь 2009 г., 67 % из них — мальчики. Возрастная структура: в группе детей от 3 до 6 лет было 13 детей, что составило 20 %, от 7 до 12 лет 23 ребенка (37 %), от 12 до 18 лет — 27 детей (43 %), т. е. преобладали дети школьного возраста (80 %) (рис. 1).

Полиморфность клинических проявлений в виде симптомов интоксикации, лихорадки, гипертензионного синдрома, проявляющегося резкой головной болью и повторными рвотами, в сочетании у части детей с катаральными явлениями, герпангиной, миалгией, диареей при обращении за медицинской помощью нашло свое отражение в диагнозах направления в стационар. Около 30 % детей направлено с диагнозом ОРВИ, примерно равные в количественном отношении группы детей, поступивших с диагнозом: ОРВИ с менингеальными явлениями, менингит?, о. живот, ОКИ, ЗЧМТ (рис. 2).

УДК: 616.831.9-002.155-053.2

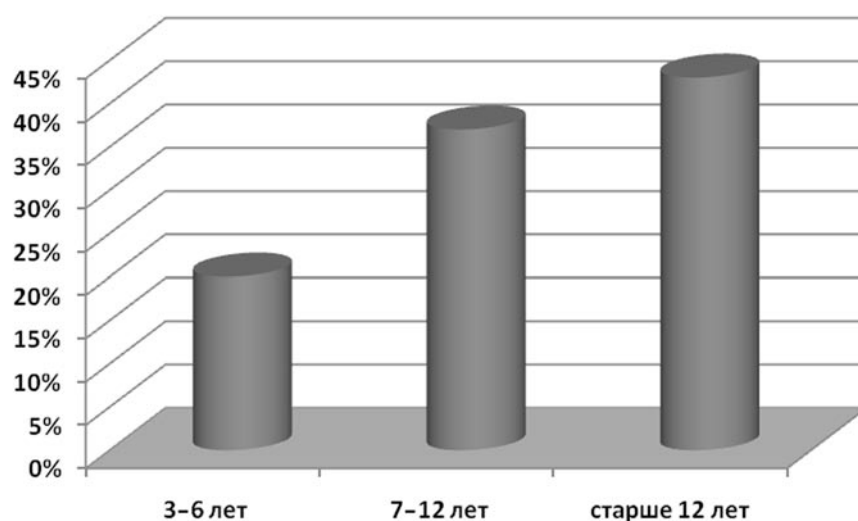


Рис. 1. Возрастная структура наблюдаемых больных

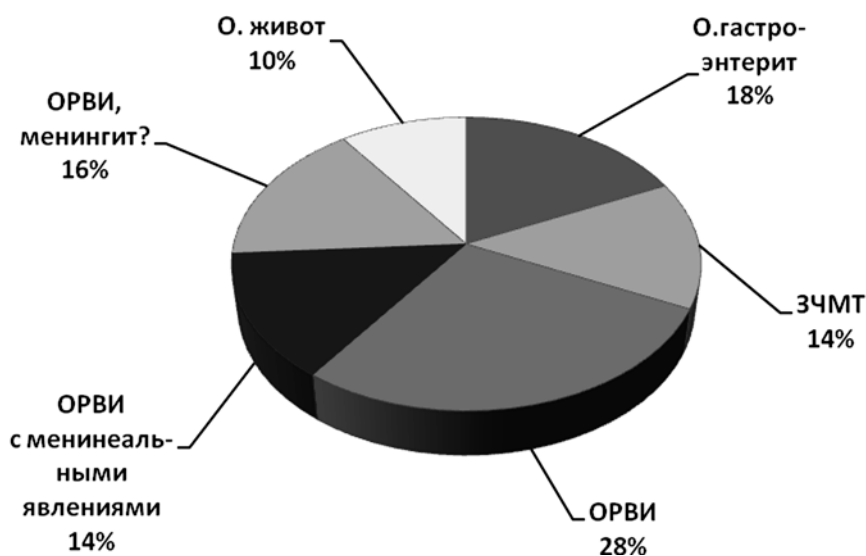


Рис. 2. Диагнозы направления наблюдаемых больных

Однако в приемном покое нашего стационара диагноз менингит был заподозрен в 50% случаев. Все диагнозы ЗЧМТ в приемном покое сняты после осмотра нейрохирурга.

В первые сутки заболевания поступило 32% детей. Как правило, это были дети с наиболее выраженными патологическими симптомами, что вынуждало родителей сразу обращаться за медицинской помощью, 49% детей поступили на 2–3 сутки заболевания, 19% пациентов поступили на поздних сроках заболевания. Ведущим в клинике был гипертензионный синдром: рвота, головная боль, светобоязнь (отмечались у 80–93% больных), в сочетании с лихорадкой (84%) они являются наиболее постоянными признаками серозного менингита у детей. У 30%

больных имели место явления гиперестезии, болезненность при движении глазных яблок, у 26% — катаральные явления, у 11% — боли в животе, диарея, у 5% — миалгии (рис. 3).

При объективном осмотре на отделении у всех детей сохранялись симптомы интоксикации, жалобы на головную боль, катаральные явления выражены умеренно или отсутствовали полностью. Менингеальный синдром выражен умеренно и характеризовался диссоциацией признаков, что в ряде случаев затрудняло верификацию диагноза. У 20% больных менингеальные знаки отсутствовали полностью, и диагноз ставился на основании предъявляемых жалоб на сильную головную боль, лихорадку, повторную рвоту с учетом эпидемической ситуации (рис. 4).

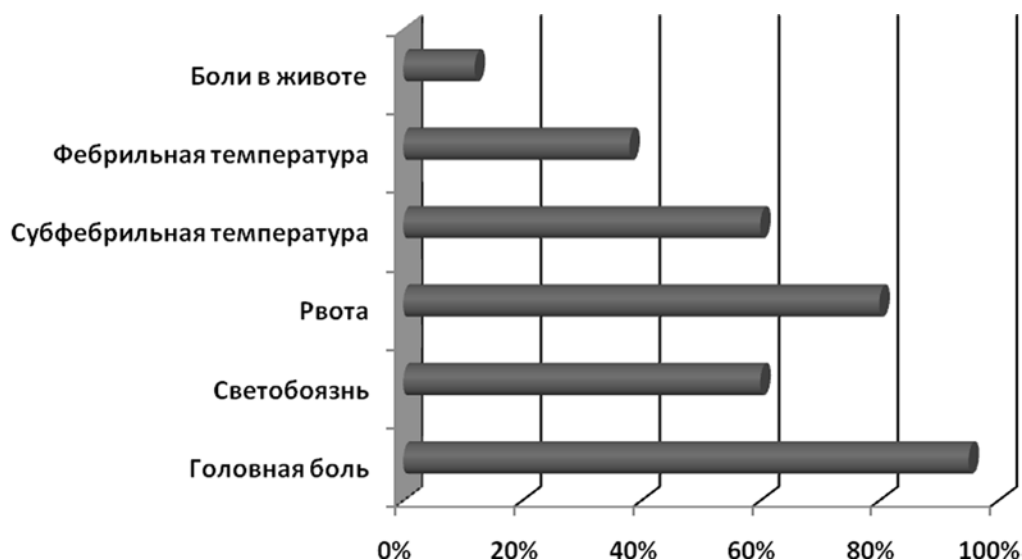


Рис. 3. Жалобы при поступлении

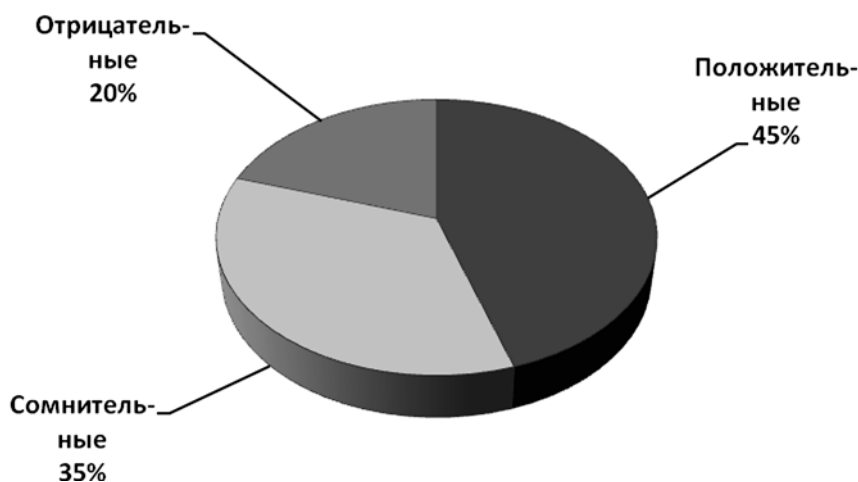


Рис. 4. Выраженность менингеальных симптомов

Всем больным с подозрением на менингит проводилась люмбальная пункция с лечебно-диагностической целью. Ликвор был прозрачный, бесцветный, вытекал под высоким давлением. Исследования ликвора: цитоз, белок, сахар, РНК-энтеровируса методом ПЦР, диагностика клещевых инфекций, бактериологический анализ и экспресс диагностика с помощью реакции латекс агглютинации с антигенами *haemophilus influenzae type B*, *streptococcus pneumoniae*, *neisseria meningitidis B, C* — по показаниям.

Определялись цифры цитоза от 45/3 до 1200/3, преимущественно смешанного характера с некоторым преобладанием лимфоцитов, однако у части больных преобладали нейтрофилы.

Диагноз «энтеровирусный менингит» ставился на основании обнаружения в ликворе и (или) крови РНК энтеровируса методом ПЦР. У 45 пациентов

(71%) была подтверждена энтеровирусная этиология менингита. Среди них у 32 (52%) РНК обнаружена только в ликворе, у 10 (16%) — в ликворе и крови, у 3 (4,7%) — только в крови (рис. 5). В 11% случаев методом ИФА были идентифицированы следующие серотипы: Коксаки В5, ЕСНО26, 30, 17, ENTERO 69. Все обследования на клещевые инфекции были отрицательные. [5, 7, 9].

Необходимо отметить, что помимо больных, у которых заболевание протекало со всеми типичными признаками, были больные у которых заболевание также начиналось остро с повышения t тела, сильной головной боли, рвоты, менингеальных симптомов, но при люмбальной пункции отмечалось только повышение внутричерепного давления, а состав спинномозговой жидкости был нормальным. У 50% детей данной группы при лабораторном обследовании была

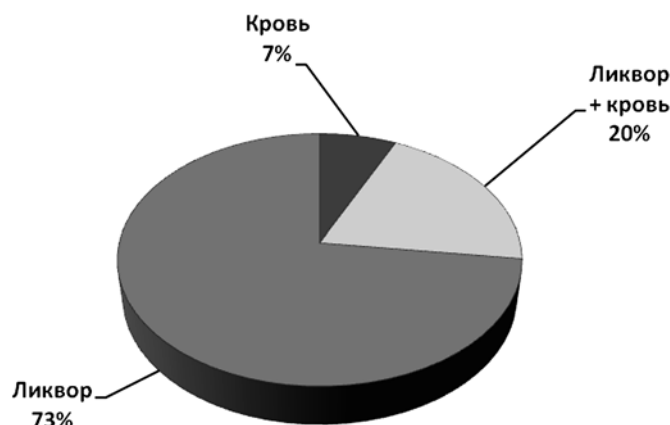


Рис. 5. ПЦР диагностика энтеровирусных менингитов

выявлена РНК энтеровируса в крови. В данном случае имела место лихорадочная форма энтеровирусной инфекции. Вероятно, гипертензионный синдром в этой ситуации можно объяснить гиперпродукцией ликвора, обусловленной раздражением сосудистых сплетений головного мозга инфекционным агентом [2, 3].

Помимо лабораторных методов диагностики широко использовались инструментальные исследования: ЭЭГ, УЗДГ, ЭКГ. Также по показаниям проводилась компьютерная томография головного мозга. При подозрении на поражение печени, поджелудочной железы, сердца проводилось биохимическое исследование крови с определением трансаминаз, амлазы, ЛДГ, КФК [4].

Контрольная люмбальная пункция проводилась всем детям с высокими цифрами цитоза (более 700\3) на 12–14 сутки пребывания в стационаре. Во всех случаях отмечалось значительное снижение цитоза, однако полная санация ликвора наступает на 3–4 неделе заболевания.

Эффективность лечения менингита любой этиологии зависит от уменьшения интенсивности повреждающего воздействия на мозг неблагоприятных факторов. К ним относятся: воздействия самого возбудителя, гемо-, ликвородинамические нарушения, а также метаболические нарушения.

Таким образом терапия, проводимая детям с данной патологией должна быть комплексной, этиопатогенетической и включать в себя:

- дезинтоксикационную терапию;
- терапию направленную на борьбу с повышением внутричерепного давления: диакарб. По показаниям используется лазикс, маннитол, гормональная терапия с противоотечной целью;
- терапию, направленную на элиминацию возбудителя.

Данная задача может быть решена путем непосредственного воздействия на возбудителя или моду-

ляции собственных защитных сил органов и систем. При встрече макроорганизма с вирусной инфекцией продукция интерферона является наиболее быстрой ответной реакцией на заражение. Интерфероны формируют защитный барьер на пути вирусов намного раньше специфических защитных реакций иммунитета, стимулируя клеточную резистентность, делая клетки непригодными для размножения вирусов. У наших пациентов с этой целью чаще всего использовался препарат виферон.

55% детей получали антибактериальную терапию. Показаниями для назначения антибактериальной терапии служили:

- выраженность общеинфекционного синдрома,
- высокие цифры цитоза с преобладанием нейтрофилов;
- наличие сопутствующей патологии (отиты, гаймориты, менингиты);
- укусы клеща и пребывание в лесистой местности в анамнезе.

Также с 3–5 дня пребывания в стационаре все пациенты получали ноотропные препараты, при изменениях по данным УЗДГ сосудов шеи и головного мозга — сосудистые препараты.

Все больные были выписаны в периоде ранней реконвалесценции на 14–18 день болезни.

ВЫВОДЫ

1. В этиологии серозных менингитов преобладает энтеровирусная инфекция.
2. Среди больных серозными менингитами энтеровирусной этиологии преобладают дети школьного возраста.
3. Чаще болеют мальчики.
4. Полиморфность симптоматики затрудняет диагностику на догоспитальном этапе.
5. Ведущим клиническим проявлением является синдром внутричерепной гипертензии.

6. Отсутствие менингеальных симптомов не является убедительным доводом отсутствия менингита.
7. Обследование на энтеровирусы должно проводиться в полном объеме, включающим исследование ликвора, крови, кала.
8. Терапия серозных менингитов должна носить комплексный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинченко А. П. Острые нейроинфекции у детей. — Л., «Медицина», 1986. — 234 с.
2. Куприна Н. П., Земаков А. М., Кокорева С. П. Клинико-иммунологические особенности серозных менингитов энтеровирусной этиологии // Детские инфекции, 2002. — № 1. — С. 59–61.
3. Лещинская Е. В., Мартыненко Е. В. Острые вирусные энцефалиты у детей. — М.: «Медицина», 1990. — 345 с.
4. Марри Д. Инфекционные болезни у детей. — М.: «Практика», 2006. — 927 с.
5. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. — М.: «Медицина», 2004. — 424 с.
6. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Шамшева О. В. Инфекционные болезни у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 716 с.
7. Щукина А. П., Косинцева У. П., Хамамова А. Б., Беседина Л. Г., Лаярева Ю. Г. Клинико-иммунологическая характеристика серозных менингитов энтеровирусной этиологии // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2006. — Т. 2. — С. 312
8. McKinney R. E., Katz S. L., Wilfert C. M. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients // Rev. Infect. Dis. — 1987. — Vol. 9. — P. 334–356.
9. Rotbart H. A., Ahmed A., Hickey S. et al. Diagnosis of enterovirus infection by polymerase chain reaction of multiple specimen types // Pediatric infectious deasis. — 1997. — P. 409–411.

CLINICAL FEATURES AND COMPLEX THERAPY OF THE ASEPTIC MENINGITIS CAUSED BY THE ENTEROVIRUSES

R. A. Ivanova, E. M. Krivosheenko, V. N. Timchenko, T. A. Kaplina, S. I. Minchenko, T. V. Vishnevskaya, O. P. Piratova, L. A. Prudova

◆ **Resume:** The enterovirus infection is a highly contagious disease, which is widespread among the children. The heaviest form of the enterovirus infection is aseptic meningitis. We have analysed the case records of patients with aseptic meningitis revealed the features of the clinical displays of the disease, made a wide spectrum of laboratory diagnostics and corrected the rational pharmacotherapy.

◆ **Key words:** enteroviruses; aseptic meningitis; cerebrospinal fluid; complex therapy.

◆ Информация об авторах

Иванова Регина Анатольевна — к. м. н., доцент.

Тимченко Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой.

Каплина Татьяна Анатольевна — к. м. н., доцент.

Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Кривошееенко Екатерина Михайловна — врач.

Минченко Светлана Ивановна — заместитель главного врача.

Вишневская Татьяна Владимировна — заведующая 7 отделением.

Пиратова Оксана Павловна — врач.

Прудова Людмила Анатольевна — врач.

Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова. 192289, СПб ул. Бухарестская, 134. E-mail: admin@db5.ru.

Ivanova Regina Anatolevna — MD, PhD, senior lecturer.

Timchenko Vladimir Nikolaevich — professor, head of the department.

Kaplina Tat'yana Anatolevna — MD, PhD, senior lecturer.

M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Krivosheenko Ekaterina Mikhailovna — physician.

Minchenko Svetlana ivanovna — the assistant to the head physician.

Vishnevskaya Tatyana Vladimirovna — managing 7 branch.

Piratova Oksana Pavlovna — physician.

Prudova Lyudmila Anatolevna — physician.

The children's clinical hospital (CCCH) #5 of N. F. Filatov. 192289, 134 Bukharetskaya st., St.-Petersburg E-mail: admin@db5.ru.

© В. Д. Иващенко

Кафедра инфекционных болезней
и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

Резюме. В работе проведено изучение лактулозы в эксперименте с использованием фракции нейтрофилов крови человека, культуры перитонеальных макрофагов животных и микробиологических исследований. Выявлено положительное влияние лактулозы на цитоплазматическую мембрану макрофагов и ингибирующее воздействие препарата на шигеллы.

Ключевые слова: лактулоза; нейтрофилы; макрофаги; шигеллы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАКТУЛОЗЫ ПРИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

За 50 лет клинического применения у лактулозы обнаружен целый ряд свойств, постоянно расширяющий спектр ее использования.

В настоящее время лактулозу относят к группе пребиотиков, способных оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору посредством селективной стимуляции роста нормальной микрофлоры и ингибирования размножения условно-патогенных и патогенных бактерий [2, 3].

Это позволило некоторым исследователям успешно применять лактулозу для лечения бактерионосителей сальмонелл и шигелл, при сальмонеллезном энтерите в качестве альтернативы антибиотикотерапии, а также для коррекции дисбактериоза при шигеллезе [5, 8, 9].

Между тем иммунологические аспекты влияния лактулозы на организм при длительном применении препарата, которые касаются функций отдельных звеньев иммунной системы, в том числе фагоцитарной, что особенно важно в условиях инфицирования бактериальными агентами, до сих пор оставались вне поля зрения исследователей. В то же время результаты наших исследований и данные литературы показали, что у 76% обследованных больных шигеллезом обнаруживается снижение показателей неспецифической резистентности организма и, в частности, снижение фагоцитарного индекса нейтрофилов на 10% по сравнению со здоровыми лицами, что оказывает влияние на продолжительность периода выздоровления [4, 7].

Приводятся также многочисленные данные о положительном влиянии лактулозы на размножение бифидобактерий в кишечнике [1, 6], однако ее воздействие на некоторых других актуальных представителей микрофлоры кишечника (шигеллы, эшерихии), особенно в присутствии антибиотиков, в частности ципрофлоксацина, изучено недостаточно.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обосновать включение лактулозы в комплексную терапию больных кишечными инфекциями.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить воздействие лактулозы на функциональное состояние полинуклеарных фагоцитов (нейтрофилы крови) *in vitro*; выявить влияние лактулозы на функциональное состояние моноклеарных фагоцитов (перитонеальные макрофаги морской свинки) *in vitro*; охарактеризовать динамику конкурентных взаимоотношений представителя нормальной микрофлоры кишечника *E. coli* и патогенных *S. flexneri* 2a под влиянием лактулозы; оценить влияние лактулозы на выживаемость шигелл в присутствии антибиотиков.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фракцию полиморфноядерных лейкоцитов получали из гепаринизированной венозной крови путем посева 0,1 мл лейкоцитарной взвеси на покровные стекла, инкубации в термостате и трехкратного промывания физиологическим раствором от неприкрепившихся клеток.

УДК: 616.9:616.34-002-053.2

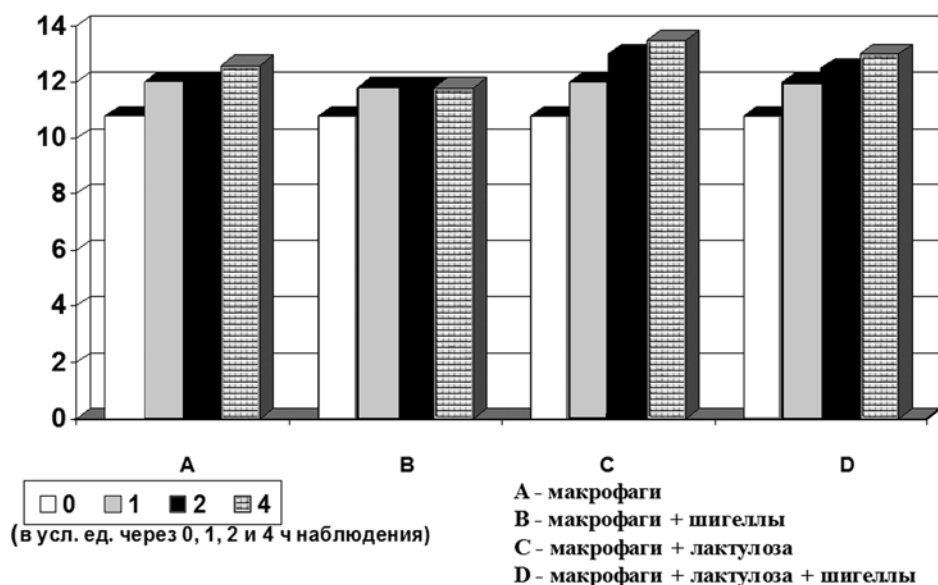


Рис. 1. Процесс расплывания макрофагов на стекле в различных условиях опыта

Мононуклеарные фагоциты получали из перитонеальной полости морских свинок и культивировали в среде 199 в нашей модификации. Лактулозу в концентрации, соответствующей терапевтической дозе, инкубировали с нейтрофилами и макрофагами при температуре 37 °С в течение 2 часов. О функциональном состоянии клеток судили по их фагоцитарной активности в отношении шигелл (для нейтрофилов и макрофагов), показателям расплывания на стекле (для макрофагов). Фагоцитарные показатели (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и коэффициент завершенности фагоцитоза) рассчитывали в динамике инкубации клеток с микробами в окрашенных по Романовскому–Гимзе препаратах. Для оценки интенсивности расплывания измеряли площадь клеток с помощью окулярмикрометра, вычисляя средний диаметр 100 клеток.

Изучали воздействие препарата на динамику конкурентных взаимоотношений представителей нормальной микрофлоры (*E. coli*) и патогенной (*S. flexneri 2a*). Доза лактулозы соответствовала терапевтической концентрации соотношения эшерихий и шигелл, в микробной ассоциации составляло 1:1. В период стационарной фазы развития бактериальной популяции (через 1,5–2 часа контакта препарата с энтеробактериями) и в фазу логарифмического роста (через 4–6 часов) производили количественные высевы разведенных проб на среду Эндо с индикатором и последующим подсчетом числа колониеобразующих единиц (КОЕ), окрашенных в красный цвет и бесцветных.

Для изучения выживаемости шигелл в присутствии ципрофлоксацина и лактулозы использовали метод серийных разведений антибиотиков в бульоне. Лактулозу и ципрофлоксацин добавляли к 24-часовой

бульонной культуре шигелл Флекснера 2а с последующей инкубацией в течение одних суток. Жизнеспособность бактерий определяли путем посева 0,1 мл бульона с десятикратным разведением в физиологическом растворе на мясо-пептонный агар, после чего инкубировали 24 часа при 37 °С и подсчитывали число КОЕ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что лактулоза в терапевтических концентрациях не оказывала существенного влияния на фагоцитарную активность поли- и мононуклеарных фагоцитов. При использовании лактулозы в дозе, превышающую терапевтическую в 5–10 раз, наблюдалось угнетение изучаемых показателей.

Положительное воздействие лактулозы было выявлено при оценке процесса расплывания культивируемых макрофагов, который отражает свойства цитоплазматической мембраны клеток (рис. 1).

В опытах без лактулозы к 4-му часу наблюдения в инфицированных макрофагах выявляли супрессивное влияние шигелл на культивируемые клетки (средний диаметр инфицированного фагоцита был меньше контрольного на 0,8 усл. ед.), а в присутствии лактулозы интенсивность расплывания значительно повышалась, что приводило к нивелированию ингибирующего воздействия шигелл на культивируемые клетки.

Анализ динамики взаимоотношений в микробной ассоциации позволил выявить отчетливое подавление роста и размножения шигелл в присутствии лактулозы, что может быть связано со сдвигом pH среды в кислую сторону вследствие расщепления препарата под действием кишечной палочки. Эти данные нашли отражение в опытах с использованием мето-

да серийных разведений препарата в бульоне. Число жизнеспособных бактерий в присутствии ципрофлоксацина уменьшалось примерно в 100 раз, а при совместном воздействии с лактулозой в 1000 раз.

Таким образом, применение лактулозы создает преимущества для роста и размножения лактозопозитивной нормальной микрофлоры и повышает эффективность антибиотикотерапии.

ВЫВОДЫ

В работе проведено изучение лактулозы в эксперименте с использованием фракции нейтрофилов крови человека и культуры перитонеальных макрофагов животных. Получены данные об отсутствии негативного воздействия препарата на функциональное состояние фагоцитирующих клеток, положительное влияние на их цитоплазматическую мембрану при использовании лактулозы в терапевтических концентрациях. В серии микробиологических исследований установлено ингибирующее влияние препарата на жизнедеятельность патогенных лактозонегативных энтеробактерий (шигелл) как более чувствительных к колебаниям pH среды, что создает преимущественные условия роста и размножения лактозопозитивной нормальной микрофлоры, а также повышает эффективность антибиотикотерапии. Это может позволить уменьшить дозу антибиотика и соответственно снизить негативное воздействие его на организм.

Результаты экспериментальных исследований раскрывают один из аспектов клинической эффективности лактулозы и являются обоснованием для ее применения в комплексной терапии кишечных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буторова Л. И., Калинин А. В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 6. — С. 21.
2. Грачева Н. М., Малышева Н. А., Чичерин И. Ю. и др. Фруктоолиго- и полисахариды в комплексном лечении больных желудочно-кишечными заболеваниями с явлениями дисбактериоза кишечника // Инфекционные болезни — 2010. — Т. 8, № 1. — С. 107–111.
3. Грибакин С. Г. Лактулоза в детском питании: пребиотик со стажем // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 4. — С. 46–52.
4. Игнатъев В. Н. Влияние на иммунные реакции при шигеллезе дибазола и озона: Автореф. ... дисс. к. м. н. — Саранск, 1999. — 18 с.
5. Лучшев В. И., Бондаренко В. М., Шахмарданов М. З. Дисбактериоз у больных шигеллёзами: причины развития и пути коррекции // Росс. мед. журнал. — 2000. — № 3. — С. 35–38.
6. Маевская М. В. Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания // Росс. Журн. Настроэнтерол., гепатол, колопрокт. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 21–25.
7. Ющук Н. Д., Розенблюм А. Ю., Островский Н. Н. и др. Клинико-лабораторная характеристика острой дизентерии Флекснера // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999. — № 1. — С. 29–32.
8. Kist M. Salmonellen-Enteritis. Lactulose beschleunigt die Pathogene-Elimination // Selests. — 1980. — Bd. 46. — S. 4040–4051.
9. Hanson H., Barkenius G. Controlled comparison of nalidixic acid or lactulose with placebo in shigellosis // J. Infect. Dis. — 1981. — P. 191–193.

EXPERIMENTAL BASIS OF USING OF LACTULOSE IN INTESTINAL INFECTIONS

V. D. Ivashchenko

◆ **Resume:** The study of lactulose was performed and included an experiment with human neutrophil fractions, animal tissue cultures of peritoneal macrophages and microbiological investigations. A positive effect of lactulose on cytoplasmic membrane of macrophages and inhibitory effect of the medication of shigella species were revealed in the study.

◆ **Key words:** lactulose; neutrophil; macrophages; shigella.

◆ Информация об авторах

Ивашченко Валентина Дмитриевна — к. м. н, старший научный сотрудник.
Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.
E-mail: NikolaenkoS@yandex.ru

Ivashchenko Valentina Dmitrievna — MD, PhD..
Department of infectious diseases and epidemiology with a HIV-medicine course. I. P. Pavlov St.-Petersburg state medical university.
197022, St.-Petersburg, L. Tolstogo st., 6/8.
E-mail: NikolaenkoS@yandex.ru

© Т. А. Каплина¹, В. Н. Тимченко¹,
Г. Я. Ценева², Р. А. Иванова¹,
Н. Н. Курова², Е. К. Ховайко³,
Н. Э. Ярв³, М. В. Тихонова³

ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера

³ ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова, Санкт-
Петербург

Резюме. Коклюш достаточно распространенное заболевание особенно среди детей раннего, дошкольного возраста, а так же подростков. Представлены результаты клиничко-лабораторного анализа проведенного у 126 больных коклюшем детей в возрасте от 1 мес до 16 лет. В статье показана разная диагностическая ценность различных методов лабораторной диагностики в разных возрастных группах больных. Обсуждается роль и практическое значение ПЦР в диагностике коклюша.

Ключевые слова: коклюш; дети; приступообразный кашель; полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Коклюш в настоящее время продолжает оставаться достаточно распространенным заболеванием [5, 11]. Несмотря на снижение заболеваемости коклюшем на территории Российской Федерации в 2,3 раза за 2008 г. и широкий охват прививками (более 95 %), сохраняется высокая заболеваемость детского населения, особенно детей первого года жизни и 3–6 лет [5]. В связи с этим актуальным остается совершенствование, разработка и более широкое внедрение в практику новых более чувствительных и высокоэффективных методов лабораторной диагностики коклюша (ПЦР).

Характерной особенностью эпидемиологии коклюша в последние годы, является рост заболеваемости детей старших возрастных групп: увеличение доли детей 3–6 лет и подростков с 33 % в 2001 г. до 36 % — в 2007 г. [5]. Рост заболеваемости привитых детей с 20 % в 1990 г. до 49 % — к 2006 г., у которых коклюш нередко протекает в легких и атипичных формах, что затрудняет раннюю диагностику и своевременную изоляцию этой группы больных [2, 9]. Старшие дети в семье и взрослые чаще всего и являются источником инфекции для детей первого года жизни [2, 10, 12]. У детей первых месяцев жизни наиболее высок риск развития тяжелых и осложненных форм заболевания [3, 4, 8, 13].

К сожалению, из эпидемиологического анамнеза не всегда удается выявить наличие контакта с больным коклюшем. В связи с этим необходимо выявлять в семье длительно кашляющих взрослых или старших детей.

В предсудорожном периоде коклюш наиболее часто приходится дифференцировать с острыми респираторными вирусными инфекциями, бронхитом, пневмонией. В судорожном периоде с заболеваниями, протекающими с синдромом коклюшеподобного кашля (микоплазменной и хламидийной инфекцией, паракоклюшем, РС — инфекцией) [2, 6, 7].

Основным симптомом предсудорожного периода коклюша продолжает оставаться сухой кашель, прогрессивно нарастающий в динамике по частоте, силе и продолжительности, вне зависимости от проводимой симптоматической терапии. Состояние и самочувствие больного при моно-инфекции, как правило, не нарушается, заболевание протекает на фоне нормальной температуры. При этом у больного отсутствуют другие катаральные явления, а так же аускультативные изменения со стороны легких, что может помочь клиницистам заподозрить заболевание уже на начальной стадии его развития и своевременно назначить больному обследование: бактериологический посев и гемограмму, которая уже катаральном периоде болезни характеризуется типичными для коклюша изменениями (лейкоцитозом, за счет лимфоцитоза и нормальным СОЭ) [2, 6, 7, 9].

Большие трудности представляет диагностика коклюша как микст-инфекции [14]. В этом случае, необходимо обратить внимание, на прогрессивно нарастающую динамику и стойкость кашля, при отсутствии улучшения, несмотря на проводимую симптоматическую терапию.

Клиническая картина коклюша у детей в современных условиях продолжает сохранять характерные классические признаки, и, тем не

УДК: 616.921.8-053.2

менее, не смотря на выраженную специфичность коклюшного кашля, большинство больных поступает в стационар на поздних сроках болезни. Отсутствие реприз у больных с атипичными формами заболевания или их незвучность нередко не позволяют клиницистам своевременно заподозрить данную инфекцию. В 1997–1999 гг. — 80 % детей, поступали в стационар только на 1–2 неделе судорожного кашля; в 2003–2006 гг. — 79 % — соответственно [6, 9].

Кроме учета типичной клинической картины заболевания, в арсенале клинициста должны быть использованы и методы лабораторной диагностики и чем раньше от начала заболевания они будут подключены, тем выше процент подтверждения диагноза.

Среди методов лабораторного выявления возбудителя коклюша основным остается бактериологический (больной обследуется двукратно ежедневно или через день). Если обследование назначено в ранние сроки заболевания (не позднее 10 дня), процент подтверждений составляет 30–40 %. Материалом исследования является слизь из верхних дыхательных путей. Забор материала желательно проводить до начала антибактериальной терапии, до или через 2 часа после еды. Основной питательной средой является угольно-кровяной агар. В качестве ингибитора сопутствующей микрофлоры используются пенициллин (0,1 мл рабочего разведения на 100 мл среды), или цефалексин (40 мг на 1 л среды) [6, 7].

Для взятия материала используют метод заднего носового или назофарингеального тампона. Изучение сравнительной эффективности различных способов забора материала показало, что при одинаковой эффективности обоих способов (по 16,7 %) назофарингеальный дает возможность с большей частотой выявлять возбудителя у детей старшей возрастной группы, у которых он не выявляется при орофарингеальном способе забора. Одновременное применение обоих способов забора материала позволяет значительно повысить эффективность бактериологического метода — до 25 % [6].

При бактериологическом исследовании окончательный результат получаем только на 5–7 сутки.

Наблюдение за госпитализированными с коклюшем детьми в период с 1997 по 1999 гг. показало, подтверждение диагноза у 28 % больных, причем, наибольший процент положительных высевов регистрировался в группе детей первых 2 лет жизни, что возможно связано с более ранними сроками их госпитализации [6]. В наблюдениях 2003–2006 гг. бактериологическое подтверждение имело место у 19 % пациентов, причем среди них 29,4 % составили дети первого года жизни [9].

Серологическая диагностика: метод иммуноферментного анализа может быть использован для

определения сывороточных иммуноглобулинов класса А, М и G [6, 7]. Необходимо отметить, что иммуноферментный анализ становится результативным только к четвертой неделе заболевания, тем самым при наличии типичных клинических проявлений этот метод сможет лишь подтвердить диагноз. Нельзя, так же не учитывать, что у большинства детей уровень IgG может быть изначально повышен (наличие поствакцинального иммунитета), поэтому необходим контроль парных сывороток с интервалом в 7–10 дней [5]. Положительным результат можно считать лишь при выраженном нарастании титра антител в парных сыворотках, не менее чем в 4–6 раз. Хотя при стертых и атипичных формах иммуноферментный анализ может быть решающим. Показатели эффективности данного метода колеблются в довольно широких пределах от 23 до 68 % [6]. В настоящее время этот метод не нашел широкого применения в отечественном здравоохранении.

Классическим методом серологической диагностики коклюша является реакция агглютинации [6, 7]. Постановка реакции стандартная, положительный ответ считается при нарастании титра в 4 раза и выше в парных сыворотках. Низкая чувствительность метода не всегда дает положительные результаты в ранние сроки заболевания особенно у детей первого года жизни, для которых характерна более поздняя выработка антител (после 4 недели болезни), при этом титр антител у них может быть ниже диагностического. Кроме того, с учетом массовой иммунизации детского населения, приходится учитывать только результат парных сывороток. По нашим данным за 2006–2009 гг. процент положительных результатов колебался от 33,1 до 20,8 %, причем была четкая зависимость от сроков обследования больного.

Наиболее современным и перспективным методом диагностики на современном этапе является молекулярно-биологический метод — полимеразная цепная реакция (ПЦР) [6, 7]. Этот метод получил в последние годы более широкое применение на базе ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова. Тест системы предназначены для выявления ДНК возбудителя коклюшной инфекции, кроме того существуют также системы идентификации различных участков генома *B. pertussis*. (гена коклюшного токсина, порина, аденилатциклазы). Время постановки анализа составляет всего 5–6 часов. Метод отличается достаточной чувствительностью (не менее 10^1 бактериальных клеток/мл) и высокой специфичностью (100 %) Для анализа может использоваться клинический материал, полученный назофарингеальным или ретрофарингеальным способом, так же аспир

Таблица 1

Распределение больных коклюшем детей в зависимости от тяжести заболевания

Количество больных (чел)	Форма тяжести					
	Легкая		Среднетяжелая		Тяжелая	
	абс	%	абс	%	абс	%
126	17	13,5	103	81,7	6	4,8

Таблица 2

Сроки поступления больных коклюшем детей в стационар

Недели судорожного периода коклюша	Количество больных	
	абс	%
	126	100
1-я неделя судорожного кашля	51	40,5
2-я неделя судорожного кашля	50	39,7
3-я неделя судорожного кашля	16	12,7
4-я неделя судорожного кашля	9	7,1
5-я неделя судорожного кашля	0	—

рат из дыхательных путей. При отрицательных результатах бактериологического исследования эффективность ПЦР составляет 71 % [6].

В настоящее время разработаны и экспресс-методы диагностики коклюша: иммунофлюоресцентный (РНИФ) и латекс-микроагглютинации (ЛМА). Метод РНИФ позволяет обнаружить наличие корпускулярных антигенов *B. pertussis* в гортанно-глоточном смыве с задней стенки глотки. Результаты обследования готовы через 2–6 часов. Метод латекс-микроагглютинации (ЛМА) позволяет выявить антигены возбудителя коклюша в слизи с задней стенки глотки уже через 30–40 минут [1, 6, 7]. Но, не смотря, на простоту методик и возможность получения ответа в течение суток, высок процент и ложноположительных результатов. На базе ГДКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова данные методики при обследовании больных не использовались, дети поступали уже с готовыми результатами, полученными в других лабораториях города.

Из неспецифических методов диагностики широко используется гематологический, позволяющий выявлять в крови больных лейкоцитоз с лимфоцитозом (или изолированный лимфоцитоз) при нормальной СОЭ уже в катаральном периоде заболевания. Особенно четко данные изменения выражены у непривитых и детей первого года жизни. Анализ гематологических данных у больных коклюшем в период с 2006–2008 гг. показал, что типичные для коклюша изменения крови (лейкоцитоз с лимфоцитозом) отмечались у 74,5 % пациентов, у 10,3 % больных гематологические показатели существенно не отклонялись от возрастной нормы, у остальных пациентов были обусловлены присоединением микст инфекции.

Нами был проведен анализ эффективности лабораторного подтверждения коклюша у 126 детей, госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга в 2007–2009 гг. в зависимости от используемых методов лабораторной диагностики.

Основные методы, используемые в работе: клиническое наблюдение, лабораторное обследование (бактериологическое, серологическое, ПЦР-диагностика). При поступлении больного в стационар проводилась ПЦР-диагностика + двукратное бактериологическое исследование, серологическое обследование (РА) при поступлении и в динамике заболевания с интервалом в 7–10 дней.

Распределение обследованных больных в зависимости от формы тяжести коклюша представлено в таблице 1.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что у большинства наблюдаемых детей коклюш протекал в среднетяжелой форме (81,7%), тяжелые формы встречались в 4,8% случаев, преимущественно у детей раннего возраста.

Распределение обследованных больных, в зависимости от сроков поступления в стационар, представлено в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что больные госпитализировались в стационар в различные сроки от начала болезни. На первой неделе периода судорожного кашля поступило — 51 чел. (40,5%) пациентов; 2–3 неделе — 66 чел. (52,4%). Госпитализация детей в более поздние сроки была связана с развитием как специфических, так и неспецифических осложнений. Таким образом, как мы видим, процент поздно госпитализированных детей (после первой недели судорожного периода) заболевания продолжает оставаться высоким.

Таблица 1

Распределение больных коклюшем детей в зависимости от тяжести заболевания

Возраст	0–1 года		1–3 лет		3–6 лет		7–9 лет		10–16 лет	
Количество больных	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	41	100	27	100	18	100	14	100	26	100
БЖ (+)	12	29,3	4	14,8	1	5,6	1	7,14	1	3,8
БЖ (+) на фоне а/б терапии	5	12,2	–	–	–	–	–	–	–	–
БЖ (+) без а/б терапии	7	17,1	4	14,8	1	5,6	1	7,14	1	3,8

Таблица 4

Данные ПЦР обследования больных коклюшем детей

Количество больных	ПЦР (+)		ПЦР (+) на фоне а/б терапии		ПЦР (+) без а/б терапии	
	абс	%	абс	%	абс	%
126	92	73,0	26	28,3	66	71,7

Таблица 5

Данные ПЦР обследования больных коклюшем детей в различных возрастных группах

Возраст	0–1 года		1–3 лет		3–6 лет		7–9 лет		10–16 лет	
Количество больных	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	41	100	27	100	18	100	14	100	26	100
ПЦР (+)	37	90,2	14	51,8	11	61,1	8	57,1	12	46,1
ПЦР (+) на фоне а/б терапии	10	27,0	5	35,7	4	36,4	2	25,0	5	41,7
ПЦР (+) без а/б терапии	27	72,9	9	64,3	7	63,6	6	75,0	7	58,3

Таблица 6

Данные серологического обследования (РА) больных коклюшем детей

Количество больных	РА (+)		РА (+) на фоне а/б терапии		РА (+) без а/б терапии	
	абс	%	абс	%	абс	%
126	40	31,74	25	62,50	15	37,5

Результаты бактериологического обследования больных коклюшем пациентов в зависимости от возраста, и наличия или отсутствия антибактериальной терапии на догоспитальном этапе представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что процент бактериологического подтверждения диагноза достаточно низкий (15,07%), положительный результат чаще выявлялся у детей, не получавших антибактериальную терапию на догоспитальном этапе.

У детей первого года жизни бактериологическое подтверждение диагноза имело место у 12 чел. (29,3%), из них у 5 пациентов на фоне антибактериальной терапии и у 7 чел. (17,1%) без антибактериальной терапии на догоспитальном этапе. У детей старше года положительные результаты бактериологического исследования имели место, только в случае отсутствия антибактериальной терапии до поступления ребенка в стационар, и процент подтверждений составлял от 3,8 до 14,8%.

Результаты экспресс-диагностики (ПЦР) наблюдаемых пациентов в зависимости от наличия или отсутствия антибактериальной терапии на догоспитальном этапе представлены в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что ПЦР диагностика дает положительные результаты в 73,0% случаев, у детей без антибактериальной терапии на догоспитальном этапе — в 71,7% случаев, на фоне проводимой антибактериальной терапии — 28,3%.

Результаты ПЦР-диагностики больных коклюшем детей в зависимости от возраста представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что наибольший процент положительных результатов имеет место в группе детей первого года жизни (90,2%), что связано с более ранней их госпитализацией в стационар, еще до начала антибактериальной терапии. В других возрастных группах процент положительных результатов достоверно не различается и колеблется от 46,1 до 61%. Причем процентное подтверждение даже на фоне антибактериальной терапии составляет от 25,0 до 41,7%.

Результаты серологического обследования наблюдаемых больных представлены в таблице 6.

Данные таблицы 6 свидетельствуют о том, что серологическая диагностика дает положительные результаты в 31,7% случаев, на фоне проводимой антибактериальной терапии — 62,5%.

Таблица 7

Данные серологического обследования (РА) больных коклюшем детей в различных возрастных группах

Возраст	0–1 года		1–3 лет		3–6 лет		7–9 лет		10–16 лет	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Количество больных	41	100	27	100	18	100	14	100	26	100
РА(+)	1	2,4	8	29,6	10	55,6	7	50,0	14	53,8
РА (+) на фоне а/б терапии	–	–	5	62,5	6	60,0	4	57,15	10	71,4
РА (+) без а/б терапии	1	2,4	3	37,5	4	40,0	3	42,85	4	28,6

Результаты серологического обследования (РА) больных коклюшем детей в зависимости от возраста представлены в таблице 7.

Из таблицы 7 видно, что наименьший процент положительных результатов имеет место в группе детей первого года жизни (2,4%), что связано с более поздней выработкой у них антител (на 4–6-й неделе), и сами титры у них более низкие (1:20–1:40). У детей первых трех лет — процент подтверждений также невысокий и составляет — 29,6%. В других возрастных группах процент положительных результатов достоверно не различается и колеблется от 50,0 до 55,6%.

Таким образом, обследование 126 больных коклюшем, в возрасте от 0 дней до 16 лет, на базе ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова в период 2007–2009 гг. — показало низкий процент бактериологического подтверждения диагноза (15,07%), что может быть обусловлено, рядом причин: поздней госпитализацией больных в стационар, нередко уже на фоне проводимой антибактериальной терапии, (процент детей поступивших на 2-й неделе судорожного периода и позже составил — 59,5%), что значительно снижает процент положительных результатов. Нельзя, также не учитывать особенностей возбудителя (неустойчивость в окружающей среде), возможность несоблюдения правил забора материала и его транспортировки, кроме того, качество используемых материалов и сред, которое также влияет на результат исследования.

Высокий процент бактериологического подтверждения диагноза имеет место у детей первого года жизни (29,3%), по сравнению, с детьми других возрастных групп, что объясняется, как правило, более ранней госпитализацией этой возрастной группы в стационар (на первой неделе заболевания) еще до начала антибактериальной терапии или на ранних сроках последней.

ПЦР диагностика дает положительные результаты в 73,0% случаев. Наибольший процент положительных результатов имеет место в группе детей первого года жизни (90,2%), что возможно связано с более ранней их госпитализацией в стационар, еще до начала антибактериальной терапии. В старших возрастных группах детей, как правило, поступающих в стационар на более поздних сроках

заболевания процент положительных результатов составляет от 46,1% (дети 10–16 лет) до 61% (3–6 лет). Подтверждение диагноза методом ПЦР даже на фоне антибактериальной терапии достаточно высокое и составляет от 36,4% в возрастной группе 3–6 лет, до 41,7% у детей 10–16 лет.

Серологическая диагностика дает положительные результаты в 31,7% случаев. Наименьший процент положительных результатов имеет место в группе детей первого года жизни (2,4%), что связано с более поздней выработкой у них антител (на 4–6 неделе заболевания), и сами титры у них более низкие (1:20–1:40). У детей первых трех лет процент подтверждений также невысокий и составляет 29,6%. В старших возрастных группах процент положительных результатов достоверно выше и колеблется от 50,0 до 55,6%.

Таким образом, диагностика коклюшной инфекции на ранних сроках заболевания, и у привитых детей, требует дальнейшего усовершенствования и унификации, необходимо более широкое внедрение и использование методов ПЦР-диагностики, которые существенно помогут клиницистам в постановке правильного диагноза в более ранние сроки и даже на фоне уже проводимой антибактериальной терапии. С нашей точки зрения наиболее эффективным является сочетание различных способов обследования больного: на 1–2 неделе заболевания использование бактериологического метода + ПЦР, после 2-й недели коклюша сочетание серологической (РА) + ПЦР-диагностики.

Дальнейшее совершенствование и разработка новых высоко эффективных методов диагностики коклюша на ранних стадиях заболевания будет способствовать своевременному выявлению и изоляции источника инфекции, а значит, снижать распространенность коклюша среди детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амфитеатрова Н. Ф., Киселев А. О. Эффективность выявления больных коклюшем в очагах инфекции по реакции пластинчатой окрашенной латекс-микроагглютинации // ВМД. — 1991. — № 9. — С. 57–59.
2. Бабаченко И. В. Коклюшная инфекция в период массовой иммунизации (клинико-лабораторные особен-

- ности, специфическая профилактика) // Методические рекомендации — СПб: СПбГПМА, 2006. — 40 с.
3. *Богоявленская Н. М., Чернова Т. М., Тимченко В. Н. и др.* Неврологические осложнения коклюшной инфекции у детей раннего возраста // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда неврологов, 10–12 окт. 1995 г. — Н. Новгород, 1995. — Тез. № 11.
 4. *Мринская Н. И.* Отдаленные последствия тяжелых форм коклюша у детей // Детские инфекции: Республиканский межведомственный сборник. — Киев, 1991. — Вып. 21 — С. 63–66.
 5. *Селезнева Т. С.* Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях // ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора г. Москва — 2009. // <http://www.Rospotrebnadzor.ru>. — 12 с.
 6. *Тимченко В. Н., Бабаченко И. В., Ценева Г. Я.* Эволюция коклюшной инфекции у детей. — СПб.: ЭЛБИ, 2005. — 192 с.
 7. *Ценева Г. Я.* Коклюш у привитых детей (клиническая и лабораторная диагностика). // Методические рекомендации для врачей педиатров, инфекционистов и бактериологов. — СПб., 2003. — 20 с.
 8. *Чернова Т. М., Тимченко В. Н., Дробаченко О. А. и др.* Отдаленные последствия коклюшной инфекции у детей // Тезисы Юбилейной научно-практической конференции, к 70-ю НИИДИ. — СПб. — 25–27 нояб., 1997 г. — СПб. — 1997. — С. 74.
 9. *Ярв Н. Э.* Клинико-иммунологические особенности коклюша у детей: Автореферат дис... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 22 с.
 10. *Bisgard K. M, Pascual E. B, Ehresmann K. R et al.* Infant pertussis: who was the source? // *Pediatr Infect. Dis. J.* — 2004. — N 23 — P.985–9.
 11. *Davis J. P.* Clinical and economic effects of pertussis outbreaks // *Pediatr Infect Dis. J.* — 2005. — N 24 — P.109–116.
 12. *Rothstein E., Edwards K.* Health burden of pertussis in adolescents and adults // *Pediatr Infect Dis. J.* — 2005. — N 24 — P.44–47.
 13. *Smith C., Vyas H.* Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal // *Euro J. Pediatr* 2000, — N 159 — P.898–900.
 14. *Versteegh F. G., Mooi-Kokenberg E. A., Schellekens J. F. et al.* Bordetella pertussis and mixed infections // *Minerva Pediatr.* — 2006. — Vol. 58, N 2. — P.131–137.

PROBLEMS OF CLINIC-LABORATORY DIAGNOSTICS OF PERTUSSIS IN CHILDREN

T. A. Kaplina, V. N. Timchenko, G. Ya. Ceneva, R. A. Ivanova, N. N. Kurova, E. K. Hovaiko, N. E. Yarv, M. V. Tihonova

◆ **Resume:** Pertussis occurs in childhood, especially among infants, children from 3 to 6 years and teens. In infants younger than 6 months, pertussis can even be life-threatening. The article introduces results of clinic-laboratory analysis of 126 patients pertussis in children ranged from 1 month to 16 years. In this article is introduced value of different laboratory diagnostics methods of pertussis depending on children's age. Discusses the role and practical use of polymerase chain reaction (PCR) in the diagnostics of pertussis.

◆ **Key words:** pertussis; children; coughing spells; polymerase chain reaction (PCR).

◆ Информация об авторах

Каплина Татьяна Анатольевна — к. м. н., доцент.

Тимченко Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой.

Иванова Регина Анатольевна — к. м. н., доцент.

Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Ценева Галина Яковлевна — профессор, зав. лабораторией.

Курова Наталья Николаевна — научный сотрудник.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14. E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu..

Ховайко Екатерина Константиновна — зав. 12 отделением.

Ярв Наталья Эдуардовна — к. м. н., врач.

Тихонова Марина Викторовна — врач.

Детская городская клиническая больница №5 им. Н. Ф. Филатова. 192289, СПб ул. Бухарестская, 134. E-mail: admin@db5.ru.

Kaplina Tat'yana Anatolevna — MD, PhD, senior lecturer.

Timchenko Vladimir Nikolaevich — professor, head of the department.

Ivanova Regina Anatolevna — MD, PhD, senior lecturer.

M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Ceneva Galina Yakovlevna — professor.

Kurova Natal'ya Nikolaevna — scientist.

St.Petersburg Pasteur Institute. Mira Street, 14, St.Petersburg, 197101, Russia. E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu..

Hovaiko Ekaterina Konstantinovna — managing 12 branch.

Yarv Natalya Eduardovna — MD, PhD, physician.

Tihonova Mariya Viktorovna — physician.

The children's clinical hospital (CCCH) №5 of N. F. Filatov. 192289, 134 Bukharetskaya st., St.-Petersburg E-mail: admin@db5.ru.

© С. П. Кокорева¹,
Л. М. Илунина¹, А. В. Макарова¹,
А. А. Дрыжакова²

¹ Кафедра детских инфекционных
болезней, Воронежская
государственная медицинская академия
им. Н. Н. Бурденко

² Областная детская клиническая
больница № 2, Воронеж

Резюме. Изучена эффективность противовирусной терапии у 24 детей (2–17 лет) с хроническим гепатитом С, лечившимся в ОДКБ № 2 г. Воронежа в 2004–2009 гг. Хорошие результаты получены при лечении препаратами парентерального интерферона в сочетании с рибавирином (комбинированная терапия) у детей старшего возраста и подростков. У детей раннего возраста, лечившихся только препаратами рекомбинантного интерферона, лучший эффект дала терапия парентеральным интерфероном по сравнению с вифероном.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; альфа-интерферон; рибавирин; дети; подростки.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Хронический гепатит С (ХГС) является серьезной проблемой для здравоохранения всего мира. Высокие уровни заболеваемости и хронизации инфекционного процесса, преимущественно молодой возраст инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), неблагоприятный прогноз на ближайшие десятилетия обуславливают социальную значимость этой инфекции, выводя ее за рамки чисто медицинской проблемы. В настоящее время вирусом гепатита С заражено около 10% населения земного шара. ВГС является одной из основных причин формирования хронического гепатита, цирроза печени, гепатокарциномы [1, 2, 5]. Терапия хронических вирусных гепатитов является наиболее трудной и нерешенной проблемой гепатологии. Препаратами выбора являются рекомбинантные альфа-интерфероны и аналоги нуклеозидов, способные подавлять репликацию гепатотропных вирусов [6]. Однако, эффективность противовирусной терапии (ПВТ) пока невелика [1]. Проведение ПВТ в детском возрасте, при меньшей продолжительности заболевания, повышает шансы на успех терапии [2, 3]. Тем не менее, назначение противовирусных препаратов детям сдерживается из-за возможных побочных эффектов. Высокая стоимость лечения также создает большие проблемы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности и переносимости противовирусной терапии у детей и подростков, больных хроническим гепатитом С.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в гепатоцентре ОДКБ № 2 г. Воронежа в течение 2004–2009 гг. находилось 25 детей с ХГС. Больные госпитализировались в стационар перед началом терапии; на 1–3–6–9–12 месяце лечения, а также после окончания терапии через 3–6–12 месяцев. Проводилось клиническое обследование, определялись стандартные биохимические показатели функций печени (билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, протеинограмма, липидограмма, коагулограмма), полный набор маркеров вирусных гепатитов, включая определение RNA HCV качественным и количественным методами (уровень вирусной нагрузки), генотип HCV, УЗИ гепатобилиарной зоны и щитовидной железы, ФГС и др. Лечение назначали при наличии RNA HCV в сыворотке крови и отсутствии противопоказаний к противовирусной терапии (ПВТ). Комбинированную терапию парентеральным альфа-интерфероном в сочетании с рибавирином (ребетол, рибомидил) получали 18 больных (возраст 12–17 лет), виферон в свечах — 6 больных (возраст 2–6 лет), препараты парентерального альфа-интерферона — 2 больных (возраст 3–10 лет). Интерферон назначали в дозах: 3 млн МЕ ежедневно в течение 4 недель лечения (индуцированная терапия), затем 3 млн МЕ 3 раза в неделю до 36–48 недель лечения в зависимости от генотипа вируса HCV. Рибавирин — 10,6–13,9 мг/кг/сутки в течение 36–48 недель лечения. Виферон детям 2–3 лет по 250000 ед 2 раза в сутки, 4–6 лет — 500000 ед 2 раза в сутки ректально в течение первых 10 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю. Длительность курса — 48 недель.

УДК: 616.36-002.1-053.2

Эффективность ПБТ оценивалась в соответствии с критериями консенсуса EUROHEP [6].

1. Полная первичная ремиссия (**ППР**) — нормальный уровень трансаминаз и отрицательные значения RNA HCV в конце курса лечения.

2. Полная стабильная ремиссия (**ПСР**) — то же через 12 месяцев после лечения.

3. Обрыв ремиссии (рецидив) — возврат цитолиза и вирусной репликации.

4. Отсутствие ремиссии — сохранение цитолиза и репликации HCV в течение 24 недель лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных мальчиков было 14 (56%), девочек — 11 (44%), возраст от 2 до 17 лет, 12 (50%) — инвалиды детства. У 23 детей был диагностирован ХГС, у 2 — ХГС+G. Генотип 1в — 15 человек (60%), 2а — 2 человека (8%), 3а — 8 человек (32%). У 20 (80%) больных в анамнезе были трансфузии и оперативные вмешательства, инфицирование у большинства из них произошло на фоне тяжелых соматических заболеваний: острый лимфобластный лейкоз — 2 человека, гемофилия — 1 человек, апластическая анемия — 2 человека, врожденный порок сердца — 2 человека, иммунодефицитное состояние — 1 человек, внепеченочная форма портальной гипертензии — 1 человек, ожоговая болезнь — 1 человек и т. д. 5 (20%) детей были инфицированы от матерей перинатально. Предположительная давность заболевания: до 5 лет — 11 человек, 6–10 лет — 11 человек, больше 10 лет — 3. У всех детей гепатит протекал как первично-хронический. Ни у одного из наблюдаемых больных не отмечалось желтухи. Клинически выявлялось только увеличение печени до 1–3 см плотной консистенции. Астеновегетативный синдром был выражен у 18 (75%) больных, диспепсический — у 15 (62%). Проявления диспепсического синдрома были в большей степени обусловлены сопутствующими заболеваниями (дискинезия желчевыводящих путей, реактивная панкреатопатия, гастродуоденит). У всех больных до начала лечения имелись признаки биохимической активности (повышение трансаминаз в 1,5–2 раза — 21 человек, в 3–5 раз — 4 человека) и вирусологической активности (выявлялась RNA HCV, уровень вирусной нагрузки был от 10⁵ до 10⁷ в 1 мл). У 21 больного определялась минимальная степень активности ХГС, у 4 — умеренная. По данным УЗИ у 7 больных имели место диффузные изменения структуры печени, у 2 — фиброзные.

Из 18 пациентов, получивших курс комбинированной противовирусной терапии и наблюдавших-

ся не менее 6–12 месяцев после окончания лечения ППР была отмечена у 16 (89%) больных, ПСР — у 14 (78%), у 2 (11%) зафиксирован рецидив ХГС (обрыв ремиссии), преимущественно в течение 6 месяцев после окончания лечения, 2 (11%) больных не дали вирусологического ответа и лечение было прекращено через 24 недели. Лечение было неэффективным у детей с неблагоприятным фоном (апластическая анемия, гемофилия, иммунодефицитное состояние, узловатая гиперплазия щитовидной железы). Больные с лейкозом дали ПСР.

В группе детей, лечившихся вифероном, ППР была у 3 (50%) больных, ПСР у 2 (33%), у 1 (17%) произошел рецидив, 3 (50%) детей не ответили на лечение. 2 детей, получавшие препараты парентерального интерферона дали ранний вирусологический ответ, полную первичную и стабильную ремиссию. Один из них получал противовирусную терапию повторно, после безуспешно проведенного ранее курса виферонотерапии.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Побочные эффекты комбинированной терапии в большинстве случаев были умеренно выражены и полностью купировались через 1–3 месяца после окончания лечения. У всех больных после первых инъекций интерферона развивался гриппоподобный синдром с повышением температуры до фебрильных цифр, который купировался назначением парацетамола. В последующем (через 7–10 дней) температура нормализовалась, но нарастали проявления нерезко выраженного астенического (14 человек) и депрессивного (2 человека) синдромов. Последний проявлялся сниженным настроением, раздражительностью, нарушением сна. Потеря массы тела до 3–5 кг отмечалась у 8 больных, до 10 кг — у 1, выпадение волос — у 1. Почти у всех больных на фоне лечения развивалась реактивная панкреатопатия, которая проявлялась небольшим повышением амилазы в крови, диффузными изменениями поджелудочной железы при УЗИ-исследовании, клинических проявлений не было. У 15 больных на фоне лечения развивалась лейкопения и нейтропения легкой степени, у 13 — умеренное снижение гемоглобина (миелосупрессивный синдром). Только у 2 больных развитие побочных эффектов потребовало коррекции дозы лекарственных препаратов. Через 1 год после ПБТ у 1 девочки произошла манифестация коллагеноза, развился ювенильный артрит.

ВЫВОДЫ

1. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С является сложной проблемой здравоохране-

ния. Однако, последние годы вследствие применения современных противовирусных средств (препараты рекомбинантного альфа-интерферона и аналоги нуклеозидов) достигнуты положительные результаты.

2. Комбинированная терапия (альфа-интерферон с рибавирином) хронического гепатита С является наиболее эффективным методом лечения у детей старшего возраста и подростков. По нашим данным, полная стабильная ремиссия при комбинированной ПВТ достигнута у 78 % больных.

3. У детей раннего возраста, лечившихся только препаратами интерферона (рибавирин противопоказан до 14–17 лет) наилучший эффект дала терапия препаратами парентерального альфа-интерферона (ПСР у 100 %), по сравнению с вифероном в свечах (ПСР у 33 %).

4. Побочные эффекты достаточно часто наблюдались при комбинированной противовирусной терапии и лечении парентеральными интерферонами, но они были выражены умеренно и обратимы. Побочные эффекты при лечении вифероном не отмечались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: пер. с нем. — М., 2004. — 423 с.
2. Московская И. А. Болезни печени у детей / Под ред. акад. РАМН Студеникина М. Я. — Тула, 2007. — 536 с.
3. Рейзис А. Р. Сравнительная эффективность современной интерферонотерапии хронического гепатита С у детей и взрослых // Инфекционные болезни. — 2005. — Т. 3, № 3 — С. 31–33.
4. Хронические вирусные гепатиты у детей: метод. рекомендации / Воронеж. гос. мед. акад.; сост. С. П. Кокорева, Э. А. Журавец, Л. М. Илунина. — Воронеж: ВГМА, 2008. — 46 с.
5. Чердниченко Т. В. Гепатит С у детей // Детские инфекции. — 2006. — № 2. — С. 52–55.
6. Abstracts of the 12 International symposium on viral Hepatitis and liver disease. Paris. July 1–5, 2006 // J. Clinical virology. — 2006. — Vol. 36. — Suppl. 2.

ANTI-VIRUS TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

S. P. Kokoreva, L. M. Ilunina, A. V. Makarova, A. A. Dryzhakova

◆ **Resume:** Efficiency of anti-virus treatment has been studied in 24 children (2–17 years old) suffering from chronic hepatitis C being treated in the Voronezh Regional Paediatric Hospital № 2 in 2004–2009. The research showed that the results of parenteral interferon plus ribavirin combination therapy are good in case of older children and adolescents. In case of younger children being treated only with recombinant interferon alfa the better results were given by the parenteral interferon compared with viferon.

◆ **Key words:** chronic viral hepatitis C; alpha-interferon; ribavirin; children; adolescents.

◆ Информация об авторах

Кокорева Светлана Петровна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Илунина Людмила Михайловна — к. м. н. ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Макарова Алла Вячеславовна — к. м. н. ГОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Дрыжакова Анна Александровна — врач. ГУЗ ОДКБ № 2 г. Воронежа. 394024, Воронеж, ул. 45 Стрелковой Дивизии, д. 64. E-mail: anna-docenco@mail.ru

Kokoreva Svetlana Petrovna — doctor of medical science, docent, Head of children infectious diseases Chair of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy. 394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru.

Ilunina Lyudmila Mikhailovna — assistant of children infectious diseases Chair of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy. 394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru.

Makarova Alla Vyacheslavovna — docent of children infectious diseases Chair of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy 394036, Voronezh, Studencheskaya st., 10. E-mail: anna-docenco@mail.ru.

Dryzhakova Anna Aleksandrovna — infectious diseases specialist of Voronezh Regional Paediatric Hospital № 2. 394024, Voronezh, 45 Strelkovoy Divizii st., 64. E-mail: anna-docenco@mail.ru

© Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА
России», Санкт-Петербург**ДЕТИ И ИНФЕКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ:
ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ****(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВОЙ В РОССИИ КАФЕДРЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ
ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ)**

Резюме. В статье описаны результаты анализа 6000 случаев инфекционных заболеваний нервной системы у детей, лечившихся в отделе нейроинфекций НИИ детских инфекций за десятилетний период. Представлен этиологический и нозологический полиморфизм актуальных бактериальных гнойных менингитов, серозных менингитов, вирусных энцефалитов и диссеминированных энцефаломиелитов, невропатий лицевого нерва, острых вялых парезов и клещевых инфекций у детей. Определены проблемные вопросы диагностики и терапии различных нозологических форм нейроинфекций и указаны пути их решения.

Ключевые слова: дети;
нейроинфекции; менингиты;
энцефалиты; невропатии.

Самыми распространенными у детей являются инфекционные заболевания, которые имеют место у каждого ребенка. Среди инфекционной патологии у детей нейроинфекции являются самыми тяжелыми по своим последствиям в связи с частотой органического поражения ЦНС с последующей интеллектуальной недостаточностью, что имеет огромное социальное значение. Это определяет необходимость постоянного клинического мониторинга и совершенствования существующих методов диагностики, лечения и профилактики [17]. НИИ детских инфекций, который является Главным по данной проблеме, на протяжении более 80 лет занимается изучением различных аспектов поражения нервной системы, в том числе и связанным с инфекциями. Накоплен огромный собственный опыт, который обобщен авторами, представлен в этой статье и должен быть внедрен в практическую работу.

В результате анализа заболеваемости в отделе нейроинфекций НИИ детских инфекций за последние 10 лет более 6000 случаев инфекционных заболеваний нервной системы выявлено, что в структуре нейроинфекций ведущее место занимают менингиты, как гнойные (32,7%), так и серозные (22,9%). Среди других нозологических форм на долю вирусных энцефалитов приходится 12,2%, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы — 4,9%, периферической — 9,6%, инфекционных поражений спинного мозга — 17,7%. Бактериальные гнойные менингиты (**БГМ**) преобладают среди острых нейроинфекций у детей, причем до 94,7% случаев в этиологии имеют значение менингококк, пневмококк и гемофильная палочка типа В. Заболеваемость менингококковой инфекцией (МИ) к 2008 году снизилась в 3–5 раз по сравнению с началом 1980-х годов (с 9,9 до 1,67 на 100 тыс. населения, а среди детей до 14 лет с 21,0 до 7,41), однако она по-прежнему лидирует среди бактериальных нейроинфекций. На 2-м месте по частоте заболеваемости, по данным НИИДИ, в настоящее время находится гемофильный (27,3%), а на третьем — пневмококковый менингит (18,2%). Среди всех генерализованных форм МИ частота гипертоксических форм составляет 23%, а летальность колеблется от 4,7 до 7%. Среди гипертоксических форм МИ, тяжесть которых была обусловлена развитием инфекционно-токсического шока и ДВС-синдрома, преобладали случаи, протекающие с шоком 1 степени (67,6%), по сравнению с шоком 2 (26,5%) и 3 (5,9%) степени. Благодаря применению в последние годы высококачественных диагностикумов для экспресс-диагностики в лаборатории микроэкологии человека НИИДИ (руководитель — профессор А. С. Кветная) бактериологическое подтверждение МИ составило в 2008 г 79%. Обращает на себя внимание в настоящее время изменение этиологического пейзажа менингококков с уменьшением частоты менингококка В до 52,6%, А — до 5,3% и увеличение до 28,9% менингококка С. В результате анализа возрастной и половой структуры МИ у детей установлено, что среди заболевших на долю детей до 1 года приходилось только 30%, до 3 лет — 29%, причем больные старше 3 лет составили 41%, из них — половина старше 7 лет. Оценка результа-

УДК: 616.8-00:616.9-053.2

тов изучения характера антибиотикограмм штаммов менингококка ($n=659$) позволила впервые (с 2005 г.) зарегистрировать в Санкт-Петербурге циркуляцию четырех умеренно резистентных к пенициллину штаммов менингококка, три из которых принадлежали к «редким» серологическим группам — W135, Y, X и один — к менингококку серогруппы C. Следует отметить, что в Санкт-Петербурге с 2001 года выявляются у пациентов с генерализованными формами МИ штаммы менингококков серогруппы Y и W-135. Поэтому сегодня актуальным является вопрос специфической иммунопрофилактики МИ, поскольку в России есть отечественные полисахаридные вакцины против актуальных штаммов менингококка A и C, а также зарубежные вакцины против штаммов A, C, Y и W-135, коэффициент эффективности которых достигает 85–95%. Учитывая, что все полисахаридные вакцины высоко иммуногены при вакцинации детей старше двух лет, то при проведении соответствующих организационных мероприятий сегодня, учитывая возрастную структуру МИ, благодаря вакцинации можно предотвратить эпидемию МИ. В структуре клинических форм МИ особенностью последних лет явилось уменьшение частоты смешанных форм до 38% и менингококцемии без проявлений менингита до 36% на фоне увеличения частоты менингита до 25% в 2008 г, в отличие от предыдущих лет. Не исключено, что это служило одним из факторов высокой до 38% частоты диагностических ошибок, в структуре которых до 83,2% составили ОРВИ. Проведенный анализ показал, что только у 32,9% пациентов имели место выраженные симптомы интоксикации. У 26% детей заболевание начиналось остро с лихорадки до 40°C, у 57% — до 39°C, а в 17% случаев температура тела была субфебрильной. У 11% больных МИ в острый период наблюдался диарейный, а в 7% — судорожный синдром. Благодаря тщательному анализу клинических особенностей МИ у детей определены различные варианты развития заболевания. Молниеносный вариант, который наблюдался нами в 3% случаев, отличался острым началом с подъема температуры тела до 40°C, появления озноба. Через 2–6 часов появлялась крупная геморрагическая сыпь со сливными элементами до 10 см в диаметре с некрозами. Через 8–16 часов отмечались носовые, кишечные кровотечения, кровоизлияния в склеру, сопровождающиеся падением температуры до 34–35 °C и АД до 70–60 мм. рт. ст. Во всех случаях заболевание заканчивалось летально. Острый (классический) вариант развития МИ имел место в 74% случаев. Заболевание начиналось остро с подъема температуры тела до 38°C,

нарастания симптомов интоксикации, появления рвоты, головной боли и менингеальных симптомов. Через 12–24 часа появлялась геморрагическая сыпь. Заболевание в 95% случаев имело благоприятные исходы, лишь у 5% больных закончилось летально. Острый («атипичный») вариант развития определялся в 12% наблюдений. Заболевание в 1-й день дебютировало симптомами ОРВИ: катаральные явления, насморк, кашель, боль в горле, умеренные симптомы интоксикации. Ко 2-му дню развивалась лихорадка до 39 °C, появлялись выраженные общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы. В 19% случаев наступал летальный исход. «Подострый» вариант развития МИ отмечался в наших наблюдениях у 11% детей. Заболевание МИ манифестировало появлением выраженных симптомов интоксикации, лихорадки до 39 °C. Ко 2-у дню присоединялись общемозговые и менингеальные симптомы, а необильная геморрагическая сыпь появлялась через 72 часа от начала заболевания. Во всех этих случаях МИ имела благоприятное течение. В ходе проведения данного исследования установлено, что в 77% наблюдений сыпь имела геморрагический характер, в 23% случаев преобладала аллергическая сыпь с единичными геморрагическими элементами. Первые элементы сыпи в 53% наблюдений появлялись на ногах, в 37% — на плечах, в 10% — на груди и животе, причем не отмечалось прямой корреляции между локализацией сыпи и тяжестью течения МИ. Появление сыпи на лице в 1/3 случаев не коррелировало с развитием гипертоксической формы менингококковой инфекции (ГТФМИ). В последние годы отмечается тенденция к нарастанию атипичных случаев заболевания с наличием выраженной геморрагической сыпи при средне-тяжелом состоянии и относительно удовлетворительном самочувствии. Опыт показывает, что мониторинг за антибиотикорезистентностью возбудителей должен быть непрерывным для повышения эффективности стартовой терапии и последующего лечения [3, 17]. Принимая во внимание, что в патогенезе СШ триггером развивающихся процессов является эндотоксин бактерий, вызывающий каскад образования биологически активных веществ, в конечном итоге приводящих к гиповолемии и гипоксии органов с последующей их дисфункцией, в клинике нейроинфекций НИИ ДИ отработана последовательность лечебных мероприятий при проведении интенсивной терапии уже с догоспитального этапа, включающих борьбу с гиповентиляцией и гипоксией (интубация трахеи, ИВЛ), инфузионную терапию, направленную на адекватную перфузию органов и тканей, применение гормонов, а при

госпитализации в стационар — дополнительное введение вазоактивных нейрометаболитов, целенаправленную антибиотикотерапию, при нормализации объема циркулирующей крови применение инотропов, что позволило снизить летальность при МИ почти в 5 раз. Летальность остается высокой и связана с поздней диагностикой и неадекватной терапией, как правило, на догоспитальном этапе, в связи с чем совершенствование неотложной помощи остается актуальной задачей. Наблюдаемая тенденция к учащению атипичных проявлений заболевания диктует необходимость более тщательного проведения дифференциального диагноза во всех случаях появления геморрагической сыпи, потенциально допуская ее менингококковую этиологию. Для своевременной диагностики МИ помимо повышения настороженности врачей необходимо усилить санитарно-просветительную работу среди родителей, которые, как правило, первыми сталкиваются с клиническими проявлениями заболевания.

Особую значимость имеет проблема генерализованных форм гемофильной инфекции у детей с проявлениями менингита и инфекционно-токсического шока, поскольку среднегодовое число больных с 1997 года превышает в 5–10 раз в предыдущие годы. Анализ клинических проявлений 94 больных гемофильными менингитами выявил различные типы течения: в 17% случаев имело место сверхострое течение, обусловленное молниеносным развитием отека головного мозга или синдрома Уотерхауза Фридериксена, в 22% — менингит развивался на фоне параменингеального очага инфекции (эпиглоттит, гайморит, остеомиелит, целлюлит), в 61% — изолированный менингит. Частота развития септического шока (60%) и отека мозга (80%) диктует необходимость разработки не только этиотропной, но и посиндромной патогенетической терапии, особенно при гипертонических формах инфекции, обуславливающих летальность до 10,3%. Бактериологическое исследование ЦСЖ и крови показало, что причиной развития генерализованных форм инфекции явилась гемофильная палочка типа В 1-го и 4-го биоваров, причем в период эпидемического подъема заболеваемости (1997 г) преобладали штаммы с множественной антибиотикорезистентностью: в 50% случаев имела место резистентность к хлорамфениколу, в 83,4% — к ампициллину и гентамицину, в 75% — к цефалоспорином 1–4 поколения при сохраненной чувствительности у всех выделенных в этот период культур к меронему и цефтриаксону и рифампицину. Резистентные к ампициллину Hib-штаммы в 80% случаев принадлежали к первому биовару, у трети

из которых (33,4%) выявлена способность вырабатывать б-лактамазу. С 1999 г отмечается тенденция к уменьшению удельного веса резистентных к антибиотикам культур Hib. Процент устойчивых штаммов к ампициллину, гентамицину и хлорамфениколу заметно снизился (25%, 43,7 и 18,7%, соответственно). В четыре раза сократилась и частота выявления б-лактамазоактивных изолятов Hib, резистентных к ампициллину. С 2006 г. выявляются культуры не продуцирующие б-лактамазу. Однородность антибактериальных спектров и уровней устойчивости, множественная антибиотикорезистентность, высокая частота б-лактамазоактивных штаммов, принадлежащих к одному биовару, указывает на возможную циркуляцию «эпидемических» клонов Hib в Санкт-Петербурге в период 1997–1998 гг. Все выделенные в последние годы штаммы чувствительны к цефалоспорином 3 поколения и карбапенемам, что определяет стартовую антибактериальную терапию. В настоящее время доказана безопасность и эффективность иммунизации против гемофильной инфекции. Профилактические прививки следует рекомендовать всем детям в возрасте от 3 месяцев до 5 лет (Приказ МЗ РФ от 30.12.1997 №2510/100 «О профилактике гемофильной инфекции»). Вакцинация проводится по желанию родителей и вакцина, разрешенная к применению на территории РФ, может вводиться одновременно с вакцинами календаря прививок или отдельно по индивидуальной схеме не ранее, чем через 1 мес. после плановых прививок.

В развитии пневмококковых менингитов доминируют серотипы пневмококка 1, 6, 9, 14, 19, вызывающие сверхострые и тяжелые формы БГМ как у детей раннего возраста (50%), так и у школьников (50%). У 94% пациентов заболевание осложняется отеком головного мозга, в половине случаев — судорожно-коматозным статусом. Летальность сохраняется высокой до 26%, а при коматозных формах достигает 64%, несмотря на совершенствование антибактериальной терапии, поскольку исход заболевания определяется своевременностью выявления внутричерепных осложнений с помощью методов нейромиджа и адекватностью лечения [3, 13]. В настоящее время установлено повышение частоты регистрации резистентных штаммов пневмококка к антибактериальным препаратам. Так, с 2005 г удельный вес пневмококков умеренно резистентных к пенициллину увеличился до 29,4%, против 16,7%, к цефуроксиму — до 5,9%, против 3,3%. Полученные результаты являются подтверждением тенденции глобального развития резистентности у пневмококков к пенициллину. Выявлен феномен снижения удельного

веса резистентных штаммов к эритромицину до 5,9%, против 13,3%, что, как выяснилось, было связано с ограниченным использованием данного антибиотика в педиатрической практике в этот период. Однако, несмотря на снижение частоты регистрации резистентных штаммов пневмококка к эритромицину, в ходе проведенного анализа антибиотикограмм было установлено, что резистентность пневмококков к бензилпенициллину в 9,6% случаев сочеталась с множественной антибиотикорезистентностью (к трем и более антибиотикам-макролидам) среди культур определенных сероваров — у 19 (F), 14 и 6 сероваров. Полученные результаты подтверждают феномен «перекрестной» (ассоциированной) резистентности у пневмококков ко всем макролидам, обусловленной, как известно, «эффлюксом», в основе которого заложены мутации в генах рибосомальных белков L4 и L22, сопровождаемые перекрестной резистентностью ко всем макролидам. Следовательно, обнаружение у штаммов пневмококка резистентности даже к одному из макролидных антибиотиков определяет новую стратегию этиотропной терапии и исключения макролидов как препаратов выбора в лечении БГМ пневмококковой природы. И тем не менее, в сложившейся ситуации штаммы серовара 1, обуславливающие, как правило, тяжелое течение пневмококкового менингита, нередко с неблагоприятными исходами, несмотря на возрастающую множественную резистентность среди других сероваров (19 (F), 14 и 6), сохраняют высокую чувствительность к хлорамфениколу, ванкомицину, амоксициллину и клиндамицину. Проведенные исследования определяют стратегию стартовой терапией при подозрении на пневмококковый менингит. Одним из перспективных путей лечения пневмококковых менингитов является использование иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВИГ) в комплексной терапии. При тяжёлых бактериальных инфекциях, когда из-за генерализованного воспаления эндо- и экзотоксины опосредованно вызывают усиленную активацию моноцитов, макрофагов, гранулоцитов и клеток эндотелия, следствием чего является усиленный синтез и системное высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и ФНО-α, приводящих к нарушению системного отёка, повышенной проницаемости сосудов, падению артериального давления, применение ВИГ способствует нейтрализации токсинов, антигенов и их элиминации, стимуляции фагоцитоза путём опсонизации, пролиферации и созревания иммунокомпетентных клеток, модуляции воспалительного ответа и предотвращению гемодинами-

ческих нарушений и дисфункции органов. Среди редких БГМ особое место занимают грибковые менингиты, являющиеся, как правило, вторичными, вызванные преимущественно грибами рода кандиды, реже аспергиллой и криптококком. Причем, по нашим данным при наблюдении за 68 больными, у детей до 3 мес. этиологически значимыми являются различные грибы, а с 4 мес. до 5 лет — *Candida albicans*, у больных с вентрикулоперитонеальным шунтом — *Candida albicans*, *Aspergillus spp*, что требует дифференцированного применения противогрибковых препаратов. У больных, перенесших гнойные менингиты, риск тяжелых неврологических осложнений составляет 26%. Перспективным в лечении затяжных гнойных менингитов является интравентрикулярное введение антифунгальных препаратов и антибиотиков через резервуар Ом-майя, что позволяет добиться санации ликвора, а также, учитывая, что затяжное, рецидивирующее течение, как правило, связано с появлением полирезистентных штаммов бактерий, неадекватной антибиотикотерапией, перспективным в этих случаях является проведение в комплексе лечения системной энзимотерапии, эффект которой определяется основными фармакологическими свойствами различных эндопептидаз, играющих роль биологических катализаторов [17].

Серьезную неврологическую проблему представляют энцефалиты, в этиологической структуре которых преобладают вирусные агенты, составившие 57,8%, как в виде моно-, так и в микстовых ассоциациях, в том числе с бактериальными возбудителями (6,2%). Вирусологический мониторинг этиологии энцефалитов, проводимый в лаборатории вирусологических и молекулярно-генетических методов диагностики (руководитель — д. б. н. Е. А. Мурина) показал преобладание до 73% герпес вирусов, таких как: ВПГ, ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ и вирус герпеса 6 типа, по сравнению с вирусом КЭ (18,9%) и энтеровирусами (Echo-6) — 3%. Бактериальная инфекция в 93,3% случаев была представлена боррелиозной инфекцией (*Borrelia burgdorferi*), в остальных — определялась стрептококковая инфекция. Особую проблему имеет герпетический энцефалит (ГЭ) у детей раннего возраста, который вызывается вирусами простого герпеса 1 и 2 типа. Следует отметить особенности развития заболевания в разные возрастные периоды. Так, в раннем неонатальном периоде (1–7 сутки жизни) заболевание дебютирует у 56% детей остро нарушением сознания до комы, а у 44% — очаговыми симптомами на фоне постепенного угнетения сознания без инфекционного синдрома [6]. В позднем неонатальном периоде (8–28 сутки) ГЭ протекает

по типу менингоэнцефалита с фебрильной лихорадкой и герпетическими высыпаниями в 83 % случаев, а в постнеонатальном периоде (с 29 суток жизни) проявляется судорожно-коматозным статусом у 74 % пациентов и выраженным инфекционным синдромом на фоне генерализованной герпетической инфекции в 42 % случаев. Благодаря лучевому мониторингу выявлена морфологическая динамика нейроструктурных изменений в головном мозге: в острый период определяются признаки диффузного (65 %) или локального (27 %) отека мозга, с 6 дня — деструктивные изменения (72 %), внутримозговые кровоизлияния (35 %) с формированием на 3–6 неделе кистозно-глиозных и атрофических изменений. Проведенные исследования позволили отработать наиболее оптимальные сроки и методы лучевых обследований: с первых суток заболевания рекомендовано проведение нейросонографии для выявления неспецифических признаков локального или диффузного отека мозга, а только с 6 суток — целесообразно проведение компьютерной томографии с определением локализации и распространенности деструктивных некротических изменений. С 3–6-й недели рекомендована повторная КТ или МРТ для уточнения локализации и объема резидуальных глиозно-атрофических изменений, выявления признаков дисмиелинизации. Многолетние собственные исследования позволили выявить, что эффективность применения зовиракса при ГЭ у детей определяется сроками его назначения. Наилучших исходов (выздоровление в 45 % случаев, отсутствие исходов в вегетативное состояние) удается добиться при назначении зовиракса в первые 3 суток заболевания в суточной дозе не менее 30–45 мг/кг, в то время как его применение с 4 по 8 день болезни существенно снижает эффективность терапии: вегетативное состояние развивается в 40 % случаев, а назначение препарата после 9-го дня болезни не эффективно из-за формирования в 52,6 % случаев вегетативного состояния, а в остальных — грубых очаговых проявлений. В последние годы помимо традиционного этио-патогенетического лечения нами дополнительно с острого периода применяется центральный холиномиметик глатилин, донатор холина и глицерофосфата в дозах 10 мг/кг/сутки в/в капельно 1 раз в сутки до 15 дней, затем в таблетках до 2 месяцев. Опыт ($n=76$) показывает, что применение в терапии глатилина приводит к достоверному сокращению длительности нарушения сознания, коркового, подкоркового и мозжечкового дефицита, снижению в два раза частоты формирования симптоматической эпилепсии, оптимизирует саногенез, сокращая частоту неврологического дефицита в исходе заболевания через 4 ме-

сяца до 18 % (в группе сравнения в 56,3 % случаев имели место резидуальные проявления, причем в 19 % — грубые).

При наблюдении в катамнезе в течение 3 лет за 427 детьми БГМ и вирусными энцефалитами и проведении анализа очаговой неврологической симптоматики после перенесенной нейроинфекции выявлены характерные возрастные особенности: у детей 1 года жизни чаще формируется полиморфная неврологическая симптоматика в виде тетрапарезов, декортикации, децеребрации, гидроцефалии, стойкого судорожного синдрома, грубой задержки психического развития, от 1 года до 3 лет — двигательные нарушения и задержка речевого развития, то в более старшем возрасте возрастает значение локальной симптоматики [4, 8, 13, 17]. У детей дошкольного возраста, когда идет формирование статичности и координации, среди неврологических нарушений преобладают атаксия, различные виды мононеврозов и неврозоподобных состояний, а у школьников — нарушения эмоционально-волевой сферы, гипоталамические расстройства, интеллектуальные нарушения. Исходы бактериальных и вирусных нейроинфекций зависят от быстроты и правильности постановки диагноза и назначения адекватной терапии. Учитывая стадийность и последовательность разворачивания поражающих и восстановительных процессов в головном мозге при острых нейроинфекциях, запаздывание морфологического восстановления функциональной активности нейронов по сравнению с клиническим выздоровлением больного, обязательным является после основного курса терапии проведение поздней реабилитации и нейростимуляции. Перспективным в этих случаях является применение нейротрофической терапии, в частности, препарата церебролизин, который в клинике нейроинфекций применяется уже более 30 лет. Подобно естественным ростовым факторам, биологически активные пептиды церебролизина индуцируют нейрональную дифференцировку, обеспечивают долговременное переживание и поддерживают регенерацию нейронов, а также защищают их от ишемических и токсических повреждений, отчасти благодаря тому, что церебролизин способен предотвращать образование свободных радикалов. Курсы целесообразно проводить 1 раз в 6 мес в течение 2 или 3 лет при наличии очаговых симптомов. Своевременное и обязательное применение нейротрофической терапии позволяет предотвратить развитие грубого неврологического дефицита и значительно улучшить качество жизни реконвалесцентов нейроинфекций.

Значимую проблему представляют серозные менингиты, которые занимают второе место в

структуре инфекционных заболеваний нервной системы у детей. За последние 10 лет через клинику нейроинфекции и отделение реанимации прошло 812 детей, больных серозными менингитами, 2/3 из которых были в возрасте от 5 до 15 лет [10, 14]. В 10,5 % случаев заболевание протекало в виде менингоэнцефалита с вовлечением в процесс ствола мозга и мозжечка, а в 3,1 % — в виде менингоэнцефаломиелита с поражением и спинного мозга. В результате проведенного анализа течения и исходов серозного менингита у 87 пациентов установлено, что в 80 % случаев заболевание было вызвано вирусами (энтеровирусами — 73,4 %, вирусом клещевого энцефалита — 20 %, вирусом ветряной оспы — 2,2 % опоясывающим герпесом — 4,4 %), а в 7 % — причинно-значимыми были бактериальные возбудители (боррелии — 75 %, иерсинии — 25 %). В этой связи важным является выбор этиотропной терапии с учетом этиологии серозных менингитов. В ходе проведенного исследования было выявлено несовершенство традиционной терапии, включающей дегидратационные и симптоматические препараты в сочетании с режимными моментами, поскольку к моменту выписки только 32,3 % детей были здоровы, а у остальных наблюдался астено-невротический (29 %) и гипертензионный (12,9 %) синдромы, дизэнцефальная дисфункция (16,1 %), в 9,7 % случаев определялась очаговая микросимптоматика. При осмотре через год обнаружено увеличение частоты гипертензионного синдрома (до 19,4 %), невротических состояний (до 35,5 %) и в 3,2 % случаев — развитие эписиндрома. Полученные данные явились основанием для уточнения патогенеза и совершенствования терапии. Благодаря проведенному исследованию Коневым К. И. (2004) определены дифференцированные показания для применения дегидратационных препаратов, сосудистых и нестероидных противовоспалительных средств в лечении серозных менингитов у детей. Учитывая наличие, по данным доплерографии, гемодинамических расстройств у больных серозными менингитами при повышении ликворного давления свыше 15 мм. рт. ст. и при ликворном давлении до 7 мм. рт. ст., а также их отсутствие при ликворном давлении в диапазоне от 7 до 15 мм. рт. ст. обосновано дифференцированное применение дегидратационных препаратов только при повышении ликворного давления свыше 15 мм. рт. ст. Принимая во внимание, что при серозных менингитах имеют место гемодинамические нарушения при ликворном давлении более 15 мм. рт. ст., а при плеоцитозе более 300 кл/мкл повышается экспрессия ФНО- α , что коррелирует с гемодинамическими нарушениями, обосновано

назначение сосудистых препаратов при повышении ликворного давления свыше 15 мм. рт. ст. и уровне плеоцитоза более 300 кл/мкл. Исходя из результатов исследования экспрессии ФНО- α в ЦСЖ в зависимости от плеоцитоза и мозгового перфузионного давления, указывающем на то, что наличие высокого уровня плеоцитоза (свыше 300 кл/мкл) коррелирует с повышением экспрессии ФНО- α в ЦСЖ ($214,7 \pm 97,9$ пг/мл), что, в свою очередь, ведет к снижению мозгового перфузионного давления (ниже 70 мм. рт. ст.), а итогом которого является гипоксия и ишемия головного мозга, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, активация синтеза биологически активных веществ, простагландинов. В связи с чем предложено назначение нестероидных противовоспалительных препаратов детям с серозными менингитами с плеоцитозом свыше 300 клеток в 1 мкл с первых дней заболевания и в течении 2 недель. Опыт показывает, что при применении ибупрофена имеет место более быстрое купирование интратекальных воспалительных процессов, что проявлялось достоверно меньшей продолжительностью менингеальных симптомов и быстрой санацией ЦСЖ. Обращает на себя внимание, что частота остаточных проявлений к моменту выписки снижается в 2 и более раз, вероятно, за счет более быстрого купирования воспалительного процесса.

В последние годы у детей (по данным НИИ ДИ) отмечается рост демиелинизирующих очаговых поражений ЦНС, протекающих с преимущественным вовлечением белого вещества. Наличие диссеминированной неврологической симптоматики, непредсказуемость течения, высокая частота инвалидизации и возможность перехода в рассеянный склероз определяют их актуальность [14, 15]. Среди наблюдаемых 96 детей с различными формами диссеминированных энцефаломиелитов (ДЭМ) выявлено преимущественное развитие заболевания в возрасте с 3 до 6 лет и с 12 до 16. При этом среди мальчиков ДЭМ встречался в два раза чаще. Характерным был этиологический полиморфизм заболевания. Этиологический фактор был установлен в 60 % случаев. Преобладала вирусная природа ДЭМ (до 75 %) над бактериальной (25 %). Среди вирусов наиболее часто встречались герпес-вирусы (до 33 %) (вирус простого герпеса 1–2 типа, 6 типа, цитомегаловирус, варицелла-зостер). Реже выявлялся вирус клещевого энцефалита (25 %), парвовирус В19, вирус гриппа А. Следует отметить высокую значимость боррелиозной инфекции в развитии ДЭМ, составляющей 25 %. Установлены различные клинические формы заболевания: в 75 % случаев в патологический процесс

вовлекалось вещество головного мозга и заболевание проявлялось в форме энцефалита; в 15 % — головной, спинной мозг и зрительные нервы — оптикоэнцефаломиелит. У 10 % пациентов наблюдалось изолированное поражение спинного мозга в виде миелита. Характер течения инфекционного процесса был преимущественно острым (50 %), реже подострым (30 %) и хроническим (20 %). При остром течении типичным было появление неврологических нарушений на фоне общеинфекционных симптомов, короткий период нарастания, не превышающий 7–10 суток, последующий быстрый регресс очаговой неврологической симптоматики и полное восстановление в пределах 3 месяцев. При подостром течении было характерным отсутствие в большинстве случаев общеинфекционных симптомов в начале заболевания, длительный период нарастания очаговой неврологической симптоматики, выздоровление с формированием остаточного неврологического дефицита, тогда как, при хроническом — отмечалось очень медленное (до 9–12 мес.) развитие симптомов ДЭМ, отсутствие общеинфекционных и общемозговых явлений, прогрессивность заболевания с формированием грубого полисиндромного неврологического дефицита. В результате проведенных исследований определена взаимосвязь между характером течения и особенностями МРТ картины [18]. Так, при остром течении очаги имели небольшой размер (до 1 см), локализовались обособленно, отличались однородным, умеренным по интенсивности МР сигналом и правильными округло-овоидными формами, с полным исчезновением на протяжении 3 месяцев. При подостром — очаги имели большой размер (до 6 см), нередко сливались между собой, характеризовались неоднородным МР сигналом и неправильными «глыбообразными» формами, с сохранением очаговых изменений на протяжении более 2 лет. При хроническом течении выявлялись диффузные зоны патологически измененного сигнала как от белого вещества головного мозга, так и от подкорковых ядер с отсутствием положительной динамики. Благодаря иммунологическому мониторингу определена разнонаправленная значимость Т-хелпер 1-го и 2-го типа ответа и цитокиновая заинтересованность в иммуногенезе при вирусной и бактериальной природе заболевания в разные периоды болезни, а в патогенезе хронического течения установлен приоритет аутоиммунных механизмов, что позволяет предположить взаимосвязь ДЭМ и рассеянного склероза. Однако исследования по разработке дифференцированных критериев ДЭМ и рассеянного склероза, определяющих социальную адаптацию ребенка в обществе,

нуждаются в продолжении. На сегодня проводимые исследования позволяют утверждать, что поражение сосудов является одним из основных звеньев патогенеза ДЭМ вирусной и бактериальной этиологии, возникающего как изолированно, так и в сочетании с воспалительными изменениями вещества и оболочек мозга. Из 29 детей в возрасте от 2 до 17 лет, у 21 пациента имел место ДЭМ или энцефалит, протекающий с поражением сосудов мозга, и 8 детей с изолированными церебральными васкулитами. У 57 % детей была установлена боррелиозная, у 37 % — герпетическая (вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ, герпес 1–2 типа) этиология заболевания. Вовлечение сосудистого звена при ДЭМ выявлялось при проведении МРТ головного мозга после внутривенного контрастирования препаратом омнискан. Накопление контраста в зоне измененного МР-сигнала свидетельствовало о нарушении гематоэнцефалического барьера и о поражении сосудов мозга. В случаях изолированного церебрального васкулита проведение МРТ в сосудистом режиме подтверждало наличие окклюзии одного или нескольких церебральных сосудов с развитием нарушений мозговой кровообращения по ишемическому типу. Наиболее часто поражались среднемозговая артерия доминантного полушария. У 1 ребенка в патологический процесс были вовлечены обе среднемозговые артерии головного мозга. В клинической картине ДЭМ преобладали пирамидные и чувствительные нарушения и нарастание симптоматики наблюдалось в течение нескольких суток $4,3 \pm 2,1$ дней. У 48 % выявлялись воспалительные изменения в ЦСЖ в виде увеличения цитоза ($58 \pm 24 - 10^6/\text{л}$) и/или нарастания белка до $0,83$ г/л. При изолированных церебральных васкулитах также развивались парезы, в ряде случаев до пlegии, и отмечалось появление дизартрии на фоне отсутствия изменений в ЦСЖ. Нарастание неврологических симптомов не превышало одних суток. Значимость сосудистого генеза при ДЭМ явилось основанием для включения в комплекс терапии препаратов, обладающих эндотелийпротективным действием (сулодексид, пентоксифиллин), что способствовало достоверно более быстрому и полному восстановлению неврологического дефицита.

Особое место в настоящее время занимают инфекционные заболевания периферической нервной системы. Среди мононевропатий у детей наблюдаются преимущественно невропатии лицевого нерва (НЛН), частота которых достигла за последние 3 года до 19,6 %. Благодаря наблюдению за 143 пациентом в возрасте от 1 г до 17 лет, установлено, что преобладал высокий уровень поражения

лицевого нерва (в пирамидке височной кости) (62 %) по сравнению с экстракраниальным (38 %) и заболевание отличается этиологическим полиморфизмом: в 29,3 % случаев причиной НЛН являются энтеровирусы, среди которых, по данным д. б. н. Муриной Е. А. (2007) наиболее значимыми являются вирусы Эххо 6, 11, 30 и энтеро — 68, 71 [13, 18]. Боррелиозные НЛН встречались в 7,3 %, гриппозные — в 9,8 %, герпетические — в 12,2 %, паротитные — в 2,4 % случаев. В 39 % заболеваний этиологию подтвердить не удалось. Определены клинические особенности невропатий в зависимости от этиологии. Так, НЛН, вызванные энтеровирусами, чаще энтеро-69 отличались выраженностью локальных болей, односторонностью поражения и частотой рецидивирующего течения (в 1/3 случаев), тогда как боррелиозные — асимметричностью симптоматики с нередким вовлечением в процесс глазодвигательного и тройничного нервов, торпидностью обратной динамики симптомов. Герпетические НЛН отличала связь с герпетической инфекцией и преобладание смешанных форм со склонностью к тяжелому течению, по сравнению с паротитными, для которых характерным было отсутствие сенсорных нарушений при наличии моторных и вегетативных. Течение заболевания в 70 % случаев было острым, в 24,4 % — затяжным, а у 5,6 % детей — рецидивирующим. Учитывая, что причиной развития НЛН у детей являются, как правило, вирусы, обоснованным является применение противовирусных препаратов, таких как ацикловир, амиксин, анаферон до 2 недель в комплексе терапии, включающей антигипоксанты (гипоксен), ноотропные (пантогам) препараты и нейровитамины (нейромультивит).

Введение агрессивного эпиднадзора за острыми вялыми параличами (**ОВП**) с целью своевременной диагностики полиомиелита способствовало развитию нового направления научных исследований, посвященных изучению клиники, патогенеза и диагностики инфекционных заболеваний спинного мозга (**ИЗСМ**) у детей. Анализ 470 случаев «острых вялых парезов?» позволил у 88 пациентов выявить ИЗСМ, в структуре которых наряду с инфекционными миелопатиями (73 %), острым миелитом (6,8 %), энцефаломиелополинейропатией (14,8 %) имел место острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной (5,4 %) [9, 12, 18]. Установлено, что острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной, развивается у детей исходно дефектных по системе интерфероно- и антителогенеза и является следствием сочетанного воздействия на спинной мозг как вакцинных полиовирусов, так и активированных

персистирующих энтеровирусов. Доказано, что острые инфекционные миелопатии (ранее называемые полиомиелитоподобные заболевания), развивающиеся после полиомиелитной вакцинации, также были обусловлены не только первично острым инфицированием энтеровирусами (33,4 %), но и активацией персистирующей энтеровирусной инфекцией, что, как правило, имеет место с 5-го дня поствакцинального периода. Определено, что при наличии у ребенка пороков развития пояснично-крестцовой области, ректального свища, парапроктита, длительно болеющих иммунизация оральной живой полиовакциной является опасной ввиду высокого риска развития поствакцинальных осложнений, особенно у детей, имеющих дефект местного (в кишечнике) и системного интерферогенеза. Таких необходимо вакцинировать против полиомиелита инаktivированной вакциной, либо при отсутствии инаktivированной вакцины необходимо у таких детей исследование состояния интерферогенеза и фекалий на энтеровирусы и при выявлении отклонений — вакцинировать живой оральной полиовакциной только после предвакцинальной подготовки, предполагающей применение ноотропов, нейровитаминов в сочетании с индуктором интерферона анафероном по 1 таблетке 3 раза в день до 4 недель (детям раннего возраста). Опыт показывает, что предлагаемые меры не только снижают риск развития поствакцинальных осложнений, но и оптимизируют течение поствакцинального процесса у реципиентов вакцины [12].

Эпидемическую и социальную значимость имеют клещевые нейроинфекции, что связано с распространением эндемичных очагов по всей территории России, особенно в Северо-Западном регионе [5]. Имеются данные о высокой инфицированности клещей-переносчиков — от 20 до 60 % [4, 5, 7, 14]. Установлено, что клещи являются переносчиками не только клещевого риккетсиоза, вируса клещевого энцефалита, боррелиоза, но и эрлихиоза и бабезиоза. Нарастает микст-зараженность клещей до 15 %, причем преобладают триинфекции. Среди заболевших дети составляют 10–15 %. При анализе клиники, течения и исходов клещевых нейроинфекций у 174 детей в возрасте от 3 месяцев до 14 лет в остром периоде и при диспансерном наблюдении в течение 2–3 лет установлено, что среди острых клещевых нейроинфекций у детей ведущее значение имеет иксодовый клещевой боррелиоз (**ИКБ**) (67,3 %) по сравнению с клещевым энцефалитом (**КЭ**) (20,1 %) и микст-инфекцией (12,6 %). В 64 % случаев ИКБ имела место эритемная форма, в остальных (36 %) — безэритемная. Характерным является зависимость клинических проявлений от

возраста с преобладанием симптомов интоксикации, лихорадки, полиаденита, гепатомегалии, относительно редкой хронизацией процесса (15%) в возрасте 3 мес — 6 лет по сравнению с детьми школьного возраста, у которых при более легком течении заболевания в раннюю стадию в последующем в 43% случаев развиваются хронические формы [1, 14]. Характер течения ИКБ определялся клинической формой. Так, при эритемной форме в 77% случаев заболевание имело гладкое течение с выздоровлением через 6–19 дней, а в 23% — хроническое, тогда как при безэритемной — 58% и 42% соответственно. Анализ случаев хронических форм иксодового клещевого боррелиоза, прошедших через клинику нейроинфекций НИИДИ за последние 3 года, позволил выявить существенное преобладание нейроформ (до 54,1%) по сравнению с поражением кожи (12,5%), сердца и суставов (10,4%), печени (2%). В структуре хронического нейроборрелиоза преобладали энцефалопатии (37,1%), полирадикулонейропатии (34,2%), эпилептический синдром (8,6%), демиелинизирующие лейкоэнцефалиты (5,7%), лейкомиелиты (5,7%), характеризовавшихся медленным подострым поражением нервной системы, которое манифестировало через месяцы и годы после начала заболевания, часто после длительного латентного периода, что при поздней диагностике и неадекватности лечения в 100% случаев приводило к инвалидизации пациентов. Частота хронических форм иксодового клещевого боррелиоза, тяжесть клинических проявлений явились основанием для уточнения патогенетических механизмов, обуславливающих неблагоприятное течение, с целью усовершенствования терапии. Благодаря серологическим исследованиям как в острый период, так и через месяц, 3 месяца получены данные, подтверждающие раннюю диссеминацию боррелий после укуса клеща и длительное его пребывание в организме, что заставляет сомневаться в наличии локальной стадии инфекционного процесса и подтверждает персистенцию боррелий. Проведенные исследования позволили обосновать раннее парентеральное применение цефалоспоринов III поколения (в частности, цефобид) в течение 10 дней с последующим назначением в течение 3–6 мес пролонгированных пенициллинов с целью закрепления основного эффекта и полной санации организма от боррелиозной инфекции с учетом клинических проявлений острого периода и вовлечения в патологический процесс внутренних органов. При наблюдении в катамнезе в течение 2,5 лет ни у одного больного, получавшего цефобид с последующим введением бензатин бензилпенициллина, не было выявлено симптомов хрониза-

ции инфекционного процесса. Однако уточнение причин хронизации и совершенствование лечения продолжается.

Особую тревогу вызывают очаговые формы КЭ ввиду тяжести и частоты формирования хронического течения (до 25%). По данным НИИДИ за период 1999–2008 гг. у детей в структуре нейроинфекций ($n=4687$) до 18% составляют клещевые инфекции ($n=844$), среди которых на долю клещевого энцефалита приходится 27%, иксодового клещевого боррелиоза — 58%, смешанных форм — 15%. У больных клещевым энцефалитом преобладает лихорадочная форма — 58%, по сравнению с менингеальной (22%) и очаговой (20%) формами [11, 14]. В исходе заболевания полное выздоровление отмечается только в 47% случаев, у 45% пациентов имеет место резидуальный дефицит, в у 8% — хронизация инфекционного процесса. Анализ клиники и течения очаговых форм КЭ у 20 детей в возрасте от 6 до 14 лет, наблюдаемых за последние 3 года, показал, что заражение происходило преимущественно трансмиссивным путем (74,7%), реже — алиментарным (15,8%). В 10,5% случаев путь инфицирования не был установлен. Инкубационный период колебался от 4 суток до 30 дней (в среднем $13,8 \pm 1,1$ дней). Очаговые формы КЭ в остром периоде протекали с развитием менингоэнцефалитической формы в 70% случаев и полиоэнцефаломиелитической — у 30% детей характеризовались в основном развитием спастических гемипарезов и мозжечковых нарушений, реже — гиперкинезов, преимущественно миоклонического характера и акинетико-ригидного синдрома. Исходом в 11 случаях (78,6%) были легкие остаточные явления в виде рефлекторных расстройств, нейроэндокринных нарушений и церебрастенического синдрома. В 3 случаях (21,4%) наблюдалось прогрессивное течение с развитием эпилепсии Кожевникова, характеризующейся миоклоническим гиперкинезом и полиморфными припадками в сочетании с интеллектуальными расстройствами и прогрессирующим полиоэнцефаломиелитом в виде вялых и спастических параличей. В ходе проведенного исследования определена значимость лучевых методов в диагностике тяжести интракраниальных нарушений. При МРТ головного и спинного мозга в случаях очаговых форм КЭ выявлялись от 1 до 5 очагов гиперинтенсивных в T2 и T*ВИ и гипоинтенсивных в T1, размерами от 0,3 до 1,5 см, локализующихся в большинстве случаев в области таламусов, реже в базальных ганглиях с распространением на внутреннюю капсулу, а также субкортикально. На МР-томограммах головного и спинного мозга при хроническом течении определялась выраженная атрофия преимущественно лобных и височных долей головного мозга, мозжечка, продолговато-

го мозга, в меньшей степени — шейного и поясничного утолщения, а также признаки склеротических изменений с развитием частичной облитерации передних рогов боковых желудочков. Проведенные исследования являются значимыми для определения прогноза заболевания. Исследования, проводимые в НИИ ДИ сегодня подтверждают низкую эффективность экстренной серопротекции после укуса клеща. По данным клиники нейроинфекций НИИДИ за период 1995–2008 гг. 15–24% детей, получивших противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью, заболели клещевым энцефалитом. Применение противоклещевого иммуноглобулина в качестве профилактического средства имеет ряд отрицательных сторон: во-первых, инвазивный (внутримышечный) метод введения; во-вторых — ограниченные сроки применения: после присасывания клеща для отечественного препарата сроки не превышают 72 часов, а для австрийского — 96 часов; в-третьих, введение противопоказано пациентам с предшествующими аллергическими реакциями на введение белковых препаратов крови; в-четвертых, после его введения возможно развитие аллергических реакций; в-пятых, существует вероятность заражения прионовыми болезнями и вирусом гепатита С (серонегативные доноры); в-шестых, введение чужеродных антител может угнетать или пролонгировать синтез собственных антител; в-седьмых, противоклещевой иммуноглобулин в связи с высокой молекулярной массой плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и совсем не проникает внутрь клетки; в-восьмых, в мышцах при внутримышечном введении до 70% противоклещевого иммуноглобулина разрушается, в связи с чем в кровоток поступает недостаточное для эффективной нейтрализации антигена количество специфических антител. В настоящее время общепризнано, что препарат имеет высокую себестоимость и недостаточную эффективность. С 2003 года в НИИДИ отработана тактика экстренной химиопрофилактики КЭ путем применения противовирусного препарата анаферон [11]. Выбор препарата был обусловлен как особенностями патогенеза клещевого энцефалита (возможность длительной персистенции возбудителя в клетках, незавершенный фагоцитоз, цитопатическое действие вируса через апоптоз, угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов, интерфероновый дефицит, особенно альфа и гамма, позднее антителообразование, возможность развития аутоиммунных процессов), так и фармакологической активностью анаферона (обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, является смешанным индуктором Th1 и Th2 типа иммунного ответа с преобладанием индукции Th1, активирует функцию Т-эффекторов и индуциру-

ет образование эндогенных α -, β -, но, преимущественно, γ -интерферона, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов; повышает продукцию антиген — специфических антител, снижает концентрацию вируса в пораженных тканях). Анаферон детский — противовирусный препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону в сверхмалых дозах (в гомеопатических разведениях). Препарат, рекомендован для профилактики и лечения ОРВИ, рецидивирующего крупа. Преимуществом анаферона является то, что препарат не вызывает привыкания, не отмечено побочных эффектов, разрешен к использованию у детей с 6 мес и эффекты сверхмалых доз антител препарата идентичны эффектам этих антител в терапевтических дозах. Анаферон рекомендуется принимать внутрь вне зависимости от приема пищи сразу после укуса клеща, не дожидаясь результатов обследования клеща, в дозе: детям до 11 лет по 1 табл. 3 раза в день, а детям старше 12 лет — по 2 табл. 3 раза в день в течение всего инкубационного периода — 21 день. В ходе исследования установлено эффективное противовирусное действие анаферона в отношении вируса клещевого энцефалита. Анализ клинико-лабораторного мониторинга больных КЭ последних лет показал, что клиническое течение клещевого энцефалита не зависело ни от сроков начала введения иммуноглобулина с лечебной целью, ни от курсовой дозы препарата. При введении иммуноглобулина как в 1-е, 2-е, так и на 3 сутки заболевания в дозах как до 3,0 мл, так и до 22,0 мл, в зависимости от клинических форм, не выявлено разницы в длительности лихорадки, интоксикации, менингеальных проявлений, нормализации крови и санации ликвора, а также в продолжительности пребывания больных в стационаре. Также не установлено достоверной разницы в исходах заболевания при применении противоклещевого иммуноглобулина в различных дозах. У пациентов с клещевым энцефалитом как полное выздоровление, так и наличие неврологического дефицита имело место с одинаковой частотой при различных схемах иммунотерапии, а хронизация процесса развивалась у больных, не получавших серотерапию, или получавших низкие дозы иммуноглобулина. В последние годы для лечения клещевого энцефалита у детей нами отработана и применяется терапевтическая тактика, предусматривающая на первом этапе парентеральное применение противовирусных препаратов (рибавирин, рибонуклеаза, анаферон) в сочетании с $\alpha 2$ -интерфероном (интераль), в дозах, зависящих от клинической формы заболевания, в совокупности с патогенетической терапией, предполагающей применение ИВЛ, противоотечных (маннитол, дексазон, диакарб), сосудистых (сулодексид, гипоксен, трен-

тал, цитофлавин, инстенон), ноотропных (глиатилин) препаратов [14]. На втором этапе в период поздней реконвалесценции при нейроформах клещевого энцефалита (менингеальной и очаговой) назначается курс нейропептидов (церебролизин) в сочетании с нейровитаминами (нейромультивит, мильгамма). Анализ эффективности отработанной схемы противовирусной терапии показал, что при назначении противовирусных препаратов в сочетании с интерфероном имеет место снижение общеинфекционных проявлений с 3,6 дней до 2,8 при лихорадочной форме, более быстрый регресс оболочечных симптомов с 8,5 дней до 6,2 дней и санация ликвора с 23,4 до 19,5 дней при менингеальной форме, и более быстрое восстановление сознания с 10,3 дней до 7,9 дней при очаговых формах. Во всех случаях имело место достоверное снижение времени пребывания больных в стационаре, а также во всех случаях предупреждение хронизации инфекционного процесса, ранее достигающее 25% при очаговых формах на фоне традиционного применения противоклещевого иммуноглобулина.

Таким образом, причинно-следственная связь между инфекционным фактором и заболеванием нервной системы у детей является ключевой в формировании особенностей течения и исходов заболевания. Этиологический и клинический полиморфизм инфекционных заболеваний нервной системы определяет проблемные вопросы их диагностики и лечения, основными путями решения которых являются непрерывный клиничко-лабораторный и эпидемиологический мониторинг с анализом характеристик возбудителя и современных особенностей течения инфекционного процесса, определение приоритетного звена патогенеза и адресное совершенствование терапевтической тактики с использованием новых медикаментозных средств, что способствует улучшению исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Ю. П. Клиничко-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 21 с.
2. Вильниц А. А. Значение повреждающего воздействия дифтерийного токсина на периферическую нервную систему в эксперименте и клинике / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 1998. — 22 с.
3. Злотникова Т. В. Алгоритмы клиничко-нейросонографической диагностики и лечение бактериальных гнойных менингитов у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 2001. — 20 с.
4. Карасев В. В. Клиничко-патогенетическое значение белково-пептидных компонентов цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 2002. — 18 с.
5. Лобзин Ю. В. Лайм-боррелиоз (Иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, С. С. Козлов. — СПб.: Фолиант, 2000. — 155 с.
6. Горелик Е. Ю. Клиничко-неврологические и нейроструктурные параллели в процессе саногенеза герпетического энцефалита у детей раннего возраста / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 2001. — 20 с.
7. Иванова Г. П. Разработка клиничко-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 1998. — 22 с.
8. Иванова М. В. Применение способа ликвортерапии в комплексе восстановительного лечения детей с резидуальными энцефалопатиями / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 1996. — 19 с.
9. Команцев В. Н. Методологические аспекты клиничко-электронейромиографической диагностики инфекционных заболеваний периферической нервной системы и спинного мозга у детей / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук — СПб, 2003. — 41 с.
10. Конеев К. И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 2004, 24 с.
11. Моргацкий Н. В. Возрастная клиничко-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 2006. — 24 с.
12. Пульман Н. Ф. Клиничко-патогенетическая характеристика инфекционных заболеваний спинного мозга у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — СПб, 2003. — 26 с.
13. Скрипченко Н. В. Современные клиничко-патогенетические аспекты инфекционных заболеваний периферической нервной системы у детей и принципы терапии / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук — СПб, 1997. — 46 с.
14. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П. Клещевые инфекции у детей. — М.: Медицина, 2008. — 422 с.
15. Скрипченко Н. В., Команцев В. Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. — М.: Медицина, 2006. — 567 с.
16. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные гнойные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 376 с.
17. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей — М.: Медицина, 2004. — 346 с.
18. Старшинов Я. Ю. Клиничко-лучевые и иммунологические особенности клещевого энцефалита у детей / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — 2003. — 25 с.

CHILDREN AND INFECTIONS OF THE NERVOUS SYSTEM

U. V. Lobzin, N. V. Skripchenko

◆ **Resume:** This article describes the results of analysis of 6000 infectious diseases of the nervous system in children who were treated in the department of neuro SRI childhood infections over a decade. Submitted etiological and nosologi-

cal polymorphism topical bacterial purulent meningitis, serous meningitis, viral encephalitis and disseminated encephalomyelitis, neuropathy of the facial nerve, acute flaccid paresis and tick-borne infections in children. Identify problem issues of diagnosis and therapy of various nosological forms Neuroinfections and identifies ways to address them.

◆ **Key words:** children; neuroinfections; meningitis; encephalitis; neuropathy.

◆ Информация об авторах

Лобзин Юрий Владимирович — з. д. н. РФ, академик РАМН, д. м. н. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Скрипченко Наталья Викторовна — д. м. н., профессор. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. E-mail: niidi@niidi.ru

Lobzin Yuriy Vladimirovich — academician of the RAMS. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

Skripchenko Natal'ya Viktorovna — professor. Scientific research institute of children's infections. 197022, St.-Petersburg, Professora Popova st., 9. E-mail: niidi@niidi.ru.

© А. С. Любимов

Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия,
кафедра инфекционных болезней
взрослых

Резюме. Научное исследование посвящено изучению эффективности комбинированного применения рибавирина и роферона А в лечении хронического гепатита С. Результаты показали, что противовирусная терапия дала возможность добиться полной стойкой элиминации возбудителя у 36,8 % больных, у 94,7 % пациентов привела к полной нормализации клинико-лабораторных данных.

Ключевые слова: хронический гепатит С; рибавирин; роферон.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОФЕРОНА И РИБАВИРИНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С в Российской Федерации, к сожалению, в последние годы остается высокой (35–36 случаев на 100 000 населения) [2]. По-видимому, этому способствуют различные факторы: распространенность наркомании, широкое использование пирсинга, татуировки, инвазивных вмешательств в косметических салонах, недостаточно разработанная стерилизация эндоскопических аппаратов, отсутствие одноразовых хирургических инструментов и т. д. К сожалению, острые формы гепатита С протекают скрыто и выявляются очень редко (менее, чем в 15–20% случаев), а вакцина против этого заболевания пока не разработана. По современным представлениям в основе развития хронического вирусного гепатита лежит пролонгированная персистенция вируса в гепатоцитах, возникающая в результате функционального дефекта факторов клеточного и гуморального иммунитета (дисбаланса в Т-клеточном звене, депрессии функционального состояния мононуклеарных фагоцитов, нарушений выработки эндогенных иммуномодуляторов, блокады специфических эффекторных реакций и нарушений интерферогенеза) [1]. На основе этих данных был предложен новый подход к терапии хронических вирусных гепатитов с использованием препаратов генно-инженерного интерферона. Внедрение в терапию гепатита С препаратов интерферона, которые препятствуют инфицированию новых клеток, предотвращают адгезию и проникновение вируса внутрь клетки, индуцируют синтез ряда специфических ферментов, нарушающих синтез вирусной РНК и белков вируса позволило добиться определенных успехов в терапии хронического гепатита С. Дополнение к терапии рибавирина, который превращаясь в клетках в рибамидил монофосфат конкурентно ингибирует дегидрогеназу инозинмонофосфата и тормозит синтез РНК вируса, позволило довести эффективность лечения до 30–33 %, а использование пегилированных интерферонов дало возможность довести этот показатель до 39–40 %. Однако терапия пегилированными интерферонами не всегда бывает доступной для пациентов вследствие достаточно высокой стоимости этих препаратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности комбинированного применения рибавирина и роферона А в терапии хронического гепатита С.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено лечение 19 больных хроническим гепатитом С в фазе репликации возбудителя (мужчин — 10, женщин — 9) в возрасте 20–47 лет рофероном А в сочетании с рибавирином. Диагноз у всех пациентов был подтвержден обнаружением HCV Ab, RNA HCV, HCV Core, HCV NS3, NS4, NS5 в сыворотке крови. Генотип 1b был выявлен у 7 больных, 1a — у 1, 2 — у 2, 3a — у 7, 1b + 3a — у 2, больных. Вирусная нагрузка перед началом терапии составляла в среднем $6,4 \times 10^6 \pm 2,5 \times 10^6$ МЕ/мл. Длительность заболевания точно определить было сложно, но по приблизительным расчетам она составляла от 2 до 6 лет. У всех пациентов были выявлены сосудистые звездочки на коже, у 7 — пальмарная эритема, у 4 — периферические отеки. Печень была увеличена у 14

УДК: 616.36-002.2-053.2

больных от 1 см до 2 см, у 6 — от 2,5 до 4 см, у 1 — до 5 см. У 5 больных она была плотной, у остальных — эластической консистенции.

Роферон А применяли в дозе 3 млн ЕД п/к через день, рибавирин в дозе 1,0–1,2 г (в зависимости от массы тела) в сутки в два приема. Длительность курса составила от 5 до 8 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под влиянием проводимой терапии у 18 больных нормализовались размеры печени, у 1 больного они уменьшились до 1,5 см. Активность АлАТ перед началом лечения составляла $109,2 \pm 14,3$ Е/л, после окончания лечения — $29,1 \pm 2,6$ Е/л ($p < 0,001$), билирубин — $18,0 \pm 1,7$ мкмоль/л и $12,9 \pm 1,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$), тимоловая проба — $4,7 \pm 0,4$ ед и $2,08 \pm 0,3$ ед ($p < 0,001$), альбумины — $59,5 \pm 1,0\%$ и $61,5 \pm 0,9\%$, гаммаглобулины — $22,3 \pm 1,3\%$ и $18,1 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) соответственно. Снижение вирусной нагрузки произошло уже через 1 месяц после начала терапии у 16 больных. Причем у 8 больных PCR RNA HCV в этот срок стала отрицательной. У 2 больных через 1 месяц после начала лечения вирусная нагрузка снизилась по сравнению с исходной до 2 log. Через 3 месяца снижение вирусной нагрузки более 2 log от исходной произошло у 18 больных. Признаки репликации HCV исчезли полностью к концу лечения у 10 больных (женщин — 8, мужчин — 2), возраст которых составлял от 22 до 42 лет (в среднем $29,0 \pm 2,0$). У 2 из этих больных обнаруживался генотип 1b, у остальных 8 больных — другие генотипы.

Однако отдаленные наблюдения в сроки от 6 месяцев до 2 лет показали, что RNA HCV стала вновь обнаруживаться с помощью полимеразной цепной реакции у 3 из этих 10 пациентов. У 8 пациентов вирусная нагрузка к концу лечения уменьшилась и составила в среднем $5,9 \times 10^4$. Только у 1 пациента, инфицированного генотипом 1b HCV около 6 лет назад при оперативном вмешательстве, в течение всего курса терапии не удалось добиться хотя бы относительно устойчивого уменьшения концентрации RNA HCV в сыворотке крови. В начале лечения и в конце лечения она составляла 10^6 МЕ/мл. Среди больных, у которых заболевание было вызвано генотипом 1b, полное стойкое подавление репликации HCV сразу после лечения произошло

у 16,7% пациентов, а клинико-лабораторная ремиссия наступила у 94,7%. У больных с другими генотипами эти показатели были выше — 38,5% и 100% соответственно. В группе больных с вирусной нагрузкой, превышавшей 10^6 МЕ/мл полное подавление репликации HCV выявлено у 28,6% пациентов, а клинико-лабораторная ремиссия сразу после лечения — у 85,7%.

Полученные данные показали, что наиболее эффективные результаты лечения были получены у больных женского пола относительно молодого возраста с отсутствием генотипа 1b и перегрузки организма железом, вирусной нагрузкой не превышающей $1,5 \times 10^6$ МЕ/мл и не имеющих признаков цирроза печени, что согласуется с данными других авторов [1].

ВЫВОДЫ

Таким образом, с помощью комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С рофероном А и рибавирином клинико-биохимическая ремиссия была достигнута у 94,7% больных с разными генотипами, сформированных методом сплошного отбора, а полное и достаточно стойкое подавление репликации HCV — только у 36,8% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романова Е. Б. Использование метода альтернативного анализа Вальда для прогноза прогрессирования заболевания у больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 55–57.
2. Шахгильдян И. В. и соавт. Хронические гепатиты в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 6. — С. 12–15.

USE OF ROFERON AND RIBAVIRIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

A.S. Lubimov

◆ **Resume:** We have studied the effectiveness of the combination ribavirin and roferon A treatment of chronic hepatitis C. The results have shown that the antiviral therapy made it possible to completely and steadily eliminate the causative agent of 36,8 percent of the patient and to normalize the clinico-laboratory data of 94,7 percent of the patients..

◆ **Key words:** chronic hepatitis C; ribavirin; roferon A.

◆ Информация об авторах

Лубимов Александр Сергеевич — к. м. н., доцент. Кафедра инфекционных болезней взрослых. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Lubimov Alexandr Sergeevich — MD, PhD, senior lecturer. Department of infectious diseases at adults. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

© Х. Д. Перадзе, А. А. Сухорук

ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕС-ВИРУСОВ

Кафедра инфекционных болезней
взрослых, Санкт-Петербургская
государственная педиатрическая
медицинская академия

Резюме. Герпес-вирусные инфекции широко распространены и имеют тенденцию к неуклонному росту. Возможность формирования затяжных и хронических форм болезни требуют расширенных методов диагностики.

Ключевые слова: острая и хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция; цитомегаловирусная инфекция; методы диагностики.

В последние годы в инфектологии значительно растет роль герпес-вирусов. Известно 8 типов, являющихся патогенными человека: вирусы простого герпеса 1 и 2 (**ВПГ-1** и **ВПГ-2**), ветряная оспа и вирус опоясывающего лишая, Эпштейна-Барр вирус (**ЭБВ**), цитомегаловирус (**ЦМВ**), а также лимфотропные вирусы герпеса типа 6 и 7, ассоциированный вирус герпеса типа 8 [1, 2].

Их актуальность определяется с одной стороны длительным латентным течением болезни, разнообразием ее форм, хронизацией процесса, с другой стороны высокой частотой мононуклеозоподобного синдрома в клинике инфекционных болезней [3]. Проблемой также является высокая инфицированность здорового населения, преимущественно молодого, трудоспособного возраста. В мире ежегодно заражаются от 16 до 800, а в России от 40 до 80 человек на 100 тыс. населения. В последние годы в Санкт-Петербурге отмечается устойчивый рост числа заболеваний, обусловленных ЭБВ (рис. 1) и ЦМВ (рис. 2).

Вызываемые ВПГ, ЦМВ и ЭБВ заболевания рассматриваются как СПИД-индикаторные (маркерные) в связи с их частым обнаружением при данной патологии. В 1988 году они включены в расширенное определение случаев, подлежащих эпидемиологическому надзору по поводу СПИДа [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-лабораторные особенности герпес-вирусов на современном этапе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего под нашим наблюдением находилось 180 пациентов в возрасте от 15 до 60 лет. Из них: 170 больных инфекционным мононуклеозом, 10 пациентов с цитомегаловирусной инфекцией. Все больные находились на лечении в КИБ им. С. П. Боткина в период с 1998 по 2010 год.

Среди 170 больных инфекционным мононуклеозом на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных было диагностировано 130 больных острой и 40 больных хронической формой Эпштейна-Барр вирусной инфекции (**ЭБВИ**).

Результаты и их обсуждение. У большинства больных острая форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции (**ОЭБВИ**) характеризовалась внезапным началом, лихорадкой (72%), интоксикацией (45%), катаральным синдромом (35%), генерализованной лимфаденопатией (75%), тонзиллитом (40%), поражением гепатобиллиарной системы (85%), спленомегалией (85%), экзантемой (18%). Атипичные мононуклеары (от 15 до 40%) были обнаружены у 90%, положительная реакция Гоффа-Бауэра фиксировалась у 85%.

Выделенные из ротоглотки микроорганизмы являлись патогенными. Наиболее часто встречались *Str. piogenes*, *St. aureus*, *Str. viridans* и *Str. pneumoniae*. У подростков отмечалась тенденция к более частому обнаружению *Str. piogenes*.

Хроническая форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции (**ХЭБВИ**) характеризовалась у 25 больных длительностью заболевания около 5

УДК: 616-095-053.2

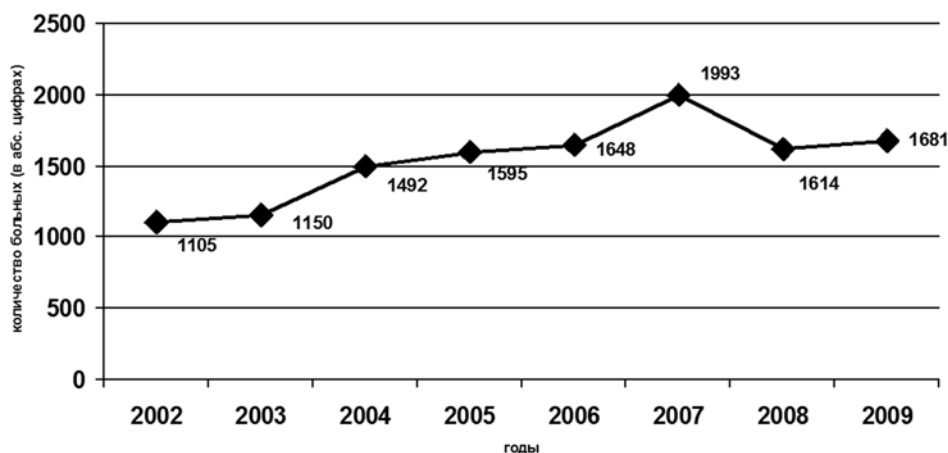


Рис. 1. Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Санкт-Петербурге в 2002–2009 гг.

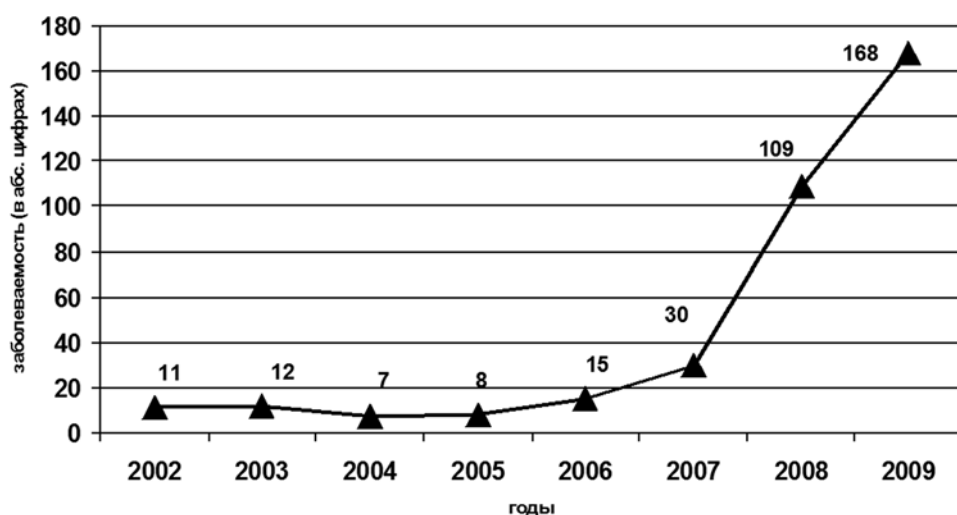


Рис. 2. Заболеваемость цитомегаловирусной инфекцией в Санкт-Петербурге в 2002–2009 гг.

лет (перенесенный ранее инфекционный мононуклеоз). У больных в анамнезе отмечались частые ОРВИ (95%), хронический тонзиллит (90%), гепатомегалия (40%), спленомегалия (30%), периодический субфебрилитет (26%), артралгии (27%), миалгии (29%), гиперферментемия (35%), полиаденопатия (70%).

В наших исследованиях у всех наблюдаемых больных ХЭБВИ отмечался синдром хронической усталости, который проявлялся общей слабостью, недомоганием, снижением трудоспособности в течение нескольких лет.

Диагноз был подтвержден обнаружением ДНК вируса с помощью ПЦР. При этом у 30% ДНК обнаруживалась более 3 лет (срок наблюдения). Иммуноблот показал наличие специфических IgG ко всем белкам, отсутствие IgM ко все антигенам. Атипичные мононуклеары в перифериче-

ской крови (15–25%) были обнаружены только у 15%. У этих же пациентов была положительная реакция Гофф–Бауэра. Наличие в гемограмме умеренного лейкоцитоза отмечалось у 50%, лимфоцитоза у 46%.

Течение ХЭБВИ зависит от преморбидного фона: состояния иммунного статуса организма, нарушений в системе неспецифической защиты, сопутствующих заболеваний (патологии желудочно-кишечного тракта, и др.). При ослабленном иммунитете затрудняется полная элиминация ЭБВ.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) характеризовалась у части больных подострым началом болезни (53%) с субфебрилитета. У 20% повышение температуры регистрировалось на второй неделе болезни, длилось в среднем 18 дней. У 15% субфебрилитет сохранялся несколько месяцев. Интоксикация отмечалась у 34% и продолжалась около

10 дней. Экзантема наблюдалась у 28%, фарингит у 34%, гепатомегалия у 18%. Полиаденопатия отмечалась у 27% и сохранялась 16 дней. Конъюнктивит наблюдался у 12%. Пастозность лица наблюдалась у 8%. У 6% больных ЦМВИ отмечалось развитие панкреатита.

Диагноз ЦМВИ был подтвержден на основании положительного ПЦР ЦМВ и ИФА. Наличие атипичных мононуклеаров в периферической крови было констатировано у 35%.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительная клиническая характеристика больных острым и хроническим инфекционным мононуклеозом показала, что такие синдромы как лихорадка, интоксикация, тонзиллит, гепатомегалия и спленомегалия достоверно чаще регистрируются при острой инфекции. В то же время при хронической форме чаще отмечается астено-вегетативный синдром, артралгии и миалгии, рецидивирующий фарингит
2. В гемограмме изменения при ХЭБВИ непостоянны и менее выражены. Атипичные мононуклеары и положительная реакция Гофф–Бауэра при хронической форме обнаруживаются только у 15%. ДНК ЭБВ определяется у всех больных.

3. С помощью специфических методов диагностики (ПЦР и иммуноблот) возможно не только верифицировать, но и дифференцировать острую герпес-вирусную инфекцию от хронических форм, а также латентного течения болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кускова Т. К., Белова Е. Г. Семейство герпес-вирусов на современном этапе. // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 6–10.
2. Cohen J. J. Epstein–Barr virus. // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 510–513.
3. Savard M., Belanger C. Infection of primary human monocytes by Epstein–Barr virus. // J. Virol. – 2000. – Vol. 74. – P. 2612–2619.

FEATURES OF HERPES VIRUS

Kh. J. Peradze, A. A. Sukhoruk

◆ **Resume:** Herpes-virus infections are widespread and have a tendency for steady growth. The possibility of formation of prolonged and chronic forms of disease require advanced diagnostic methods.

◆ **Key words:** acute and chronic Epstein–Barr virus infection; cytomegalovirus infection; diagnostic methods.

◆ Информация об авторах

Перадзе Хатуна Джемалиевна — к. м. н.

Кафедра инфекционных болезней взрослых, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

E-mail: doct.peradze@mail.ru.

Сухорук Анастасия Александровна —

Кафедра инфекционных болезней взрослых, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

E-mail: amaranta1981@mail.ru.

Peradze Khatuna Jemlievna —

Department of infectious disease of adults.

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100.

E-mail: doct.peradze@mail.ru

Sukhoruk Anastasiya Alexandrovna —

Department of infectious disease of adults.

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100.

E-mail: amaranta1981@mail.ru

© О. А. Рычкова

Тюменская государственная медицинская академия

ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУННЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ С МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Резюме. Пациенты 11–18 лет с генерализованными формами менингококковой инфекции были рандомизированы на две сопоставимые группы. Первая группа получала традиционную этиопатогенетическую терапию, а пациентам второй группы был назначен дополнительно вобэнзим с 5 суток от начала заболевания. Контроль иммунных дисфункций осуществлялся на 10–12 день заболевания. Применение системной энзимотерапии у детей 11–18 лет с менингококковой инфекцией привело к модуляции гуморального и клеточного иммунитета.

Ключевые слова: менингококковая инфекция; подростки; иммунный ответ; цитокины; вобэнзим.

Несмотря на то, что на протяжении последних десяти лет заболеваемость менингококковой инфекцией (МИ), в целом в России, была спорадической (показатели 2 и ниже на 100 000 населения), среди детей она носила эпидемический характер, составляя 6–14 на 100 000 детского населения [7, 8]. В развитии неблагоприятного течения инфекций особое значение играют иммунные механизмы, влияние медиаторов воспаления, клональной экспансии эффекторных клеток иммунной системы [1, 3]. Факторами, способствующими развитию генерализованных форм МИ, являются гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит иммуноглобулинов класса М, функциональный аспленизм, респираторные вирусные инфекции [4, 12]. Иммунно-патогенетические механизмы под влиянием инфекционных агентов реализуются пофазно. Первая фаза обеспечивается врожденным иммунитетом, вторая фаза, развивается вследствие активации иммуно-регуляторных механизмов и направлена на элиминацию возбудителя, но не гарантирует развитие протективного иммунитета. В течение третьего периода формируется иммунологическая память и протективный иммунитет [1, 5, 10]. У детей восстановление иммунологических сдвигов, развившихся вследствие перенесенных инфекционных заболеваний, существенно отстает от клинического выздоровления, причем, чем тяжелее заболевание, тем более длительное этот процесс [1, 4, 11].

Системная энзимотерапия, представляющая собой метод терапевтического воздействия с помощью перорально вводимых гидролаз растительного и животного происхождения, в последние годы нашла широкое применение при различных заболеваниях у детей за счет универсальности оказываемых противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов. Основным препаратом системной энзимотерапии в педиатрии является вобэнзим, который в совокупности фармакологических свойств позволяет достичь ряд клинических эффектов, оптимизации течения воспалительного процесса, активизации иммунитета, повышения эффективности антибактериальной терапии [2, 9].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 37 больных с генерализованными формами МИ в возрасте 11–18 лет — 14 пациента с менингококковым менингитом и 23 со смешанной формой МИ (менингококкемия и гнойный менингит). Верификация менингококковой инфекции проводилась методом бактериоскопии (окраска метиленовым синим), культуральным методом с использованием тест-систем Slidex meningite-Kit 5 («Био Мерье», Франция) реакции латекс-агглютинации с набором диагностикумов для детекции специфических антигенов (*N. meningitidis* серогрупп А, В и С). Развитие генерализованных форм МИ ассоциировалось в 63 % с неосложненным течением инфекции, в 23 % случаях заболевание протекало гипертоксически с развитием септического шока, в 14 % — отеком вещества головного мозга. В клинической картине генерализованных форм МИ у подростков преобладали общеинфекционный синдром (71,7%), повышение температуры тела до 39 °С

УДК: 616.9-053.2

Таблица 1

Показатели иммунного статуса подростков с генерализованными формами менингококковой инфекции

Иммунологические показатели	Подростки (11–18 лет)	
	Группа контроля n=20	Больные менингококковой инфекцией, 1–4 день заболевания, n=30
CD7+-лимфоциты, %	66,25±0,96	57,71±1,21*
CD3+-лимфоциты, %	66,30±1,82	53,74±2,11*
CD4+-лимфоциты, %	39,20±0,67	31,65±2,21*
CD8+-лимфоциты, %	27,11±0,97	21,91±1,22*
CD4+/CD8+ (ИРИ)	1,45±0,05	1,43±0,04
CD20+-лимфоциты, %	13,26±0,71	11,06±1,32
CD23+-лимфоциты, %	7,20±0,33	14,21±1,22*
CD71+-лимфоциты, %	7,56±0,28	16,54±2,23*
Иммуноглобулин А, мг/%	103,63±3,04	274,12±21,35*
Иммуноглобулин М, мг/%	120,50±5,80	223,67±11,24*
Иммуноглобулин G, мг/%	1102,37±32,56	944,12±56,27*

* – (p<0,05) – достоверность различий с контролем

(67,3%), психомоторное возбуждение (64,8%), менингеальный симптомокомплекс (89,4%), нарушение гемодинамики (74,2%), очаговая симптоматика (14,7%).

Исследование иммунного статуса осуществлялось в 1–4 сутки и 10–12 сутки острого периода инфекции. Иммунофенотипирование лимфоцитов (зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), общей популяции Т-лимфоцитов (CD7+), Т-цитотоксических/супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+) и маркеров клеточной активации (CD23+, CD71+, CD50+, CD54+, CD11b+, CD38+) венозной крови проводилось с помощью расширенной панели моноклональных антител методом проточно-лазерной цитофлуорометрии с помощью аппарата Fасcan фирмы «Becton Dickinson» (США); концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определялась методом радиальной диффузии в геле по Манчини. Определение концентрации интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) проводилось на анализаторе «IMMULITE 1000» фирмы производителя «DPC» (США).

Обследуемые пациенты МИ были подразделены на две группы. Первая группа составила 22 больных, получавших этиотропные препараты (цефалоспорины 3 поколения или бензилпенициллин) и инфузионную терапию, а 15 пациентам второй группы наряду с этиопатогенетической терапией был назначен вобэнзим в режиме дозирования 1 драже 3 раза в сутки. Системная энзимотерапия назначалась с 5 суток от начала заболевания. Контроль клинических и иммунологических параметров осуществлялся на 10–12 сутки заболевания.

Для обработки материала использовали пакет прикладных программ Microsoft Office XP и дополнительной программы с набором функций для Excel с применением рабочих пакетов статистического анализа STATISTIKA 7.0. Проверка гипотезы о равенстве двух средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента, в случае сравнения малых групп критерий использовался с поправкой Бонферони, для оценки достоверности применялся F-критерий Фишера, χ^2 Пирсона. За статистически значимые различия принимался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе иммунологических показателей у больных детей в возрасте 11–18 лет с генерализованными формами МИ при поступлении в стационар (1–4 сутки заболевания) выявлены следующие изменения в иммунном статусе относительно группы контроля (табл. 1).

В общем анализе крови отмечались достоверные изменения в виде увеличения числа лейкоцитов ($17,71 \pm 2,76 \times 10^9/\text{л}$) относительно контрольной группы ($6,91 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), палочкоядерных нейтрофилов ($23,26 \pm 3,81\%$, в контроле — $1,5 \pm 0,38\%$, $p < 0,001$) и снижения количества лимфоцитов ($16,69\%$, в контроле — $36,5 \pm 1,16\%$, $p < 0,001$).

В иммунном статусе детей в начале заболевания выявлены достоверно низкие показатели клеточно-опосредованного иммунного ответа: Т-клеток (CD7+), зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-цитотоксических/супрессоров (CD8+), плазменного иммуноглобулина G (табл. 1). Достоверно более высокими были показатели гуморального звена иммуни-

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса больных генерализованными формами менингококковой инфекции

Иммунологические показатели	Подростки (11–18 лет)	
	Группа контроля n=20	Больные менингококковой инфекцией, 1–4 день заболевания, n=30
ФНО- α , пг/мл	17,61 $\pm$ 1,02	36,76 $\pm$ 2,12*
Интерлейкин-1 β , пг/мл	1,19 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,12
Интерлейкин-2, пг/мл	11,85 $\pm$ 0,67	21,27 $\pm$ 1,34*
Интерлейкин-4, пг/мл	0,05 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,02*
Интерлейкин-6, пг/мл	0,01 $\pm$ 0,002	21,26 $\pm$ 2,34*
Интерлейкин-8, пг/мл	0,006 $\pm$ 0,002	18,22 $\pm$ 1,32*
Интерлейкин-10, пг/мл	1,65 $\pm$ 0,13	1,05 $\pm$ 0,21*
* – (p < 0,05) – достоверность различий с контролем		

тета В-лимфоцитов (CD23⁺), активированных лимфоцитов (CD71⁺), плазменных иммуноглобулинов классов А и М. В цитокиновом профиле у больных с МИ были выявлены высокие концентрации цитокинов: ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и достоверно более низкий уровень ИЛ-10 относительно группы контроля (табл. 2).

Таким образом, в 1–4 сутки заболевания у больных МИ в возрасте 11–18 лет в иммунном статусе были характерны следующие особенности: в цитокиновом профиле регистрировалось повышение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), раннее повышение концентрации ключевых цитокинов Th-1 ответа — ИЛ-2 и Th-2 ответа — ИЛ-4, отсутствие динамики нарастания раннего провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и противовоспалительного ИЛ-10, снижение содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, раннее повышение числа активированных В-лимфоцитов (CD23⁺) в сочетании с дисиммуноглобулинемией в виде недостаточности плазменного IgG, повышения IgA, IgM.

На 10–12 день от начала заболевания в общем анализе крови подростков с генерализованными формами МИ отмечалось количественное восстановление иммунокомпетентных клеток. В иммунном статусе пациентов выявлены достоверные изменения показателей с группой больных МИ в 1–4 сутки заболевания (табл. 3). У всех обследованных больных МИ на 10–12 день заболевания были достоверно более высокими показатели Т-клеток (CD7⁺), уровня плазменного IgG, тенденция к повышению зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов.

Следует отметить, что на фоне приема вобэнзима у пациентов с генерализованными формами МИ наряду с общей положительной динамикой показателей иммунного статуса на 10–12 день болезни отмечалась нормализация показателей клеточно-опосредованного иммунного ответа CD4⁺

(39,12 $\pm$ 1,73 % и 39,20 $\pm$ 0,67 %), CD8⁺ (28,25 $\pm$ 2,73 % и 27,11 $\pm$ 0,97 %), CD71⁺ (9,34 $\pm$ 1,09 %, в контроле 7,56 $\pm$ 0,28 %). Достоверно более высокими на фоне системной энзимотерапии были показатели секреции IgA (324,17, мг/%), (p < 0,05), IgM (298,1, мг/%), (p < 0,05).

В цитокиновом профиле у подростков на 10–12 день менингококковой инфекции выявлены достоверно высокие концентрации цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и низкий уровень ИЛ-4 относительно группы контроля (таблица 2, 4).

При сравнении цитокинового профиля у обследованных больных 2-й группы на фоне терапии с применением вобэнзима обнаружена достоверно низкая продукция провоспалительного цитокина ФНО- α (18,27 $\pm$ 2,0 пг/мл и 24,32 $\pm$ 1,27 пг/мл, p < 0,05), достоверно высокий синтез регулятора иммунного воспаления ИЛ-10 (1,63 $\pm$ 0,02 пг/мл и 1,41 $\pm$ 0,05 пг/мл, p < 0,05) и регулятора активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов ИЛ-2 (48,27 $\pm$ 2,78 пг/мл и 37,49 $\pm$ 1,84 пг/мл p < 0,05).

ВЫВОДЫ

В 1–4 сутки менингококковой инфекции у подростков в иммунном статусе количественное увеличение нейтрофильных фагоцитов сопровождалось их функциональной активностью, отмечался дисбаланс цитокинов (повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и концентрации регуляторных цитокинов Th-1 ответа — ИЛ-2 и Th-2 ответа — ИЛ-4 при отсутствии нарастания синтеза раннего провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и противовоспалительного ИЛ-10), угнетение Th-1 ответа и дисбаланс продукции иммуноглобулинов в виде недостаточности плазменного IgG, повышения IgA, IgM.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о влиянии препарата вобэнзим на Т- и В-клеточные звенья иммунитета, которое осуществ-

Таблица 3

Динамика показателей иммунного статуса у больных генерализованными формами менингококковой инфекции

Иммунологические показатели	Больные менингококковой инфекцией, 1–4 день заболевания, n = 30	Больные менингококковой инфекцией, 10–12 день заболевания	
		1 группа, n = 22	2 группа, n = 15
CD7+-лимфоциты, %	57,71 ± 1,21	63,27 ± 2,11*	65,31 ± 1,72*
CD3+-лимфоциты, %	53,74 ± 2,11	58,76 ± 1,74	62,34 ± 2,86*
CD4+-лимфоциты, %	31,65 ± 2,21	35,27 ± 1,24	39,12 ± 1,73;°
CD8+-лимфоциты, %	21,91 ± 1,22	22,67 ± 1,25	28,25 ± 2,73;°
CD4+/CD8+ (ИРИ)	1,43 ± 0,04	1,57 ± 0,09	1,52 ± 0,06
CD20+-лимфоциты, %	11,06 ± 1,32	12,77 ± 1,28	13,11 ± 2,12
CD23+-лимфоциты, %	14,21 ± 1,22	9,77 ± 1,23	12,45 ± 2,28
CD71+-лимфоциты, %	16,54 ± 2,23	12,26 ± 1,22	9,34 ± 1,09;°
Иммуноглобулин А, мг/%	274,12 ± 21,35	281,22 ± 17,39	324,17 ± 18,26;°
Иммуноглобулин М, мг/%	223,67 ± 11,24	254,23 ± 14,35	298,11 ± 12,23;°
Иммуноглобулин G, мг/%	944,12 ± 56,27	1112,21 ± 58,23*	1156,36 ± 49,68*

* – (p < 0,05) – достоверность различий с группой больных в 1–4 сутки инфекции; ° – (p < 0,05) – достоверность различий в подгруппе больных на 10–12 сутки инфекции

Таблица 4

Динамика показателей цитокинов у подростков с генерализованными формами менингококковой инфекции

Иммунологические показатели	Больные менингококковой инфекцией, 1–4 день заболевания, n = 30	Больные менингококковой инфекцией, 10–12 день заболевания	
		1 группа, n = 22	2 группа, n = 15
ФНО-α, пг/мл	36,76 ± 2,12	24,32 ± 1,27*	18,27 ± 2,03;°
Интерлейкин-1β, пг/мл	0,92 ± 0,12	1,16 ± 0,11	1,23 ± 0,12
Интерлейкин-2, пг/мл	21,27 ± 1,34	37,49 ± 1,84*	48,27 ± 2,78;°
Интерлейкин-4, пг/мл	0,31 ± 0,02	0,005 ± 0,001*	0,004 ± 0,001*
Интерлейкин-6, пг/мл	21,26 ± 2,34	1,48 ± 0,03*	1,36 ± 0,02*
Интерлейкин-8, пг/мл	18,22 ± 1,32	0,012 ± 0,001*	0,01 ± 0,001*
Интерлейкин-10, пг/мл	1,05 ± 0,21	1,41 ± 0,05	1,63 ± 0,02;°

* – (p < 0,05) – достоверность различий с группой больных в 1–4 сутки инфекции; ° – (p < 0,05) – достоверность различий в подгруппе больных на 10–12 сутки инфекции

вляется через цитокиновую сеть. Воздействие на ключевые механизмы иммунопатогенеза обосновывает применение препарата вобэнзим при менингококковой инфекции у детей препубертатного и пубертатного возрастов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахматова Н. К. Врождённый иммунитет противоопухолевый и противоинфекционный. – М.: Практическая медицина, 2008. – 256 с.
- Бандурина Т. Ю., Кнорринг Г. Ю. Лямблиоз у детей // Лечащий врач. – 2004 – № 4. – С. 60–62.
- Белоцкий С. М., Авталион Р. Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: БИНОМ, 2008. – 240 с.
- Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
- Земсков А. М. Клиническая иммунология / Под ред. А. М. Земскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.
- Иванова В. В., Железникова Г. Ф., Монахова Н. Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей – СПб: Фолиант, 2007. – 256 с.
- Методические рекомендации «Менингококковая инфекция у детей: эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика»: 3-е изд. / Под ред. Н. В. Скрипенко. – СПб.: НИИ детских инфекций, 2006. – 62 с.
- Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скропченко Н. В. Бактериальные менингиты у детей. – М.: Медицина. – 2003. – 320 с.
- Ремезов А. П., Кнорринг Г. Ю. Системная энзимотерапия в комплексной терапии инфекционных болезней // Лечащий врач. – 2003 – № 9. – С. 74–75.
- Boulton, I. C. Neisserial binding to CEACAM1 arrests the activation and proliferation of CD4+ T. lymphocytes // Nat. Immunol. – 2002. – Vol. 3. – P. 229–236.
- Djibo P. N., Campagne G., Chippaux J. P. Portage rhinopharyngé de méningocoque X dans une école primaire de Niamey // Med. Trop. – 2004. – Vol. 64. – P. 363–366.

**OPTIMISATION OF CHILDREN'S IMMUNE
DISFUNCTION WITH MENINGOCOCCUS INFECTION***O. A. Rychkova*

◆ **Resume:** Patients 11–18 years old with generalized forms of meningococcus infection have been randomized into two comparable groups. The first group received traditional ethiopathogenic treatment and patients of the second group

were appointed Wobenzym during 5 days from the beginning meningococcus infection in addition. The immunity disfunction was controlled on the 10–12th days. The treatment of children by systemic enzyme therapy in has led to the changing in humoral and cellular immun.

◆ **Key words:** meningococcus infection; children; immun disfunction; cytokines; Wobenzym.

◆ Информация об авторах

Рычкова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент. Кафедра инфекционных болезней с курсами детских инфекций, иммунологии, аллергологии. ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава». 625023, Тюмень, Одесская ул., 54. E-mail: Richkovaoa@mail.ru.

Rychkova Olga Alexandrovna — MD, PhD, senior lecturer. Department of infectious diseases with courses of children's infections, immunology, allergology. The Tyumen state medical academy Roszdrava. 625023, Tyumen, the Odesskaya street, 54. E-mail: Richkovaoa@mail.ru.

© М. Д. Субботина¹,
В. Н. Тимченко¹, И. В. Савенко²,
Е. А. Комарова³, С. А. Строкова¹

ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² Лаборатория слуха и речи, Санкт-
Петербургский государственный
медицинский университет им. академика
И. П. Павлова

³ ООО Медицинский центр «Мир»

Резюме. Изложены особенности
клиники, диагностики, лечения
и реабилитации детей
с рецидивирующим течением
Эпштейна–Барр вирусной инфекции,
осложненной экссудативным
средним отитом.

Ключевые слова: Эпштейна–
Барр вирусная инфекция; дети;
экссудативный средний отит.

По данным экспертов ВОЗ инфицированность населения γ-герпес-
вирусом 4-го типа Эпштейна–Барр (ВЭБ) в различных странах состав-
ляет 80–100%. В последние годы Эпштейна–Барр вирусная инфекция
(ЭБВИ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний
у детей, что связано с улучшением качества диагностики и истинным
ростом данной патологии [13].

В настоящее время доказана роль ВЭБ в развитии ряда зло-
качественных опухолей (лимфома Беркитта, назофарингеаль-
ная карцинома и др.), аутоиммунных заболеваний (системная
красная волчанка, ревматоидный артрит), заболеваний у ВИЧ-
инфицированных лиц (лимфоидный интерстициальный пневмо-
нит, волосистая лейкоплакия), хронического гепатита, гастрита,
увеита, патологии нервной системы (энцефалиты, менингиты, ми-
елиты, полирадикулонейропатии), синдрома хронической устало-
сти [5, 13]. ВЭБ, обладая лимфотропностью, в основном поражает
В-лимфоциты. Мишенями для ВЭБ также являются эпителиоциты
носоглотки, Т-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы. Воздействие
вируса на организм приводит к формированию острого или хрони-
ческого иммунодефицитного состояния (в зависимости от течения
процесса) и реализуется симптоматикой инфекционного заболева-
ния [1, 6, 7, 11, 14].

В прошлые годы регистрировались, как правило, манифестные
формы ЭБВИ, клинически диагностируемые как инфекционный
мононуклеоз. Для типичных форм инфекционного мононуклеоза ха-
рактерны: острое начало, высокая длительная лихорадка, синдром
интоксикации, поражение рото- и носоглотки (моноцитарная ангина,
острый аденоидит), лимфоаденопатия (преимущественное пораже-
ние переднешейных и заднешейных лимфатических узлов), гепато-
спленомегалия, специфические изменения в гемограмме (атипичные
мононуклеары более 10%) [7, 13, 14, 15].

Однако типичная форма при первичном инфицировании разво-
рачивается лишь у части заболевших (7,1–15,6%). Внедрение лю-
бого из представителей герпесвирусов (в том числе и ВЭБ) в ор-
ганизм, независимо от проявлений острого периода заболевания, в
подавляющем числе случаев приводит к персистенции вирусного
генома в В-клетках памяти на протяжении всей жизни [5, 7, 14].
Следовательно, достаточно часто за первичным инфицированием
ВЭБ следует атипичная форма заболевания без характерных кли-
нических симптомов, которая распознается как ОРВИ, а ВЭБИ не
диагностируется. Для верификации ВЭБИ необходимо проведение
дополнительных тестов, которые не входят в диагностический
минимум при ОРВИ. В последние годы отмечен рост оторинола-
рингологических проявлений ВЭБИ с поражением лимфоидных
образований рото- и носоглотки с последующим формированием
хронических аденоидитов, сопровождающихся гипертрофией гло-
точной миндалины, а также хронических тонзиллофарингитов [2,
3, 14, 15]. В осложненных случаях манифестного течения заболе-
вания в процесс вовлекаются околоносовые пазухи и среднее ухо
[4, 8, 15].

УДК: 616.28-002-053.2

Рост числа экссудативных средних отитов (ЭСО), в том числе рецидивирующего характера, в общей структуре поражений среднего уха в детском возрасте отмечается оториноларингологами уже в течение нескольких десятилетий [2].

Общеизвестны исходы неадекватно курируемого ЭСО, особенно его рецидивирующих форм, к числу которых принадлежат фиброзирующие и адгезивные средние отиты, приводящие к формированию стойкой тугоухости.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возможных этиопатогенетических факторов, участвующих в формировании ЭСО у детей и назначение дифференцированного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 40 детей с оториноларингологическими проявлениями инфекции (19 мальчиков, 21 девочка) в возрасте от 1 года 3 мес. до 10 лет с отягощенным преморбидным фоном. У 80% матерей обследуемых в анамнезе: угроза прерывания беременности, выкидыш, гестоз, хронический эндометрит, дисменорея, эндометриоз. В постнатальном периоде у детей отмечены: гипотрофия или паротрофия, анемия, аномалии конституции, перинатальное поражение ЦНС, частые инфекции верхних дыхательных путей.

Всем пациентам было проведено рутинное (общий анализ крови, мочи, копроцитограмма, исследование кала на яйца глистов и цисты лямблий, определение активности АЛТ, АСТ, содержания С-реактивного белка, общего протеина сыворотки крови, посев отделяемого из полостей глотки и носа на флору) и дополнительное обследование (определение специфических антител к ВЭБ: IgM-VCA-EBV иммуноглобулины к вирусному капсидному антигену; IgG-NA-EBV иммуноглобулины к ядерному позднему антигену; IgG-EA-EBV иммуноглобулины к раннему поверхностному антигену). Проводилось обследование на наличие маркеров цитомегаловируса (IgM и IgG к CMV) и вирусам герпеса 1 и 2 типа (IgM и IgG к HSV1-2). Методом ПЦР у 23 пациентов определяли ДНК вирусов CMV и EBV в крови и слюне. По показаниям 10 детям проводилось иммунологическое обследование (концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, общего IgE, содержание Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, соотношение CD4/CD8, NK-клеток, содержание ИФН- γ , бактерицидная активность нейтрофилов в сыворотке крови в NST-тесте восстановления нитросинего тетразолия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

У всех детей отмечались жалобы на выраженную заложенность носа, затруднение носового дыхания, ринореею слизисто-гнойного или слизисто-серозного характера, влажный кашель или покашливание, чувство першения в глотке, снижение слуха. У 8 пациентов заболевание протекало на фоне субфебрильной температуры, у 2-фебрильной, у 30 больных температура тела не повышалась. Снижение аппетита выявлено у половины наблюдаемых детей. Родители 2 пациентов (2,5 и 3,5 лет) обратились за сурдологической помощью в связи с задержкой речевого развития.

Из анамнеза заболевания установлено, что у большинства пациентов подобные эпизоды, с большей или меньшей степенью выраженности симптоматики и непродолжительными светлыми промежутками, наблюдались в течение длительного времени (от 2 до 24 мес.). Начальные проявления заболевания родители чаще связывали с перенесенной ОРВИ. У 7 детей в анамнезе — указания на аллергические заболевания (аллергический ринит, респираторный аллергоз). Лишь у двоих детей в анамнезе имелись сведения о перенесенном инфекционном мононуклеозе. Аденомотомия была проведена 3 детям (за 10 мес., 1 год и 1,5 года) до обращения. Дети неоднократно получали местную и системную антибактериальную терапию по поводу рецидивирующих аденоидитов, тонзиллитов, tuboотитов. Однако эффект от проводимого лечения, как правило, был кратковременным.

При объективном обследовании умеренные симптомы интоксикации отмечены у 10 детей, бледность и пастозность лица — у 12 больных, у 38 — выявлены увеличенные шейные лимфоузлы (в т. ч. заднешейной группы). При пальпации у 30 больных определялось увеличение лимфатических узлов I степени, у 8 — II степени. У 30 детей отмечалась незначительно выраженная гепатоспленомегалия. У 4 обследованных имелись локальные проявления аллергодерматита. У всех детей диагностирован хронический аденоидит в стадии обострения при гипертрофии глоточной миндалины II степени, а в 6 случаях — III степени. Риноскопическая картина характеризовалась выраженной отечной реакцией слизистой оболочки, синюшной ее окраской в сочетании с неяркой гиперемией. Поражение ротоглотки было квалифицировано как подострое течение тонзиллофарингита у 25 пациентов, у 15 — хронический тонзиллофарингит в стадии обострения. Двухстороннее поражение среднего уха с верификацией ЭСО подтверждено у 40 обследованных. Катаральный отит выявлен у 21

ребенка, а у 19 — секреторная форма заболевания. Нарушение слуха подтверждалось аудиометрически (повышением слуховых порогов по воздушной проводимости до 15–40 ДБ). У 3 детей с упорно текущим секреторным отитом тугоухость носила смешанный характер, вероятнее всего, вследствие блокады лабиринтных окон внутритимпанальным выпотом. Тимпанометрическая кривая у 21 пациента соответствовала типу С, при этом пороги акустического рефлекса были повышены, а у 19 зафиксированы тимпанограммы типов СВ и В.

В гемограмме у 80% больных отмечался умеренный лейкоцитоз ($10,9 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз ($63,0 \pm 4,9\%$), почти у половины — моноцитоз ($14,5 \pm 2,1\%$), у 20% детей — лейкопения. Атипичные мононуклеары (АМ), наличие которых считается патогномоничным для ВЭБИ, были обнаружены только в 2 наблюдениях (2 и 4%). Последнее вполне объяснимо, т. к. особенности клинико-гематологических проявлений заболевания в последнее время заключаются в низком содержании АМ и быстром их исчезновении из периферической крови [12]. У 5 детей выявлена эозинофилия (до $8,5 \pm 1,5\%$), у всех пациентов была увеличена СОЭ до $16,0 \pm 5,5$ мм/час. У 23 больных (59%) зарегистрирована умеренная гиперферментемия: активность АЛТ составила $55,9 \pm 5,6$ Ед/л, у 14 детей было повышено содержание АСТ ($57,1 \pm 1,2$ Ед/л), у 7 (18%) в 2 раза увеличилось содержание С-реактивного белка. При анамнезе микробного пейзажа слизистых оболочек ротоглотки у всех больных была выявлена условно-патогенная флора (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Candida albicans* и др.). У 4 детей в копроцитограмме обнаружены яйца аскарид, у 5 — цисты лямблий. Иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови у 37 детей выявил наличие антител к ядерному антигену ВЭБ (IgG-NA-EBV), которые появляются в крови через 2–3 месяца после перенесенной острой ВЭБИ, а в случаях длительного их обнаружения (содержание выше 10,0 уе/мл) считаются маркерами хронического течения заболевания [5, 9, 14]. У 27 детей также были обнаружены антитела к раннему поверхностному антигену (IgG-EA-EBV), а у 8 обследованных — специфические IgM антитела к капсидному антигену (IgM-VCA-EBV), что свидетельствовало об активной фазе ВЭБИ [5, 14, 19]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), для идентификации вирусной ДНК, была положительной в 11 случаях, причем вирусный геном одинаково часто обнаруживался как в крови и слюне, так и в обеих биологических средах одновременно. Позитивная ПЦР свидетельствовала об активной реплика-

ции ДНК ВЭБ [6] и была зафиксирована у детей с выраженными проявлениями патологического процесса. У 1 ребенка с проявлениями синюита и секреторной формы ЭСО при отсутствии в крови антител к ВЭБ, ПЦР в крови и слюне были резко положительными, что свидетельствовало о первичном инфицировании ВЭБ.

У 5 детей одновременно обнаружены специфические антитела к EBV и CMV, у 3 больных — к EBV и HSV 1 типа, у 2 обследованных — к EBV и HSV 1, 2 типов. Исследование иммунного статуса у 8 детей (20,5%) с упорно рецидивирующим течением патологического процесса показало у всех больных снижение γ -интерферона (IFN γ) сыворотки крови в спонтанном и индуцированном тестах, и снижение бактерицидной активности нейтрофилов (NST-тест). У 2 детей показатели иммунного ответа по клеточному типу были снижены, а у 3 детей — увеличено содержание общего IgE.

Лечение больных было комплексным и строго индивидуализированным. Большое значение придавалось охранительному режиму и диетотерапии. Питание включало оптимальное количество калорий и нутриентов с исключением причинно-значимых и облигатных аллергенов. Назначалась этиотропная комбинация препаратов изопринозин и виферон. Виростатический препарат изопринозин тормозит репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов, оказывает иммунокорректирующее действие (модулирует иммунный ответ по клеточному типу), стимулирует продукцию антител, цитокинов, ИФН, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и NK-клеток [17, 18]. Изопринозин назначался внутрь в дозе 100 мг/кг/сут в 3–4 приема в течение 10 дней. Виферон (человеческий рекомбинантный ИФН альфа-2) обладает противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим эффектами. Препарат в форме ректальных суппозиторий назначался в возрастной дозировке по пролонгированной схеме [10]. Длительным курсом дети получали антигистаминные препараты (зиртек, эриус), так как в период активной фазы ВЭБИ в крови регистрируются высокие уровни общего IgE, что в сочетании с лимфостазом обуславливает длительную отечность слизистых оболочек (носоглотка, носовая полость, околоносовые пазухи) [7, 16]. Системные или локальные антибактериальные препараты назначались строго по показаниям в зависимости от характера и продолжительности синюита или аденоидита. Применение полусинтетических пенициллинов в этих случаях недопустимо, так как может привести к развитию аллергических реакций и усугублению заболевания. В терапию включались

гепатопротекторы (хофитол, галстена, гепабене), пробиотики (линекс, бифиформ, аципол), препараты улучшающие метаболизм тканей (элькар, витамины С, А, Е), ферментные препараты по показаниям. Лечение синусита, аденоидита и сопровождавшего их ЭСО проводилось по традиционным схемам. В которые включались секрето- и муколитики, кортикостероиды местно, антисептики и деконгестанты в виде капель, орошений, носоглоточных вливаний, ингаляций, «перемещения» по Проэццу, эндоауральный фонофорез (в редких случаях, так как электролечение противопоказано в активной фазе ВЭБИ). Продувание слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонки длительным курсом (до 15 процедур) осуществлялись всем детям. Двум пациентам старшего возраста, в связи с упорным течением процесса, понадобилось проведение катетеризации слуховых труб с транстубарным введением лекарственных смесей.

У всех детей, получавших комплексное лечение, наблюдалось уменьшение проявлений лимфопролиферативного синдрома, купировались симптомы аденоидита, синусита и ЭСО, восстанавливались размеры печени и селезенки, нормализовались показатели гемограммы и биохимические константы, аудиометрические и тимпанометрические данные. Следует отметить достоверное уменьшение частоты эпизодов ОРВИ. Рецидив ЭСО на фоне ОРВИ отмечены у 8 пациентов с аденоидами II–III степени. Дети продолжают находиться под наблюдением инфекциониста, ЛОР-врача, иммунолога с соблюдением необходимых рекомендаций.

Результаты проведенного обследования и лечения позволили считать выявленную оториноларингологическую патологию у детей осложнением острой или хронической ВЭБИ. Поражение носоглотки и околоносовых пазух осложнялось ЭСО, что согласуется с данными представленными Е. И. Колоной и соавт., 2007 [8]. Наличие вторичной иммунной недостаточности, как следствие воздействия ВЭБ, могло способствовать длительному рецидивирующему течению патологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. ЭБВИ у детей может способствовать формированию острой или хронической патологии лимфоглоточного кольца и патологии среднего уха (ЭСО).
2. Длительные, рецидивирующие формы ЭСО у детей, осложняющие течение аденоидитов и синуситов, при наличии дополнительной минимальной симптоматики, настораживающей в отношении ВЭБИ, требуют дополнительных методов обследования на герпесвирусы с целью уточнения этиологии заболевания и проведения адекватной терапии.
3. Лечение ЭБВИ с проявлениями ЭСО должно быть комплексным и включать этиотропные средства (виростатики, ИФН и его индукторы), иммуномодуляторы, патогенетические и симптоматические препараты.
4. Больные ЭБВИ с проявлениями ЭСО нуждаются в длительной реабилитации с обязательным контролем маркеров активности ВЭБ с привлечением педиатров, инфекционистов, ЛОР-врачей, иммунологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова Н. В.* Иммуно-патогенетические аспекты вирусной Эпштейна–Барр инфекции у детей: Автореф. дис. ... к. м. н. — СПб., 2002. — 23 с.
2. *Будяков С. В.* Комплексное лечение экссудативного среднего отита при патологии носоглотки, полости носа и околоносовых пазух: Автореф. дис. ... к. м. н. — Курск, 2002. — 25 с.
3. *Вавилова В. П., Гаращенко Т. И., Перевощикова Н. К.* Современный подход к дифференцированному ведению часто болеющих детей с патологией лимфоглоточного кольца // Педиатрия. — 2007. — №5. — С. 64–68.
4. *Володькина В. В., Милешина Н. А.* Особенности клинической характеристики детей с экссудативным средним отитом, протекающим с рецидивами и без рецидивов // Материалы 2-го Национального Конгресса аудиологов, 6-й Международный симпозиум «Современные проблемы физиологии и патологии слуха»: — М., 2007. — С. 70–71.
5. *Волынец В. Г., Хавкин А. И., Филатов Ф. П. и др.* Заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией // Российский педиатрический журнал. — 2004. — № 6. — С. 51–54.
6. *Иванова В. В., Родионова О. И., Букина А. А.* Инфекционный мононуклеоз, новые подходы к диагностике и лечению // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — Т. 46, № 1. — С. 43–48.
7. *Иванова В. В., Родионова О. В., Железникова Г. Ф. и др.* Пролонгированная иммуносупрессия и возможная хронизация инфекции у детей с инфекционным мононуклеозом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — Т. 48, № 4. — С. 50–55.
8. *Коленова И. Е., Налимова Т. А., Усольцева Е. А. и др.* Особенности течения заболеваний среднего уха при хронической рецидивирующей Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Материалы 2-го Национального Конгресса аудиологов, 6-й Международный симпозиум «Современные проблемы физиологии и патологии слуха»: — М., 2007. — С. 130–131.

9. Краснова Е. И. Ранняя диагностика инфекционного мононуклеоза у детей // Российский педиатрический журнал. — 2004. — №5. — С. 57–59.
10. Малиновская В. В., Деленян Н. В., Ариенко Р. Ю., Мешкова Е. Н. Виферон: комплексный противовирусный препарат для взрослых и детей: Руководство для врачей / под ред. Малиновской В. В. — М.: ИНКО-ТНК, 2006 — 64 с.
11. Михайленко А. А., Покровский В. И. Вторичная иммунная недостаточность // Терап. архив. — 1998. — Т. 70, № 11. — С. 5–9.
12. Пархоменко В. П., Виноградов А. Ф. Фазовая динамика клинической картины и адекватная терапия инфекционного мононуклеоза у детей дошкольного возраста // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — Т. 51, № 1. — С. 53–56.
13. Симовьян Э. М., Денисенко В. З., Сарыкова А. М. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей// Рос. педиатр. журнал. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 37–39.
14. Тимченко В. Н. Инфекционные заболевания у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф. Тимченко В. Н. — 3-е изд., испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2008. — 607 с.: ил.
15. Чумаков Ф. И. Инфекционный мононуклеоз (клинико-оториноларингологический аспект) // Врач. — 1999. — № 9. — С. 25–27.
16. Ebell M. H. Epstein–Barr virus infections mononucleosis// Am. Fam. Physican. — 2004. — Vol. 70. — P. 1279–1287.
17. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol Merkurius Lek. — 2005. — Vol. 19. — P. 379–382.
18. Milano S, Dieli M, Millott S et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN-g and IL-4 production in vivo and in vitro// Int. J. Immunopharmacol. — 1991. — Vol. 13. — P. 1013–1018.
19. Papesch M., Watkins R. Epstein–Barr virus infections mononucleosis // Clin. Otolaryngol. — 2001. — Vol. 26. — P. 3–8.

EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION AS AN ETIOLOGICAL FACTOR IN THE FORMATION OF EXUDATIVE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

V. N. Timchenko, M. D. Subbotina, I. V. Savenko, E. A. Komarova,
S. A. Strokova

◆ **Resume:** Features of the clinic, diagnosis, treatment and rehabilitation of children with recurrent utterance Epstein-Barr virus infection complicated with exudative otitis media.

◆ **Key words:** Epstein–Barr virus infection; children; exudative otitis media.

◆ Информация об авторах

Тимченко Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Субботина Мария Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Савенко Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник. Лаборатория слуха и речи. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: detinfection@mail.ru.

Комарова Елена Анатольевна — врач-педиатр. ООО «Медицинский центр «Мир». 194044, Санкт-Петербург, пер. Крапивный, 5. E-mail: detinfection@mail.ru.

Строкова Светлана Александровна — клинический ординатор Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Timchenko Vladimir Nikolaevich — professor, head of the department. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Subbotina Mariya Dmitrievna — MD, PhD, senior lecturer. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Savenko Irina Vladimirovna — MD, PhD. I. P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8. E-mail: detinfection@mail.ru.

Komarova Elena Anatolevna — MD. Medical center «World». 194044, St-Petersburg, per. Krapivnyj, 5. E-mail: detinfection@mail.ru.

Strokova Svetlana Alexandrovna — MD. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

© В. Ф. Суховецкая¹,
К. К. Милькин¹, О. И. Афанасьева¹,
Е. А. Дондурей¹, Л. В. Осидак¹,
В. П. Дриневский¹, Е. А. Гинтовт²

¹ Научно-исследовательский институт
гриппа Северо-Западного отделения
РАМН

² Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

Резюме. Проведен сравнительный анализ развития клинической симптоматики острых стенозирующих ларинготрахеитов (ОСЛТ) при вирусных моноинфекциях различной этиологии у детей от 1 мес. до 17 лет. Тяжесть заболевания, выраженность и продолжительность стеноза гортани зависели от этиологии заболевания. Разработаны дифференциально-диагностические критерии респираторно-вирусных моноинфекций, протекающих с ОСЛТ, путем определения наиболее значимых клинических признаков.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция; острый стенозирующий ларинготрахеит; метод иммунофлуоресценции.

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ СТЕНОЗИРУЮЩИХ ЛАРИНГОТРАХЕИТОВ У ДЕТЕЙ

Стеноз гортани способен у детей вызывать угрожающие жизни состояния при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а в части случаев приводить и к летальным исходам за счет развивающейся обструкции верхних дыхательных путей. Данное осложнение чаще диагностируется у детей в возрасте до 3 лет, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями, неблагоприятным преморбидным фоном и встречается в 2 раза чаще у мальчиков, чем у девочек [5, 6, 7].

Возбудителями ОРВИ, протекающих с острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ), могут быть вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирусы, а также их ассоциации. Поэтому выраженность клинических проявлений и характер течения стенозирующих ларингитов, развивающихся при ОРВИ, отличаются разнообразием [1].

Ранняя расшифровка этиологии ОСЛТ позволяет не только быстро оценивать, но и прогнозировать тяжесть последующего развития патологического процесса, и, что особенно важно, — назначать специфическую этиотропную терапию, а также своевременно изолировать больных в боксы по этиологическому принципу с учетом обнаруженных возбудителей во избежание внутрибольничных инфекций [4].

Расширение возможностей в изучении этиологически детерминированной клинической картины ОСЛТ базируется на использовании методов быстрой лабораторной диагностики. В клинической практике для решения этих задач, применяется ИФЛ метод выявления вирусных антигенов в клетках эпителия нижних носовых ходов с использованием препаратов флуоресцирующих иммуноглобулинов поликлонального типа (Ф-ПКА) к разным респираторным вирусам, получаемых из гипериммунных сывороток лабораторных животных [2, 3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение этиологии и клинических особенностей ОСЛТ у детей с использованием иммунофлуоресцирующих тест-систем поликлонального типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе выполнения работы в совокупности были проанализированы результаты клинического и лабораторного обследования 1484 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет с острой респираторной инфекцией (ОРИ), в т. ч. осложненной ОСЛТ (719 пациентов), госпитализированных в базовые отделения НИИ гриппа СЗО РАМН (ДГБ №4 Святой Ольги и ДГБ №5 им. Филатова) в период 2008–2009 гг.

Экспресс диагностика проводилась с помощью прямого ИФЛ метода с применением набора Ф-ПКА к вирусам гриппа типа А — субтипов А(Н1N1) и А(Н3N2), типа В, респираторно-синцитиальному вирусу (РСВ), аденовирусам (АДВ) и вирусам парагриппа 1, 2 и 3 типов (ПГ1, ПГ2 и ПГ3). Обнаружение вирусных антигенов осуществляли в эпителиальных клетках из нижних носовых ходов, взятых у пациентов в острой фазе (первые 3 дня) заболевания.

Для выявления вирусных антигенов в смывах из носоглотки, полученных в острой стадии заболевания, использовали иммуно-

УДК: 616.22-007.271-053.2

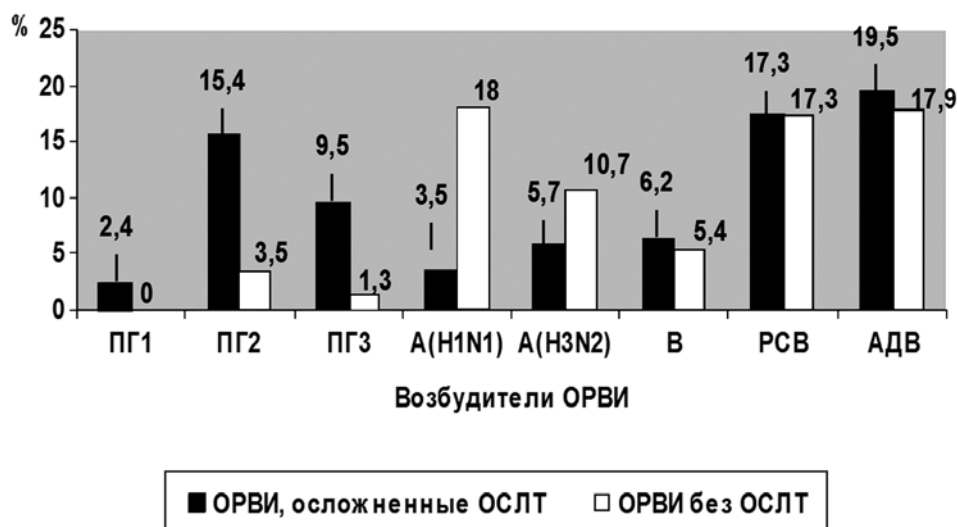


Рис. 1. Удельный вес возбудителей ОРВИ, осложненных и неосложненных ОСЛТ, у обследованных больных

ферментные тест-системы (ИФТС), для определения генетического материала вирусов — полимеразную цепную реакцию (ПЦР) («АмплиСенс», ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Препараты Ф-ПКА и ИФТС были разработаны и изготовлены специалистами лаборатории биотехнологии диагностических препаратов НИИ гриппа СЗО РАМН.

В ряде случаев использовали традиционные серологические тесты (РТГА, РСК и РНГА) определения динамики содержания антител в парных сыворотках крови и ИФА с дифференциацией противовирусных антител по классам иммуноглобулинов.

Изоляцию вирусов в клеточных культурах проводили в лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа при НИИ гриппа СЗО РАМН.

Для выявления клинических особенностей ОСЛТ, развивающихся при вирусных моноинфекциях различной этиологии, были изучены проявления этого синдрома у 601 ребенка разных возрастных групп.

Сравнительный анализ диагностических параметров лабораторных тестов проводили по методу Buck and Cart [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комплексного лабораторного обследования детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет с применением диагностических тест-систем показали, что ОРИ (как с ОСЛТ, так и без него), требующие госпитализации, в 80,0% случаев имеет вирусную природу. Микст-инфекции регистрировали при осложненных ОСЛТ и не осложненных формах заболевания (в 19,8% и 18,7% случаев, соответственно) в различных сочетаниях

(чаще встречались адено-РСВ, гриппозно-РСВ и гриппозно-аденовирусные ассоциации). Моноинфекции были определены у 41,5% больных (в т. ч. с ОСЛТ — у 26,3%, без стеноза — у 15,2%). Выявленные микст-инфекции не являлись следствием нозокомиальных инфекций, поскольку регистрировались с помощью ИФЛ метода в первые часы поступления больных в стационар. Вероятно причиной микст-инфекций, потребовавших госпитализации, могло служить инфицирование ребенка на фоне хронической или длительно персистирующей вирусной инфекции. Нельзя исключить и наложение одной острой вирусной инфекции на другую (особенно в период развития эпидемий гриппа).

Детальные исследования значимости отдельных респираторных вирусов в структуре ОРИ (на материалах обследования 445 больных в период 2008–2009 гг.) показали, что наиболее частой причиной ОСЛТ являются вирусы парагриппа (до трети всех случаев). Необходимо отметить, что если РСВ и аденовирусы встречались в равной пропорции при ОРВИ со стенозом гортани и без него, то вирусы парагриппа 2 и 3 типов регистрировали, соответственно, в 4,4 и 7,3 раза чаще при ОСЛТ, чем при других клинических формах заболеваний (рис. 1). Участие вирусов гриппа A(H1N1), A(H3N2) и В в развитии ОРИ носило строго сезонный характер и коррелировало с развитием эпидемий в г. Санкт-Петербурге.

В целях определения точности и полноты диагностирования ОРИ ИФЛ методом, проведено сопоставление результатов, полученных при использовании Ф-ПКА к разным респираторным вирусам, с совокупными данными других лабораторных тестов, вклю-

Таблица 1

Диагностические параметры ИФЛ метода с использованием флуоресцирующих конъюгатов поликлонального типа в сравнении с совокупными результатами диагностики другими лабораторными тестами

Диагностируемая инфекция	ИФЛ метод, ФИТЦ-ПКА	Совокупные результаты других лабораторных тестов		Диагностические параметры *(%)		
		+	–	Чувствительность	Специфичность	Общее совпадение
Парагрипп	+	60	4	95,2	98,1	97,4
	–	3	203			
Грипп А	+	58	5	96,7	96,5	98,1
	–	2	304			
Грипп В	+	41	2	91,1	99,4	98,4
	–	4	322			
РС-вирусная	+	126	2	94,0	99,1	97,3
	–	8	233			
Адено-вирусная	+	136	2	89,3	99,1	95,1
	–	16	215			

(+) – положительный результат диагностики; (–) – отрицательный результат диагностики; * – анализ выполнен по методу Buck and Cart, 1966

чая выделение возбудителей в клеточных культурах, обнаружение вирусных антигенов ИФТС, ПЦР и серологические исследования (табл. 1). Анализ диагностических параметров показал, что Ф-ПКА являются высоко чувствительными (89,3–96,7%) и специфичными (96,5–99,4%) реагентами, по существу дающими исчерпывающую информацию по расшифровке этиологии ОРИ. О высоких показателях диагностирования ОРИ ИФЛ методом сообщалось и другими исследователями [9, 10, 11].

В целях выявления клинических особенностей ОСЛТ, развивающихся при вирусных моноинфекциях различной этиологии, были изучены проявления этого синдрома у 601 ребенка в возрасте от 1 мес. до 17 лет. Гриппозная инфекция была документирована лабораторными тестами у 183 больных (30,4%) (в т. ч. типа А в 23,4% и типа В в 7,8% случаев), парагриппозная — у 159 (26,5%), РСВ — у 136 (22,6%) и аденовирусная инфекция — у 123 больных (20,5%).

Установлено, что при всех инфекциях впервые ОСЛТ дети переносили в 72,1–89,0% случаев, а повторные и рецидивирующие варианты чаще регистрировали при парагриппе (19,3 и 8,6%, соответственно). Также при парагриппе в большинстве случаев (54,3%) развивался стеноз II степени, а при других инфекциях — I степени (68,3–71,4%). Наиболее тяжело протекающие стенозы (III степени) регистрировали у 0,8–1,4% госпитализированных детей при различной этиологии заболевания (табл. 2).

Анализируя состояние больных с ОСЛТ следует отметить, что тяжелые формы заболевания, обусловленные выраженностью интоксикационного синдрома, развивались, как правило, при гриппе (21,3% случаев), а с преобладанием выраженно-

сти симптомов стеноза гортани — при парагриппе (15,0%).

Анализ частоты развития ОСЛТ в зависимости от пола показал, что стенозы гортани регистрировались чаще у мальчиков (от 59,8 до 77,9%), вне зависимости от этиологии заболевания. Установлено, что это осложнение развивалось преимущественно у детей в возрасте от двух до трех лет. Показано, что среди детей раннего возраста (до 3 лет) при ОСЛТ чаще диагностировались парагриппозные (46,7%) и РСВ инфекции (57,3%).

Детальное изучение начального периода развития ОСЛТ при парагриппе показало, что у большинства детей стеноз гортани развивался внезапно на фоне полного здоровья (65,7%) (чаще ночью с грубого «лающего» кашля), реже — в первые два дня заболевания при наличии уже имеющихся клинических признаков парагриппозной инфекции в виде триады симптомов — грубый «лающий» кашель, осиплость голоса, шумное стеногическое дыхание. Клиническая симптоматика ОСЛТ парагриппозной этиологии обычно развивалась в сочетании с умеренно или слабо выраженной интоксикацией (87,1% случаев) и умеренно выраженным с 1-го дня болезни катаральным синдромом с экссудативным компонентом (72,9% случаев). ОСЛТ при гриппе в большинстве случаев начинался внезапно на фоне интоксикации (62,2%), с повышением температуры тела до 39,0 С и выше. Развитие клинических проявлений ОСЛТ гриппозной этиологии наблюдалось в сочетании с сильно выраженным синдромом интоксикации (87,8% случаев) и скудным со 2–3 дня болезни катаральным синдромом со слабыми экссудативными явлениями (91,5%). При РСВ и аденовирусной инфекциях стеноз развивался как в первые два дня заболевания, так

Таблица 2

Распределение больных ОСЛТ в зависимости от клинических проявлений и этиологии заболевания

Клинические проявления		Частота регистрации клинических проявлений при ОСЛТ различной этиологии (%)			
		Гриппозной (1) (n=183)	Пара-гриппозной (2) (n=159)	РС-вирусной (n=136)	Аденовирусной (n=123)
Варианты стеноза	Первичный	89,0**2	72,1**1	85,5*2	86,5*2
	Повторный	7,3*2	19,3*1	10,2*2	9,6*2
	Рецидивирующий	3,7	8,6	4,3	3,9
Степень стеноза	I	71,4**2	44,3**1	70,1**2	68,3**2
	II	27,4**2	54,3**1	29,1**2	30,8**2
	III	1,2	1,4	0,8	0,9
Форма тяжести	Среднетяжелая	78,7	85,0	88,9*1	90,4*1
	Тяжелая	21,3	15,0	11,1*1	9,6*1

n — число детей; различия показателей статистически значимы: * — $p < 0,05$;** — $p < 0,001$ в при сравнении с гриппом (1) и парагриппом (2)

Таблица 3

Клинические признаки при вирусных моноинфекциях, протекающих с ОСЛТ

Клинические проявления			Частота встречаемости клинических признаков в зависимости от этиологии заболевания (%)			
			Гриппозной (1) (n=183)	Пара-гриппозная (2) (n=159)	РС-вирусная (n=136)	Аденовирусная (n=123)
Выраженные		Интоксикация	87,8**2	12,9**1	10,3**1	12,5**1
		Катаральный синдром	8,5**2	27,1**1	73,5**1	85,6**1
Начало стеноза	Внезапно на фоне	Полного здоровья	10,4**2	65,7**1	24,9*1**2	9,6**2
		Интоксикации	62,2**2	6,4**1	8,5**1	8,7**1
	Остро на фоне ОРВИ	1 день	15,23	20,7	25,6*1	22,1
		2 день	12,2	7,2	23,9*1**2	19,2*2
	3-5 день начала ОРВИ	Остро	0	0	7,7	11,5
		Постепенно	0	0	9,4**1,2	28,9**1,2

n — число детей; различия показателей статистически значимы: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ в сравнении с гриппом (1) и парагриппом (2)

и на более поздних сроках (3–5 сутки) в виде указанной выше триады или одного (двух) клинических симптомов ОСЛТ с последующим присоединением других признаков. Клиническая симптоматика ОСЛТ при РСВ инфекции развивалась в сочетании со слабо выраженным синдромом интоксикации (89,7%) и с постепенным нарастанием катарального синдрома (73,5%). При аденовирусной инфекции ОСЛТ, как правило, сочетался с умеренно выраженным синдромом интоксикации (87,5%), но ярким катаральным синдромом с сильно выраженными явлениями экссудативного воспаления, начиная с первого дня болезни (85,6%) (табл. 3).

Интоксикация и катаральный синдром были менее продолжительными при парагриппе ($3,66 \pm 0,17$ дней и $6,61 \pm 0,25$ дней, соответственно). При других инфекциях интоксикация длилась от $4,67 \pm 0,28$ до $5,83 \pm 0,37$ дней. Катаральный синдром дольше сохранялся при РСВ и аденовирусной инфекциях ($9,17 \pm 0,32$ и $8,22 \pm 0,35$ дней, соответственно).

Установлено, что стенотическое дыхание сохранялось дольше при РСВ инфекции ($2,05 \pm 0,14$

дней) и характеризовалось не только затрудненным вдохом, но нередко и выдохом (смешанная одышка). Шумное дыхание с инспираторной одышкой было более кратковременным при других исследованных инфекциях ($1,76 \pm 0,16$ – $1,97 \pm 0,18$ дней). Осиплость голоса была длительнее при парагриппе ($3,54 \pm 0,19$ дней) и более кратковременной при гриппе ($2,93 \pm 0,19$ дней). Переход сухого «лающего» кашля во влажный быстрее происходил при аденовирусной инфекции ($2,97 \pm 0,15$ дней), а при других инфекциях он сохранялся длительнее ($3,10 \pm 0,17$ – $3,22 \pm 0,16$ дней).

Результаты клинических наблюдений показали, что при парагриппе по мере исчезновения стенотических явлений и снижения температуры тела состояние детей быстро становилось удовлетворительным, средняя продолжительность синдрома ОСЛТ парагриппозной этиологии составила $1,45 \pm 0,14$ дней, тогда как при других вирусных моноинфекциях — варьировала в пределах от $1,68 \pm 0,13$ до $1,98 \pm 0,13$ дней. Продолжительность всего заболевания в целом, при всех ОРВИ, осложненных ОСЛТ,

Таблица 4

Клинические дифференциально-диагностические критерии респираторных вирусных моноинфекций, протекающих с ОСЛТ, у детей

Признаки	Грипп	Парагрипп	РСВ инфекция	Аденовирусная инфекция
Возрастная категория	1 год и старше	От 1 г. до 7 лет	От 6 мес. до 5 лет	От 1 г. до 7 лет
Начало ОСЛТ	Внезапно на фоне интоксикации	Внезапно на фоне полного здоровья	Остро на фоне ОРВИ	Остро на фоне ОРВИ
Осиплость голоса	Выраженная	Выраженная	Умеренная	Выраженная или умеренная
Кашель	Грубый «лающий» сухой	Грубый «лающий» сухой	«Лающий», приступообразный, спастический	«Лающий», мало продуктивный
Одышка	Инспираторная	Инспираторная	Инспираторная (или смешанная)	Инспираторная
Степень стеноза	I	I или II	I	I
Ведущий синдром	Интоксикация	Катаральные явления	Обструкция бронхов	Явления экссудативного воспаления
Выраженность интоксикации	Сильная	Умеренная или слабая	Слабая	Умеренная
Температура тела	39 °С и выше	37–38 °С	37,0–38,0 °С	38–39 °С
Катаральный синдром	Скудный со 2-3 дня болезни	Умеренный с первого дня болезни	Слабо выраженный с постепенным нарастанием	Сильно выраженный с первого дня болезни
Экссудативный компонент	Слабый	Умеренный	Необильный	Обильный
Гиперемия в ротоглотке	Умеренная	Слабая	Слабая	Яркая
Другие проявления	Инъекция сосудов склер, носовые кровотечения	Отсутствуют	Отсутствуют	Конъюнктивит; увеличение лимфоузлов, печени; синдром энтерита

составила от $9,00 \pm 0,40$ до $10,75 \pm 0,52$ дней, и достоверной зависимости от этиологического фактора выявлено не было.

Проведенный сравнительный анализ клинического течения ОСЛТ разной этиологии предопределил необходимость разработки дифференциально-диагностических критериев респираторно-вирусных моноинфекций, протекающих с ОСЛТ, путем определения наиболее значимых клинических признаков (табл. 4).

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования прямым ИФЛ методом на основе антител поликлонального типа дали исчерпывающую информацию об этиологии ОРВИ на ранних стадиях заболевания, подтверждаемую другими диагностическими методами в 95,1–98,4% случаев.

Острые стенозы гортани у детей развиваются при ОРВИ различной этиологии. Чаше других ОСЛТ провоцируют вирусы парагриппа, следующими по значимости являются аденовирусы и РСВ, тогда как вирусы гриппа обнаруживаются, главным образом, в период эпидемического подъема заболеваемости.

Определены основные, этиологически детерминированные, клинические дифференциально-диагностические критерии острой респираторной

вирусной моноинфекции, протекающей с ОСЛТ, к числу которых отнесены: выраженность интоксикации, катарального синдрома, поражений слизистых оболочек, явления экссудативного воспаления и обструкции бронхов.

Установлено, что клинические проявления, тяжесть и исход ОРВИ, осложненных ОСЛТ, зависят с высокой долей вероятности от этиологического фактора, что определяет целесообразность назначения противовирусных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Учайкин В. Ф. Острые респираторные вирусные инфекции // Рук-во по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. — С.163–193.
2. Таточенко В. К., Рачинский С. В., Волков И. К. и др. Практическая пульмонология детского возраста: Справочник (2-е изд.) — М., 2001. — 269 с.
3. Тимченко В. Н., Иванова Р. А. Острые респираторные вирусные инфекции // Инфекционные болезни у детей: Учебник для педиатр. фак. мед. вузов / Под ред. В. Н. Тимченко. 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2006. — С.141–187.
4. Алферов В. П., Джумук С. Ф., Липногорский С. Б. и др. Клиника и лечение стенозирующих ларинготрахеитов у детей. // Актуальные проблемы педиатрии / Под ред. В. П. Алферова, Ф. П. Романюка. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2002. — С. 89–94.

5. Соминина А. А., Милькинт К. К., Амосова И. В. и др. Быстрая диагностика гриппа и других ОРВИ иммунофлуоресцентным // Методические рекомендации. — СПб.: ГУ НИИ гриппа РАМН, 2006. — 10 с.
6. Афанасьева О. И., Суховецкая В. Ф., Осдак Л. В. и др. Клинико-лабораторная характеристика и терапия ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей // Детские инфекции. — 2005. — Том 4, № 1. — С. 32–36.
7. Амосова И. В. Разработка и усовершенствование средств и методов иммунодиагностики аденовирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009. — 25 с.
8. Buck A. A., Cart J. J. Comparison of a screening test and a reference test in epidemiologic studies I. Indices of agreement and their relation to prevalence. // Amer. J. Epidemiol., 1966, — Vol. 83, № 3. — P. 586–592.
9. Hijazi Z., Pacsa A., Eisa S. et al. Laboratory diagnosis of acute lower respiratory tract viral infections in children // J. Trop. Pediatr. — 1996. — Vol. 42. — P. 276–280.
10. Hadziyannis E., Sholtis W., Schindler S. et al. Comparison of VIDAS with direct immunofluorescence for the detection of respiratory syncytial virus in clinical specimens. // J. Clin. Virol. — 1999. — Vol. 14. — P. 133–136.
11. Irmen K. E., Kelleher J. J. Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses in a community hospital. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2000. — Vol. 7, № 3. — P. 396–403.

ETIOLOGY AND CLINICAL FEATURES ACUTE STENOSING LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN

V. F. Suhovetskaya, K. K. Milkint, O. I. Afanasieva,
E. A. Dondurei, L. V. Osidak, V. P. Drinevsky, E. A. Gintovt

◆ **Resume:** A comparative analysis of the development of clinical symptoms of viral ASLT monoinfection different etiology in children from 1 month. to 17 years. The severity of disease, severity and duration of stenosis of the larynx depend on the etiology of the disease. The differential-diagnostic criteria for respiratory viral monoinfection proceeding with ASLT, by identifying the most significant clinical symptoms.

◆ **Key words:** acute respiratory viral infection; acute stenosing laryngotracheitis; method of immunofluorescence.

◆ Информация об авторах

Суховецкая Вера Федотовна — к. м. н.
НИИ гриппа СЗО РАМН, отделение РВИ у детей.
197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Милькинт Кира Константиновна — к. м. н.
НИИ гриппа СЗО РАМН, отделение РВИ у детей.
197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Афанасьева Ольга Ивановна — к. м. н.
НИИ гриппа СЗО РАМН, отделение РВИ у детей.
197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Дондурей Елена Александровна — д. м. н.
НИИ гриппа СЗО РАМН, отделение РВИ у детей.
197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Осидак Людмила Викторовна — д. м. н., профессор.
НИИ гриппа СЗО РАМН, отделение РВИ у детей.
197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Дринеvский Владимир Павлович — д. м. н., профессор.
НИИ гриппа СЗО РАМН, отделение РВИ у детей.
197376 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Гинтовт Елизавета Алексеевна — к. м. н., доцент.
Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Suhovetskaya Vera Fedotovna — MD, PhD.
Research Institute of Influenza.
197376 Saint-Petersburg, prof. Popov street, 15/17.E-mail:
verafedotovna@mail.ru.

Milkint Kira Konstantinovna — MD, PhD.
Research Institute of Influenza.
197376 Saint-Petersburg, prof. Popov street, 15/17.E-mail:
verafedotovna@mail.ru.

Afanasieva Olga Ivanovna — MD, PhD.
Research Institute of Influenza.
197376 Saint-Petersburg, prof. Popov street, 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Dondurei Elena Alexandrovna — MD, PhD, doctor of medical science. Research Institute of Influenza.
197376 Saint-Petersburg, prof. Popov street, 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Osidak Lyudmila Viktorovna — MD, PhD, doctor of medical science, professor. Research Institute of Influenza.
197376 Saint-Petersburg, prof. Popov street, 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Drinevsky Vladimir Pavlovich — MD, PhD, doctor of medical science, professor. Research Institute of Influenza.
197376 Saint-Petersburg, prof. Popov street, 15/17.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

Gintovt Elizaveta Alekseevna — MD, PhD, senior lecturer.
M. G. Danilevich department of infectious diseases at children.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy.
Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100.
E-mail: verafedotovna@mail.ru.

© В. Н. Тимченко¹,
Ю. А. Архипова²

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² СПб ГУЗ «Специализированный дом
ребенка № 16 (психоневрологический)»

Резюме. В статье представлены сведения о динамике физического развития детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами и воспитывающихся в условиях закрытого детского учреждения. Представлены данные о влиянии особенностей вскармливания таких детей на параметры физического развития.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; дети; физическое развитие; питание.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

ВИЧ-инфекция относится к числу наиболее распространенных и опасных инфекций человека. В мире ежедневно инфицируется ВИЧ свыше 15 тысяч человек [13]. Отмечается неблагоприятная тенденция роста числа инфицированных ВИЧ, и в том числе в России [2, 13, 16]. В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем является рост распространенности ВИЧ-инфекции среди женщин детородного возраста, наметившийся в связи с увеличением гетеросексуального компонента в передаче ВИЧ [3, 4, 9, 10, 14, 15]. Соответственно, происходит неуклонное увеличение общего количества детей, рожденных такими женщинами, в том числе детей, инфицированных ВИЧ в результате вертикальной трансмиссии [8, 10]. В связи с тем, что ВИЧ-позитивные женщины часто социально неблагополучны, происходит увеличение количества детей, оставшихся без попечения [1, 3, 11, 12].

Перинатальная ВИЧ-инфекция оказывает значительное влияние на физическое развитие детей, приводя к его задержке по сравнению с физическим развитием здоровых сверстников и дисгармоничности с первых месяцев жизни [5–7, 17]. Социальный фактор усугубляет данные нарушения [5]. Динамика основных показателей физического развития, в особенности, роста, связана с функцией иммунной системы и с течением заболевания, отражает его тяжесть и служит дополнительным объективным критерием эффективности терапии [5, 17]. Имеются литературные данные о том, что задержка роста является одним из признаков прогрессирования заболевания [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики физического развития детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе СПб ГУЗ «Специализированный дом ребенка № 16 (психоневрологический)». В ходе выполнения работы проведена оценка антропометрических данных 156 детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами. Первую (I) группу составило 58 детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, из них 33 ребенка составило подгруппу доношенных детей и 25 — недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 27–38 недель. Вторая (II) группа представлена 98 детьми ВИЧ-инфицированных женщин, неинфицированными ВИЧ, — из них 73 ребенка составило подгруппу доношенных детей и 25 — недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 30–37 недель. Решение о постановке или отмене диагноза ВИЧ-инфекции принималось Комиссией по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей (председатель — проф. А. Г. Рахманова) на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

Оценка физического развития детей проводилась ежемесячно и включала фиксацию показателей массы тела, длины тела, окружности головы (ОГ), окружности грудной клетки (ОГр). Результаты интерпретировались также с использованием методов вычисления индексов физического развития (Юрьев В. В. и соавт., 2006 г.).

УДК: 616.98-053.2

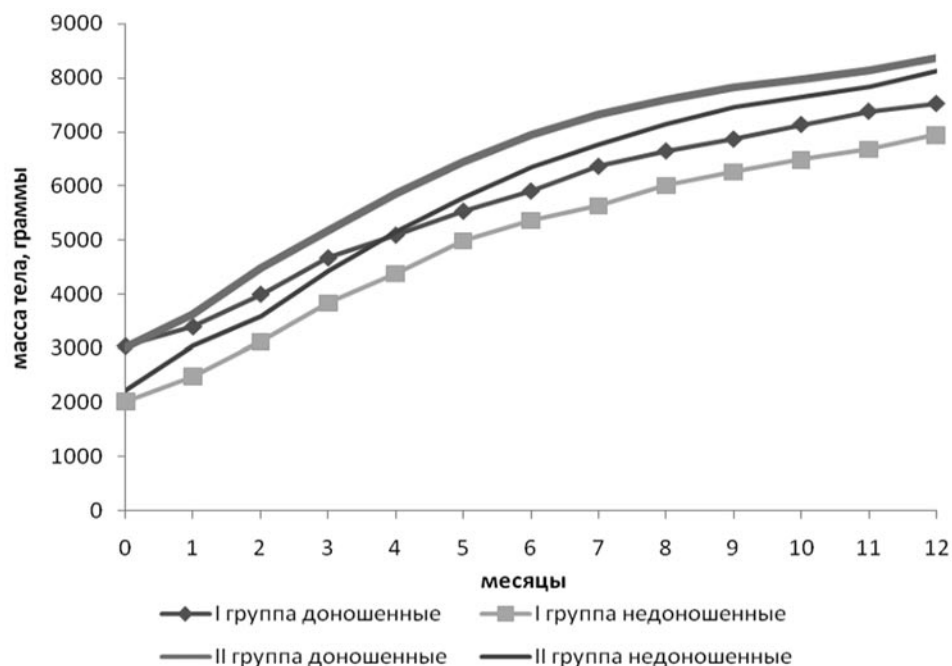


Рис. 1. Средние значения массы тела детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами

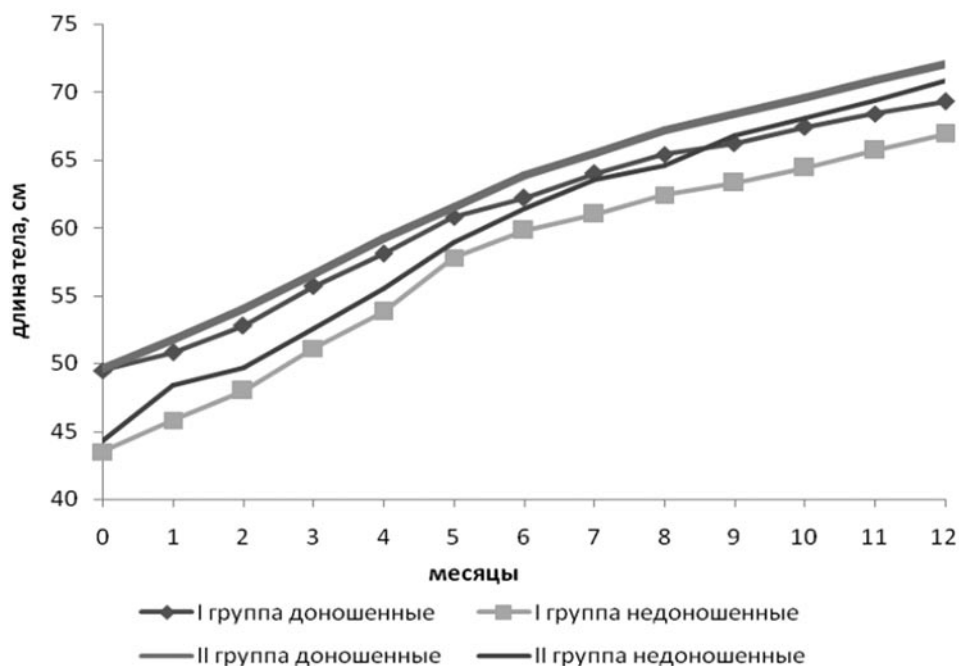


Рис. 2. Динамика длины тела детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами

Обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин (M), стандартной ошибки средней (m). Оценка значимости количественных показателей в двух независимых выборках проводилась с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что дети обеих групп развивались с задержкой, более выраженной в группе ВИЧ-инфицированных детей. Средние значения массы и длины тела обследованных детей при рождении и в течение 12 месяцев жизни представлены на рисунках 1 и 2.

Сравнение параметров физического развития доношенных и недоношенных детей I группы выявляет меньшие значения массы тела, длины тела, окружности головы и грудной клетки у недоношенных детей ($p < 0,001$). Различия в массе тела между детьми подгрупп сохраняются в течение года ($p < 0,001$ в 2 месяца, $p < 0,005$ в 1 и 3 месяца, $p < 0,05$ в 4–12 месяцев), так же как и различия в длине тела ($p < 0,001$ в 2–4, 7 месяцев, $p < 0,005$ в 1, 8–10 месяцев, $p < 0,01$ в 5, 6, 11 месяцев, $p < 0,05$ в 12 месяцев). Различия значений окружностей головы и груди между детьми подгрупп были непостоянными, при этом начиная с 8 месяцев, различия в окружности головы между доношенными и недоношенными детьми I группы не выявлялись. Параметры физического развития ВИЧ-инфицированных детей не зависели от того, была ли им назначена высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции.

Доношенные и недоношенные дети II группы различаются по массе, росту, окружностям головы и груди при рождении ($p < 0,001$). В дальнейшем различие по массе сохраняется в продолжение 10 месяцев ($p < 0,001$ в 1–7 месяцев, $p < 0,005$ в 8 месяцев, $p < 0,01$ в 9 месяцев, $p < 0,05$ в 10 месяцев). Различия в длине тела сохраняются в течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$ в 1–4, 8 месяцев, $p < 0,005$ в 5–7 месяцев, $p < 0,01$ в 11 месяцев, $p < 0,05$ в 9, 10, 12 месяцев). Величины окружности головы сравниваются у доношенных и недоношенных детей II группы с 9 месяцев, величины окружности груди — с 10 месяцев.

Сравнение параметров физического развития при рождении доношенных детей I и II групп различий не выявило. Обращает на себя внимание то, что в подгруппах доношенных детей обеих групп средние значения массы тела, роста и окружности груди при рождении определяются как соответствующие возрасту. В то же время средние значения окружности головы доношенных детей при рождении соответствуют значениям диапазона ниже среднего. Так, окружности головы доношенных ВИЧ-позитивных детей при рождении в среднем равны $33,9 \pm 0,3$ см, доношенных ВИЧ-негативных детей — $34,0 \pm 0,2$ см.

Различия в параметрах физического развития между доношенными детьми двух групп начинают проявляться с двухмесячного возраста, в первую очередь происходит отставание в массе ВИЧ-инфицированных детей от ВИЧ-негативных детей, эти тенденции сохраняются в течение всего года ($p < 0,001$ в 4–12 месяцев, $p < 0,005$ в 3 месяца, $p < 0,05$ в 2 месяца). Различия в длине тела проявляются позже, только с 6 месяцев ($p < 0,001$ в 9–12 месяцев, $p < 0,005$ в 8 месяцев, $p < 0,05$ в 6–7 месяцев). Окружности головы становятся различными с 3 ме-

сяцев ($p < 0,001$ в 6–7 и 9–12 месяцев, $p < 0,005$ в 4–5, 8 месяцев, $p < 0,01$ в 3 месяца), так же как и окружности груди ($p < 0,001$ в 6–12 месяцев, $p < 0,005$ в 5 месяцев, $p < 0,01$ в 4 месяца, $p < 0,05$ в 3 месяца).

При сравнении физического развития недоношенных детей двух групп различия выявлены только в величинах окружности головы ($p < 0,05$). Различия непостоянны: они сохраняются в течение 3 месяцев, затем появляются вновь с 7 месяцев ($p < 0,001$ в 9–12 месяцев, $p < 0,005$ в 1 и 8 месяцев, $p < 0,01$ в 7 месяцев, $p < 0,05$ в 2–3 месяца). Наиболее постоянны различия массы тела, которые персистируют с 1 месяца до года ($p < 0,001$ в 6–12 месяцев, $p < 0,005$ в 4 месяца, $p < 0,01$ в 1–3, 5 месяцев). Различия в длине тела появляются с 6 месяцев, так же как и при сравнении параметров физического развития доношенных детей двух групп ($p < 0,001$ в 9–12 месяцев, $p < 0,005$ в 7 месяцев, $p < 0,05$ в 6, 8 месяцев). Меньшие размеры окружности груди выявлены у недоношенных детей I группы в 1–2, а затем с 7–12 месяцев ($p < 0,001$ в 9–12 месяцев, $p < 0,005$ в 1, 7, 8 месяцев, $p < 0,05$ в 2 месяца).

Установлено, что значения индекса Эрисмана становятся ниже у доношенных детей I группы по сравнению с доношенными детьми II группы с 3 месяцев, в 12 месяцев различия не определяются ($p < 0,001$ в 5–10 месяцев, $p < 0,01$ в 4 месяца, $p < 0,05$ в 3 и 11 месяцев). Различия в значениях индекса Эрисмана среди недоношенных детей двух групп достоверны только в период 7–8 месяцев ($p < 0,05$). К году жизни средние значения индекса Эрисмана у детей обеих групп соответствуют средневозрастным.

Доношенные и недоношенные дети I группы различаются по значениям индекса массы тела (ИМТ) только в 1 месяц жизни ($p < 0,01$), II группы — в 2 месяца ($p < 0,01$). Значения ИМТ оказываются больше в подгруппе доношенных ВИЧ-негативных детей по сравнению с доношенными ВИЧ-позитивными детьми в 1 месяц, затем с 3 по 10 месяцев жизни ($p < 0,001$ в 4–9 месяцев, $p < 0,01$ в 1 и 10 месяцев, $p < 0,05$ в 3 месяца). ИМТ недоношенных детей II группы достоверно выше ИМТ недоношенных детей I группы практически постоянно, за исключением 2 месяцев ($p < 0,001$ в 7–8 месяцев, $p < 0,005$ в 6, 9, 12 месяцев, $p < 0,01$ в 1 месяц, $10 p < 0,05$ в 3–5, 11 месяцев).

Индекс пропорциональности (отношение величины окружности головы к длине тела) был различным среди доношенных и недоношенных детей I группы в 1–10 месяцев ($p < 0,001$ в 4 месяца, $p < 0,005$ в 3 месяца, $p < 0,01$ в 5–10 месяцев, $p < 0,05$ в 1 и 2 месяца). Среди таких же подгрупп ВИЧ-негативных детей различия выявлены в 1–4 и в 8 месяцев ($p < 0,001$ в 1–3 месяца, $p < 0,01$ в 4 месяца,

$p < 0,05$ в 5 месяцев). Различия между значениями индекса пропорциональности между доношенными детьми двух групп выявлены только в 1 месяц жизни ($p < 0,05$), между недоношенными детьми — не выявлены.

Индекс стени был различным у доношенных и недоношенных ВИЧ-позитивных детей только в возрасте 1 месяц ($p < 0,05$), у ВИЧ-негативных — в 2 месяца ($p < 0,05$). В то же время различия между значениями индекса стени среди доношенных детей двух групп сохраняются постоянно с 3 месяцев ($p < 0,001$ в 5–10 месяцев, $p < 0,005$ в 4 месяца, $p < 0,05$ в 3, 11–12 месяцев), среди недоношенных — с 6 месяцев жизни ($p < 0,001$ в 8 месяцев, $p < 0,005$ в 7, 11 месяцев, $p < 0,05$ в 6, 9, 10, 12 месяцев). Уже начиная с 3 месяцев, значения индекса стени, характеризующиеся как «умеренная долихоморфия» (от 1,25 до 1,35) становятся единичными среди детей II группы, а с 6 месяцев — не встречаются (все результаты оцениваются как «мезоморфия»). В I группе оценки, соответствующие «умеренной долихоморфии», встречаются во все возрастные периоды, по 8 месяцев включительно в единичных случаях выявляются оценки, соответствующие «выраженной долихоморфии».

Величины индекса Коула демонстрируют дефицит массы тела по отношению к росту у ВИЧ-инфицированных детей при рождении и в течение всего срока наблюдения. У детей II группы средние величины индекса Коула при рождении также указывают на дефицит массы относительно роста, однако средние величины этого индекса с 1 по 9 месяцев жизни у доношенных детей и с 5 по 8 месяцев у недоношенных детей приобретают нормальные значения. Различия индекса Коула между доношенными и недоношенными ВИЧ-инфицированными детьми имеют место в 1–3, 7, 9–12 месяцев ($p < 0,005$ в 1, 2 месяца, $p < 0,05$ в 3, 7, 9–12 месяцев). Различия в значениях индекса между доношенными и недоношенными ВИЧ-негативными детьми определяются в течение 7 месяцев жизни ($p < 0,001$ в 2 и 3 месяца, $p < 0,005$ в 1, 5, 7 месяцев, $p < 0,01$ в 4 и 6 месяцев). Начиная с 2 месяцев, постоянны различия величин индекса Коула между доношенными детьми I и II групп ($p < 0,001$ в 4–10, 12 месяцев, $p < 0,01$ в 11 месяцев, $p < 0,05$ в 2–3 месяца), в течение всего периода наблюдения — между недоношенными детьми двух групп ($p < 0,01$ в 8–12 месяцев, $p < 0,005$ в 1, 5–7 месяцев, $p < 0,01$ в 2, 4 месяца, $p < 0,05$ в 3 месяца).

При анализе влияния вида вскармливания обследуемых детей на их физическое развитие установлено, что воспитанники Дома ребенка с ВИЧ-инфекцией, получавшие смесь «Тёма» (Юнимилк), уже начиная с 9 месяцев имели меньшие значения индекса пропорциональности, косвенно свидетель-

ствующие о большем уровне биологической зрелости, по сравнению с детьми, получавшими другие адаптированные смеси ($p < 0,05$), с течением времени различия между выделенными группами детей усугубляются ($p < 0,005$ с 11 месяцев). В 9 месяцев у получающих смесь «Тёма» ВИЧ-позитивных детей длина тела оказывается большей относительно длины тела детей, получающих другие адаптированные смеси ($p < 0,05$). Кроме того, к году жизни дети I группы, получавшие смесь «Тёма», отличались большими значениями индекса стени, свидетельствующие о менее выраженной долихоморфии ($p < 0,05$).

В группе ВИЧ-негативных детей определяются меньшие значения индекса пропорциональности у детей, вскармливаемых смесью «Тёма», начиная с 10 месяцев жизни ($p < 0,01$), а также большая длина тела ($p < 0,05$).

Подобное воздействие смесей «Тёма» на динамику физического развития воспитанников Дома ребенка можно объяснить содержанием в смесях компании «Юнимилк» полноценного, легко усваиваемого белка и комплекса витаминов для активного роста.

ВЫВОДЫ

Для детей ВИЧ-позитивных женщин, воспитывающихся в условиях закрытого детского учреждения, характерно отставание в физическом развитии, в большей степени выраженное у ВИЧ-инфицированных детей. Физическое развитие детей ВИЧ-инфицированных женщин уже при рождении является дисгармоничным, с нормальными значениями массы, длины тела и окружности груди и относительно малыми размерами головы. При дальнейшем наблюдении установлено, что ВИЧ-позитивных детей отличают меньшие масса и длина тела, окружности головы и груди, а также дефицит массы относительно длины тела по сравнению с неинфицированными ВИЧ детьми ВИЧ-позитивных женщин.

Необходимо подчеркнуть важность дифференцированного подхода к выбору адаптированной смеси для вскармливания детей первого года жизни, с учетом состояния их здоровья. Следует отдавать предпочтение адаптированным смесям с хорошей переносимостью, обладающим высокой биологической и пищевой ценностью, обеспечивающими адекватное развитие детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акатова Н. Ю., Степанова Е. В., Миллер Б. и др. Эффективность мониторинга индикаторов профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку // Альманах «Инфекционные болезни — 2009 г.» / Под общей редак-

- цией Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой, А. А. Яковлева. — СПб.: Изд-во ВВМ, 2009. — С. 15–19.
2. Голиусов А. Т. Проблемы и перспективы реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения по разделу «Профилактика ВИЧ инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» в 2009 году // Альманах «Инфекционные болезни — 2009 г.» / Под общей редакцией Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой, А. А. Яковлева. — СПб.: Изд-во ВВМ, 2009. — С. 7–11.
 3. Додонов К. Н. Проблемы диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных детей: анализ ситуации в России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2009. — № 2. — С. 50–54.
 4. Доклад о глобальной эпидемии СПИДА 2008. — Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДУ (ЮНЭЙДС), 2008. — 360 с.
 5. Петрова А. Г. Клинико-иммунологические аспекты перинатальной ВИЧ-инфекции у детей — оптимизация диагностики, лечения и реабилитации. Автореф. дис. д. м. н. — Красноярск, 2008. — 47 с.
 6. Петрова А. Г., Евсеева М. Г., Киклевич В. Т., Варнакова В. Д. Основные параметры физического развития перинатально ВИЧ-инфицированных детей-сирот // Детские инфекции. — 2006. — № 1. — С. 70–73.
 7. Петрова А. Г., Смирнова С. В., Киклевич В. Т., Москалева Е. В., Шугаева С. Н., Евсеева М. Г., Гукалова Л. А., Грабовецкая Н. А., Деняк А. А. Варианты прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции и манифестация ВИЧ-ассоциированной патологии у детей // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 98–100.
 8. Приймак Д. В. Система профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в Российской Федерации. Автореферат дис. к. м. н., М., 2006. — 27 с.
 9. Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. ВИЧ-инфекция у детей. — СПб, «Питер», 2003 — 448 с.
 10. Рахманова А. Г., Ястребова Е. Б., Виноградова Е. Н. и др. ВИЧ-инфекция у детей // Детские инфекции. — 2004. — № 4. — С. 7–10.
 11. Рахманова А. Г., Ястребова Е. Б., Ким О. А. и др. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции у женщин и детей, опыт работы городской комиссии // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, специальный выпуск «Библиотека врача терапевта», 2005. — С. 38–42.
 12. Садовникова В. Н., Рахманова А. Г., Ястребова Е. Б. и др. Медико-социальное обеспечение ВИЧ-инфицированных детей // Детские инфекции. — 2007. — № 4. — С. 71–75.
 13. Цинзерлинг В. А., Чухловина М. Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей многопрофильных стационаров. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. — 448 с.
 14. Ястребова Е. Б., Рахманова А. Г., Курильская М. Б. и др. Перинатальная ВИЧ-инфекция у детей Санкт-Петербурга (клиника, диагностика, лечение) // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 6. — С. 27–31.
 15. Aldrovandi G. M., Lindsey J. C., Jacobson D. L. at al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth // AIDS. — 2009. — № 23 (6). — P. 661–672.
 16. Cohen M. S., Hellmann N., Levy J. A. at al. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic // J. Clinical Investigation. — 2008. — № 4. — P. 1244–1254.
 17. Isanaka S., Duggan C., Fawzi W. W. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children // Nutrition reviews. — 2009. — № 67 (6). — P. 343–359.
 18. Majaliwa E. S., Mohn A., Chiarelli F. Growth and puberty in children with HIV infection // J. endocrinological investigation. — 2009. — № 32 (1). — P. 85–90.

THE FEATURES OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF FIRST-YEAR INFANTS BORN TO HIV-POSITIVE WOMEN

V. N. Timchenko, Y. A. Arkhipova

◆ **Resume:** The article presents information about the dynamics of physical development of first-year infants born to HIV-infected women and brought up in an orphans' house. Data about influence of features of feeding of such children on parameters of their physical development is presented.

◆ **Key words:** HIV infection; children; physical development; feeding.

◆ Информация об авторах

Тимченко Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Архипова Юлия Анатольевна — врач-невролог.

СПб ГУЗ «Специализированный дом ребенка № 16 (психоневрологический)». Бобруйская ул., 13, Санкт-Петербург, 195009. E-mail: juliarkh@mail.ru.

Timchenko Vladimir Nikolaevich — professor, head of the department. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, St.-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Arkhipova Yuliya Anatolevna — physician.

SPb GUZ «Specialized children's home № 16 (psychoneurological)». Bobruiskaya st., 13, St.-Petersburg, 195009. E-mail: juliarkh@mail.ru.

© И. А. Ушакова¹, В. Б. Егоров¹,
Е. В. Рожкова², Л. И. Коробов²

Башкирский государственный
медицинский университет;

¹ кафедра детских инфекций;

² кафедра медико-профилактического
дела с курсами гигиены, эпидемиологии
и организации санэпидслужбы и гигиены
труда и профболезней ИПО.

Резюме. Показано обеспечение комплекса мероприятий по поддержанию статуса территории, свободной от полиомиелита в Республике Башкортостан, которые проводятся совместно педиатрами, инфекционистами, детскими неврологами, эпидемиологами, вирусологами. Важная роль отведена активному лабораторному поиску полиомиелита среди детей с клиническим синдромом острого вялого паралича. Результаты лабораторных исследований подтверждают эффективность плановой вакцинопрофилактики, отсутствие диких полиовирусов в фекалиях больных и здоровых детей и сточных водах.

Ключевые слова: полиомиелит; постсертификационный период; острый вялый паралич.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО И ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ПОЛИОМИЕЛИТОМ И ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН В ПОСТСЕРТИФИКАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

С июня 2002 года Республика Башкортостан, как и вся территория Российской Федерации, относится к числу территорий, свободных от полиомиелита. Реализация мероприятий Программы ликвидации полиомиелита в республике осуществлялась в соответствии с планом действий на 2009–2011 годы, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Башкортостан и Управлением Роспотребнадзора по Республике Башкортостан от июля 2009 года № 1290/Д/134.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Показать комплекс мероприятий, осуществляемый врачами разных специальностей в обеспечении эпиднадзора за полиомиелитом в постсертификационный период; дать оценку клинического аспекта программы ликвидации полиомиелита в Республике Башкортостан на примере работы республиканской комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых параличей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Использованы данные отчета «О регистрации полиомиелита и острых вялых параличей», ф. № 6 «О контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний», протоколы заседаний комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых параличей Минздрава Республики Башкортостан за 2005–2009 гг., истории болезни детей инфекционной клинической больницы № 4 г. Уфы и Детского Центра неврологии и психопилептологии РКБ № 2 Минздрава Республики Башкортостан, протоколы результатов лабораторных исследований на полиомиелит из Национальной лаборатории по диагностике полиомиелита, региональной лаборатории по диагностике полиомиелита (ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», вирусологической лаборатории ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Золотым стандартом подтверждения истинного отсутствия полиомиелита является активный поиск полиомиелита среди детей с синдромом острого вялого паралича. С целью исключения некачественной диагностики и своевременного оказания квалифицированной помощи все дети с синдромом острого вялого паралича, выявленные в городах и районах республики, в течение первых суток переводятся по скорой помощи в специализированные учреждения — Детский центр неврологии и психопилептологии РКБ № 2, где им проводится ЭНМГ и другие методы следования, в том числе отбор проб фекалий на вирусологические исследования. Каждый случай острого вялого паралича при регистрации через 60 дней рассматривается на заседаниях комиссии Минздрава Республики Башкортостан по диагностике

УДК: 616.832.21-002-053.2

Таблица 1

Структура ОВП в Республики Башкортостан в 2005–2009 годах (абс. число)

Нозологическая форма	Годы				
	2005	2006	2007	2008	2009
Острый паралитический полиомиелит	0	0	0	0	0
Вакциноассоциированный полиомиелит у реципиента	1	1	0	0	0
Полирадикулонейропатия	1	4	2	2	3
Острый миелит	3	0	0	1	1
Травматическая мононейропатия конечности	6	6	2	5	5
Опухоли ЦНС	1	1	1	1	0
Итого	12	12	5	9	9

Таблица 2

Охват профилактическими прививками населения Республики Башкортостан в 2005–2009 годах (% привитых от числа состоящих на учете)

Вид прививки	Возраст	Годы				
		2005	2006	2007	2008	2009
Против полиомиелита						
Своевременность вакцинации	до 12 мес.	98,7	98,5	98,7	98,6	98,6
Своевременность 2 ревакцинации	до 24 мес.	98,3	98,1	98,2	97,9	98,3
3 ревакцинация	14 лет	99,8	99,0	99,2	98,9	99,3

полиомиелита и острых вялых параличей, председателем которой является главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, секретарем — заведующий отделом эпидемиологии ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан». Показателем качества работы комиссии является отсутствие расхождений в окончательных диагнозах с данными Национального комитета экспертов. Исходя из численности детского населения в республике за календарный год должно быть выявлено и вирусологически обследовано на полиомиелит в Национальной или Региональной лаборатории не менее 7 детей.

В 2009 году в республике зарегистрировано 9 случаев острых вялых параличей по окончательному диагнозу у детей до 14 лет включительно. Показатель выявления случаев острого вялого паралича составил 1,3 на 100 тыс. детей при регламентированном критерии не менее 1,0. Случаи острого вялого паралича выявлены на 8 административных территориях республики. Повторно были осмотрены с проведением ЭНМГ 100% больных. Адекватность отбора проб фекалий для вирусологических исследований (2 пробы стула не позднее 14 дней от начала паралича) составила 100% (2008 г. — 90%).

В клинических диагнозах преобладала травматическая мононейропатия нижней конечности, поражение седалищного нерва, в следствии инъекции в область ягодичцы. Полное выздоровление — отсутствие остаточных парезов к 60 дню было только у 2 больных.

В 2009 году зарегистрировано 2 «горячих» случая — у детей с 1–2 прививками (в анамнезе 9 неполный курс вакцинации по возрасту). Во всех случаях ОВП вирусы полиомиелита не обнаружены.

В 2009 году своевременно охвачены вакцинацией к 12 месяцам жизни 98,6% детей (2008 г. — 98,6%), второй ревакцинацией к 24 месяцам — 98,3% (2008 г. — 97,9%). На всех административных территориях показатели своевременного охвата прививками против полиомиелита выше 95%.

В 2009 году на напряженность иммунитета к полиомиелиту были исследованы сыворотки от 201 ребенка с известным прививочным анамнезом. Удельный вес детей без иммунного ответа к первому типу полиовируса составил 3,0%, ко второму типу — 3,0%, к третьему типу полиовируса — 18,4%, трижды серонегативных не выявлено. Результаты исследований подтверждают эффективность вакцинопрофилактики детей.

В 2009 году в республику прибыли 174 ребенка из семей переселенцев, в основном, из Узбекистана и Азербайджана. Привиты 43 ребенка из 43 подлежащих (100,0%), в том числе дети до 5 лет — 13 человек. В республике проведена дополнительная «подчищающая» иммунизация в отдельных населенных пунктах 6 территорий. Охват подлежащих контингентов прививками против полиомиелита в 2009 году в ходе проведения кампании «подчистки» составил в I и II турах по 98,9%, привито 1307 детей в возрасте от 12 до 36 месяцев (2008 г. — 1462 ребенка в возрасте от 3 до 36 месяцев, охват составил 98,8 и 99,5% в двух турах соответственно).

В республике продолжается замена устаревшего холодильного оборудования для хранения вакцин в лечебно-профилактических учреждениях. В 2009 году ЛПУ городов и районов республики закуплены 71 единица холодильного оборудования для прививочных кабинетов (41 холодильник и 30 термоконтейнеров) для хранения и транспортирования медицинских иммунобиологических препаратов, в том числе термолабильной живой полиомиелитной вакцины, из них по приоритетному национальному проекту «Здоровье» — 2, из муниципальных бюджетов — 27, за счет средств предприятий — 11, из других источников финансирования — 31 (2008 г. — 113 холодильников и 110 термоконтейнеров).

С целью контроля циркуляции энтеровирусов на объектах окружающей среды и среди населения в 2009 году в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» проведены вирусологические исследования 236 проб сточной воды (2008 г. — 234) в городах Уфа, Стерлитамак, Белорецк, Туймазы, 120 проб воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения (2008 г. — 98), 50 проб фекалий от детей до 5 лет из дома ребенка г. Стерлитамак и 13 детей до 5 лет из семей беженцев и переселенцев.

Из 71 лабораторной пробы сточной воды выделено 57 штаммов вакцинных полиовирусов (в том числе полиовирусы I типа — 14, II типа — 26, III типа — 17, смеси вирусов полиомиелита — 7) и энтеровирусы ЕСНО — 7 штаммов. Удельный вес проб с положительным результатом составил 30%, что свидетельствует о широкой циркуляции вакцинных штаммов вирусов полиомиелита и энтеровирусов в сточных водах хозяйственно-бытовой канализации.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими, вирусологическими, эпидемиологическими методами подтверждено отсут-

ствие дикого вируса полиомиелита в Республике Башкортостан в постсертификационный период.

2. Охват прививками против полиомиелита в рамках национального календаря прививок достаточный, результаты серовирусологических исследований подтверждают эффективность вакцинопрофилактики.
3. Систематически проводимые заседания республиканской комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых параличей усиливают клиническую настороженность к полиомиелиту врачей различных специальностей — детских неврологов, педиатров, ортопедов, травматологов, нейрохирургов.
4. Проводимый комплекс мероприятий по надзору за полиомиелитом достаточный и позволяет поддерживать статус территории свободной от полиомиелита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинская Е. В., Чернявская О. П. Клинические аспекты международной программы ликвидации острого полиомиелита // Материалы научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения М. П. Чумакова «Актуальные проблемы медицинской вирусологии». — М., 1999. — С. 35.
2. Онищенко Г. Г., Дроздов С. Г., Лялина Л. В., Бичурина М. А., Грачев В. П., Иванова О. Е., Ясинский А. А., Романенкова Н. И., Жебрун А. Б. Проблемы ликвидации полиомиелита, — Санкт-Петербург, 2008. — 304 с.
3. Садовникова В. Н. Эпидемиологический надзор за полиомиелитом на этапе его ликвидации: Автореф. дис.канд. мед.наук. — М., 2002. — 37 с.
4. Скрыбина С. В., Снитковская Т. Э., Романенко В. В. и др. Ликвидация полиомиелита в России / Под ред. Е. Н. Беляева, А. А. Ясинского. — М., 2006. — С. 44–50.

ENSURING CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND VIROLOGICAL SURVEILLANCE OF POLIO AND ACUTE FLACCID PARALYSIS IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN IN PERIOD POSTCERTIFICATION

I. A. Ushakova, V. B. Egorov, E. V. Rozhkova, L. I. Korobov

◆ **Resume:** The provide a range of activities shown for the maintenance of the status of the free territory of poliomyelitis in the Republic of Bashkortostan, which are held together pediatricians, infectious disease specialists, pediatric neurologists, epidemiologists, virologists. An important role is assigned to an active laboratory finding of polio among children with clinical syndrome of acute

flaccid paralysis. Results of laboratory studies confirm the effectiveness of routine vaccination, the absence of wild poliovirus in the feces of patients and healthy children and wastewater.

◆ **Key words:** polio; postcertification period; acute flaccid paralysis.

◆ Информация об авторах

Ушакова Ирина Андреевна — доцент, к. м. н., кафедра детских инфекций, главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Башкирский государственный медицинский университет. Ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.

Ushakova Irina Andreevna — MD, PhD, senior lecturer. Bashkir State Medical University
Lenina st., 3, Ufa, Bashkortostan Republic, 450000.
E-mail: egorovvb@mail.ru.

Егоров Валерий Борисович — профессор, д. м. н., заведующий кафедрой детских инфекций. Башкирский государственный медицинский университет. Ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.

Egorov Valeriy Borisovich — MD, PhD, professor. Bashkir State Medical University
Lenina st., 3, Ufa, Bashkortostan Republic, 450000.
E-mail: egorovvb@mail.ru.

Рожкова Елена Владимировна — к. м. н., ассистент, кафедра медико-профилактического дела с курсами гигиены, эпидемиологии и организации санэпидслужбы и гигиены труда и профболезней ИПО. Башкирский государственный медицинский университет. Ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.

Rozhkova Elena Vladimirovna — MD, PhD, assistant. Bashkir State Medical University
Lenina st., 3, Ufa, Bashkortostan Republic, 450000.
E-mail: egorovvb@mail.ru.

Коробов Леонид Игнатьевич — ассистент, кафедра медико-профилактического дела с курсами гигиены, эпидемиологии и организации санэпидслужбы и гигиены труда и профболезней ИПО. Башкирский государственный медицинский университет. Ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, 450000. E-mail: egorovvb@mail.ru.

Korobov Leonid Ignatevich — MD, PhD, assistant. Bashkir State Medical University
Lenina st., 3, Ufa, Bashkortostan Republic, 450000.
E-mail: egorovvb@mail.ru.

© Т. А. Чеботарева¹,
В. В. Малиновская²,
Л. Н. Мазанкова¹, С. К. Каряева³,
О. В. Паршина²,
Т. С. Гусева², В. В. Лазарев³,
З. Д. Калоева³

¹ Кафедра детских инфекционных
болезней, Российская медицинская
академия последипломного образования

² Лаборатория онтогенеза и коррекции
системы интерферона, ГУ НИИ
эпидемиологии и микробиологии
им. Н. Ф. Гамалеи РАМН

³ Кафедра поликлинической педиатрии,
Северо-Осетинская медицинская
академия

Резюме. Изучены основные
параметры иммунного и
интерфероновых статусов часто
болеющих детей 2–6 лет. Показано,
что у обследованных детей были
выявлены лабораторные признаки
вторичных иммунодефицитов,
преимущественно в клеточном
звене иммунитета. Проведена
оценка эффективности различных
способов вакцинации против гриппа
в группе часто болеющих и доказана
целесообразность применения
препарата виферон дополнительно
к вакцине.

Ключевые слова: дети; ОРЗ;
иммунитет; интерфероны;
вакцинация; виферон.

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ: ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе и грипп составляют наиболее распространенную форму патологии, которая в структуре детской инфекционной заболеваемости занимает 95–97% [4]. ОРВИ регистрируются повсеместно и в любое время года, но приобретают массовый характер во время сезонного подъема заболеваемости, который охватывает период с октября по март [2]. В последние годы, большое внимание уделяется специфической профилактике гриппа, особенно в группах риска, подверженных тяжелому течению инфекции. При разработке способов повышения эффективности вакцинации важное место отводится проблеме детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями [3, 5].

Чаще всего в группе высокого риска по заболеваемости находятся дети, живущие в крупных мегаполисах, что обусловлено определенными факторами, в частности, воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, приводящим к снижению защитных функций организма и возникновению вторичных иммунодефицитных состояний [1]. Поэтому немаловажную роль в высокой заболеваемости ОРВИ детей больших городов играет снижение их иммунитета.

Вторичный иммунодефицит часто сопровождается нарушением синтеза интерферонов (ИФН), являющихся важным звеном в обеспечении устойчивости организма к вирусам. На внедрение инфекционного агента система ИФН реагирует значительно быстрее, чем другие звенья иммунитета. Для полной активации интерфероновой защиты требуется всего несколько часов. Во многих работах показано, что ИФН индуцируют развитие полноценного иммунного ответа, участвуя в регуляции активности естественных киллеров, фагоцитоза, цитотоксичности, экспрессии на поверхности клеток молекул главного комплекса гистосовместимости и т. д. [6]. ИФН выполняют одну из ключевых ролей при распознавании антигенов и выработке антител.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение основных параметров иммунного, интерфероновых и элементного статусов у часто болеющих детей.

Пациенты и методы исследования. Обследовано 68 детей в возрасте от 2 до 6 лет. В группу часто болеющих детей вошли 48 пациентов. В контрольную группу вошли 20 условно здоровых эпизодически болеющих детей (ЭБД).

Включение ребенка в группу ЧБД проводилось на основании анализа анамнеза жизни по данным первично-отчетной медицинской документации и анкетирования родителей, используя критерии, разработанные В. Ю. Альбицким и А. А. Барановым (1986). Критериями исключения из группы ЧБД служили выявленные стойкие врожденные или приобретенные патологические состояния (в том числе аллергопатология и хронические очаги ЛОР-патологии, хронические заболевания нижних дыхательных путей) у детей.

Состояние иммунного статуса оценивали по показателям клеточного, гуморального и врожденного иммунитета. Изучение популяционного состава и экспрессии активационных маркеров на поверхности лимфоцитов осуществлялось с использованием моноклональных антител.

УДК: 616.921.5-053.2

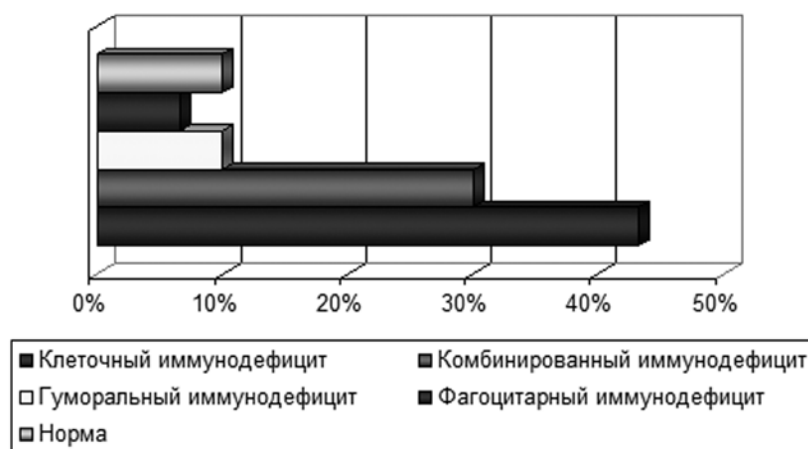


Рис. 1. Структура нарушения иммунитета

Основные классы иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Manhini.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по их поглотительной способности убитой взвеси *Staph. aureus* Lepin. В окрашенных мазках подсчитывали число фагоцитирующих клеток на 100 нейтрофилов (% фагоцитоза), количество микробных тел, поглощенных в среднем одним нейтрофилом (фагоцитарное число), также оценивали завершенность фагоцитоза.

Исследование интерферонового статуса (ИФС) проводили культуральным методом, предложенным С. С. Григорян и Ф. И. Ершовым (1988), а также методом твердофазного ИФА с определением сывороточного интерферона в цельной крови, способности лейкоцитов к продукции α - и γ -интерферона.

Диагностика нарушений минерального обмена включала определение концентраций химических элементов (Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Se, Mn, Li, Si, Ca, P, K, Mg, Na, Al, As, B, Be, Ni, Cd, Pb, Hg, V, Sn) в волосах по методу А. В. Скального — атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной аргоновой плазмой.

Результаты исследования обрабатывали с использованием компьютерного пакета программ SPSS Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США), основанных на попарном сравнении всех измерений двух групп и получении ответа о статистической значимости различий сравниваемых групп в форме вероятности (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования иммунного статуса показали, что у часто болеющих детей в 91,7% случаев выявлены различные иммунологические нарушения, носившие как изолированный, так и комбинированный характер. Их структура представлена на рис. 1.

При анализе клеточного иммунитета по средним показателям у часто болеющих детей были

выявлены лимфопения и различной степени снижение всех субпопуляций лимфоцитов. Наиболее демонстративно достоверные различия регистрировались по уровню Т-клеток, несущих CD3+ рецептор, количество которых было сниженным как в абсолютных (в 1,5 раза, $p < 0,001$), так и в относительных величинах ($p < 0,001$). Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов часто болеющих детей также претерпевал ряд изменений, таких как, достоверное снижение количества CD4 и CD8 позитивных лимфоцитов. Относительное содержание клеток с хелперно-индукторной активностью в 1,1 раз (28,75 [24,9; 32,4]) было ниже, чем в группе относительно здоровых эпизодически болеющих детей (31,5 [31; 32]) ($p < 0,05$), а абсолютное — в 1,4 раза ($p < 0,01$). Относительное и абсолютное содержание CD8+ Т-лимфоцитов уменьшалось в 1,1 и 1,4 раза соответственно (24,6 [20,95; 27,25] и 0,67 [0,55; 0,86], $p < 0,05$ против 28 [26; 29] и 0,95 [0,87; 1,42], $p < 0,01$). В то же время, в периферической крови ЧБД достоверно ($p < 0,01$) повышался уровень CD16+ (NK) по сравнению с показателями здоровых детей, что, по-видимому, является свидетельством активации неспецифического иммунного ответа в условиях повышенной антигенной вирусной нагрузки.

Важную информацию о состоянии иммунной системы дает анализ экспрессии активационных маркеров на поверхности иммунокомпетентных клеток. Следует отметить, что у ЧБД показатель ранней активации лимфоцитов (CD25+) был достоверно выше, чем в контроле (16,2 [14,35; 19,55] против 11,4 [9; 14], $p = 0,001$). Известно, что Т-лимфоциты начинают экспрессировать рецептор к IL-2 при активации иммунного ответа, что характеризует степень функциональной деятельности иммунной системы, т.е. высокий уровень CD25+ клеток свидетельствует

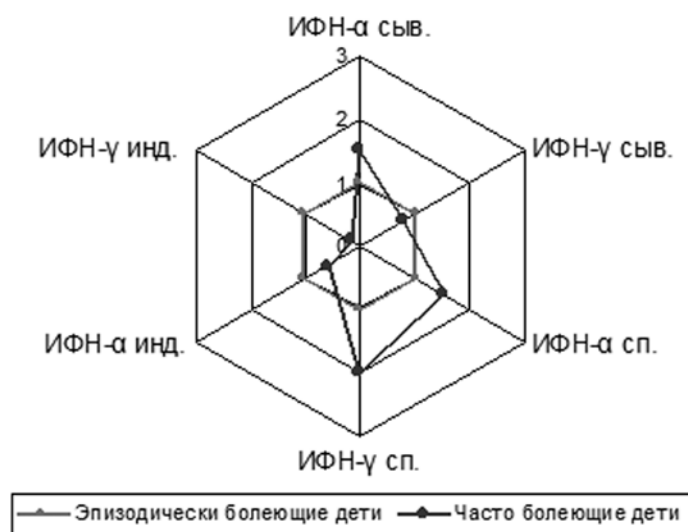


Рис. 2. Параметры интерферонового статуса ЧБД относительно параметров условно здоровых детей

о напряженности клеточного звена иммунитета. Изменение экспрессии CD25+ на поверхности лимфоцитов периферической крови ЧБД, возможно, происходит также за счет популяции В-лимфоцитов. Это предположение подтверждается результатами их количественной оценки. Для этой группы детей было характерно достоверное превышение в 2,3 раза CD19+ лимфоцитов ($p < 0,001$). Напряженность гуморального ответа выражалась в снижении уровня сывороточного IgA (1,26 [1,1; 1,7] против 1,91 [1,5; 2], $p = 0,05$). Таким образом, стимуляция гуморального иммунитета может быть отражением компенсаторных механизмов.

Количественные и функциональные параметры нейтрофилов, в отличие от показателей лимфоцитов, у ЧБД практически не отличались от параметров здоровых детей.

В данном исследовании иммунный статус часто болеющих детей, характеризовался супрессией параметров специфического клеточного иммунитета в сочетании с повышением экспрессии активационных маркеров и концентрации CD16+, что, на наш взгляд, следует расценивать как срабатывание компенсаторных механизмов регуляции иммунологических взаимодействий.

При изучении интерферонового статуса выявлены следующие особенности интерфероногенеза ЧБД:

- противовирусная активность интерферонов сыворотки крови, по средним показателям, была достоверно выше, чем у эпизодически болеющих детей (биологический метод).
- способность лейкоцитов к продукции α -интерферона, наоборот, была снижена по сравнению данным показателем у эпизодически болеющих детей (биологический метод, ИФА).

Уровень продукции γ -интерферона оказался в десятки раз более низким, чем у эпизодически болеющих детей (рис. 2).

Корреляционный анализ выявил выраженную положительную взаимосвязь между уровнем спонтанной продукции γ -интерферона и концентрацией NK-клеток ($r = 0,6908$). В условиях постоянного присутствия в окружающей среде стимулирующих интерферонообразование факторов — различных химических соединений, биологически активных веществ и пр., наряду с частым воздействием респираторных возбудителей закономерна активация иммунокомпетентных клеток *in vivo*. Об этом свидетельствует установленное нами повышение противовирусной активности сыворотки крови и повышение уровня спонтанной продукции γ -интерферона у ЧБД. Выявленные изменения интерфероногенеза ЧБД свидетельствуют, на наш взгляд, о формировании иммунодефицитного состояния в системе интерферонов и не могут трактоваться как функциональная нестабильность.

Таким образом, интерфероновая система является наиболее уязвимой и оперативно реагирующей на влияние антропогенных факторов окружающей среды. Изменения в интерфероногенезе до определенной «критической» точки носят адаптационный характер, но при сохранении экзогенных негативных воздействий могут перерасти во вторично обусловленный иммунодефицитный процесс. В связи с этим, мы сочли целесообразным применение рекомбинантного препарата человеческого интерферона (виферон, суппозитории) для коррекции выявленных нарушений и улучшения результатов профилактики гриппа и других ОРЗ у этих детей.



Рис. 3. Течение вакцинального процесса у ЧБД

* – $p < 0,05$

Препарат Виферон мы использовали в комбинации с вакциной против сезонного гриппа «Инфлювак» у 34 часто болеющих детей (I группа), а 14 часто болеющих детей были привиты стандартным способом (II группа).

Из 48 наблюдаемых ЧБД интеркуррентное острое респираторное заболевание было зарегистрировано у 12 детей. Большинство детей (8 (66,7%)), перенесших интеркуррентную ОРЗ в вакцинальном периоде, были дети из II группы.

В среднетяжелой форме заболевание протекало у троих пациентов, заболевших в первые 2 недели вакцинального процесса. У этих детей отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр и выраженный катаральный синдром. Терапия включала применение антибактериальных препаратов.

У четверых детей развивших интеркуррентное ОРЗ во вторые две недели вакцинального процесса заболевание протекало в легкой форме, проводилась терапия симптоматическими средствами.

У одного ребенка на 8-е сутки после вакцинации развилась тяжелая форма ОРЗ с выраженным токсикозом и катаральным синдромом. Проводился дифференциальный диагноз с осложненным пневмонией течением болезни. Лечение включало курс антибактериальной терапии (амоксиклав), симптоматические средства.

Таким образом, во II группе в 57,1 % случаев отмечалось осложненное течение вакцинального периода. Достоверно реже болели ЧБД из I группы (11,8%). Заболевание у всех протекало в легкой форме.

На рис. 3 отражено соотношение вариантов течения вакцинального процесса у ЧБД свидетельствующее также о достоверном преобладании «гладкого» течения в I группе. Это является обоснованием целесообразности комбинированной вакцинации у детей.

ВЫВОДЫ

1. У 91,7% обследованных часто болеющих детей выявлены разнообразные формы вторичной иммунной недостаточности, носившие как изолированный, так и комбинированный характер, что достоверно согласовывалось с иммунологическими параметрами эпизодически болеющих детей. Повидимому, установленные изменения в иммунитете обследованных детей требуют более глубокой трактовки и, возможно, являются следствием воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. В процентном отношении у ЧБД наиболее часто встречались иммунодефициты Т-клеточного звена иммунитета и выражались в достоверном снижении общего количества лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций (CD4+, CD8+), а также активацией функциональных показателей — CD25+ и CD95+.
2. Интерфероновый статус ЧБД характеризуется повышением концентрации сывороточного ИФН, повышением спонтанной продукции γ -ИФН и сниженной способностью лейкоцитов к продукции α - и γ -ИФН, подтвержденной с использованием двух методик (ИРЛ, ИФА).
3. Комбинированная вакцинопрофилактика гриппа с последовательным применением препарата виферон и противогриппозной вакцины у детей из группы ЧБД в 4,8 раз снижает вероятность развития интеркуррентных ОРЗ в вакцинальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лусс Л. В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпрометированный пациент // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2007. — Т.11, № 2. — С.6–11.

2. Лютов Н. Г. Оценка эффективности вакцинации против гриппа // РМЖ. — Т.8, № 13–14. — 2000. — С.557–559.
3. Маркова Т. П., Чувиров Д. Г. Вакцинация против гриппа в группе длительно и часто болеющих детей // Лечащий врач. — № 9. — 2007. — С. 22–25.
4. Михеев С. М. Вакцинопрофилактика острых респираторных вирусных инфекций // РМЖ. — Т.8, № 17. — 2000. — С.730–732.
5. Харит С. М., Черняева Т. В., Воронина О. Л. и др. Использование рибомунила при вакцинации часто болеющих детей // Трудный пациент. — Т.5, № 2. — 2007. — С.25–29.
6. Alsharifi M., Müllbacher A., Regner M. Interferon type-I responses in primary and secondary infections // Immunology and Cell Biology. — 2008. — Т. 86, № 3. — P.239–245.

◆ Информация об авторах

Чеботарева Татьяна Александровна — доцент, к. м. н. Кафедра детских инфекционных болезней, ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28. E-mail: vetlin@mail.ru.

Малиновская Валентина Васильевна — Лаборатория онтогенеза и коррекции системы интерферона ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп. А. E-mail: vetlin@mail.ru.

Мазанкова Людмила Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой. Кафедра детских инфекционных болезней. ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28. E-mail: vetlin@mail.ru.

Каряева Светлана Константиновна — Кафедра поликлинической педиатрии ГОУ ВПО Северо-Осетинская медицинская академия Росздрава. 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. E-mail: vetlin@mail.ru.

Паршина Ольга Васильевна — Лаборатория онтогенеза и коррекции системы интерферона ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН. 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп. А. E-mail: vetlin@mail.ru.

Гусева Татьяна Сергеевна — Лаборатория онтогенеза и коррекции системы интерферона ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН. 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп. А. E-mail: vetlin@mail.ru.

Лазарев Владимир Валентинович — Кафедра поликлинической педиатрии ГОУ ВПО Северо-Осетинская медицинская академия Росздрава. 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. E-mail: vetlin@mail.ru.

Калоева Зинаида Давидовна — Кафедра поликлинической педиатрии ГОУ ВПО Северо-Осетинская медицинская академия Росздрава. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. E-mail: vetlin@mail.ru.

SICKLY CHILDREN: IMMUNOLOGICAL CONCEPT OF PREVENTION OF INFLUENZA AND OTHER ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

T. A. Chebotareva, V. V. Malinovskaya, L. N. Mazankova, S. K. Karyayeva, O. V. Parshina, T. S. Guseva, V. V. Lazarev, Z. D. Kaloeva

◆ **Resume:** The aim of the study was to investigate the basic parameters of immune and interferon status of sickly children 2–6 years. The result shows that the children surveyed were identified laboratory signs of secondary immunodeficiencies, predominantly in cellular immunity. The efficiency of different methods of vaccination against influenza in a group of sickly children and proved the viability of the drug viferon addition to the vaccine.

◆ **Key words:** children; respiratory diseases; immune system; interferons; vaccination; viferon.

Chebotareva Tatyana Alexandrovna — MD, PhD, senior lecturer. Department of children's infectious diseases. Russian Medical Academy of postdiplome education. Geroev Panfilovcev, 28, Moscow, 123480. E-mail: vetlin@mail.ru.

Malinovskaya Valentina Vasilevna — Gamaley Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences. Gamaley street, 18A, Moscow, 123098. E-mail: vetlin@mail.ru.

Mazankova Ludmila Nikolaevna — MD, PhD, professor, head of the department. Department of children's infectious diseases. Russian Medical Academy of postdiplome education. Geroev Panfilovcev, 28, Moscow, 123480. E-mail: vetlin@mail.ru.

Karyayeva Svetlana Konstantinovna — North Ossetian State Medical Academy Pushkinskaya street, 40, Vladikavkaz, 362019. E-mail: vetlin@mail.ru.

Parshina Olga Vasilevna — Gamaley Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences. Gamaley street, 18A, Moscow, 123098. E-mail: vetlin@mail.ru.

Guseva Tat'yana Sergeevna — Gamaley Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences. Gamaley street, 18A, Moscow, 123098. E-mail: vetlin@mail.ru.

Lazarev Vladimir Valentinovich — North Ossetian State Medical Academy Pushkinskaya street, 40, Vladikavkaz, 362019. E-mail: vetlin@mail.ru.

Kaloeva Zinaida Davidovna — North Ossetian State Medical Academy Pushkinskaya street, 40, Vladikavkaz, 362019. E-mail: vetlin@mail.ru.



© Ю. Б. Белан, М. В. Старикович

Кафедра детских инфекционных
болезней, Омская государственная
медицинская академия

Резюме. В обзоре приводятся иммунологические механизмы взаимодействия метапневмовируса с эпителием респираторного тракта, а также вклад в развитие хронического воспаления, гиперреактивности трахеобронхиального дерева, изменения архитектоники бронхов.

Ключевые слова: метапневмовирус; цитокины.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАПНЕВМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Метапневмовирус человека (HMPV) — идентифицирован в 2001 г., относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae*, диаметр вириона составляет ~ 200 нм. По данным van den Hoogen B.G. et al. (2001) метапневмовирус был выделен из носоглоточных аспиратов хранившихся с 1958 г., что позволяет говорить о широком распространении метапневмовирусной инфекции в мире [19]. Приблизительно 25 % детей второго полугодия жизни и около 70 % детей к пяти годам являются серопозитивными к метапневмовирусу [20]. Среди острых респираторных вирусных инфекций доля метапневмовирусной инфекции составляет приблизительно 12–25 % [15]. Метапневмовирус занимает второе место после респираторно-синцитиального вируса, как причина острого бронхолита у детей первого года жизни и вирус-индуцированной одышки у детей раннего возраста, а также является триггером инициирующим обострение бронхиальной астмы у взрослых. Значительно реже HMPV может вызывать острый средний отит, обструктивный ларингит, пневмонию, фебрильные судороги [21, 22, 23]. Частота обнаружения метапневмовируса при остром бронхолите составляет от 10–35 %, ассоциация респираторно-синцитиального вируса и метапневмовируса (45–70 %) сопровождается более тяжелым течением бронхолита [11, 14].

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей метапневмовируса позволил выделить две генетические группы (группа 1 и группа 2), включающие четыре подгруппы (1A, 1B, 2A, 2B), гетерогенность вирусного генома определяет неполноценный противовирусный иммунный ответ и повторные случаи заболевания [8]. Нуклеокапсид метапневмовируса окружен матриксных протеином (М), липидной мембраной, на которой адсорбированы два основных поверхностных гликопротеида: протеин прикрепления (G) — обеспечивает взаимодействие вируса с рецепторами клетки-хозяина, обладает высокой генетической изменчивостью; протеин слияния (F) — опосредует слияние вируса с мембраной эпителиальной клетки, и проникновение вирусной РНК в цитоплазму клетки-хозяина.

Патофизиологические механизмы влияния метапневмовируса на иммунный ответ организма к настоящему времени изучены недостаточно. Учитывая принадлежность респираторно-синцитиального вируса и метапневмовируса к одному подсемейству *Pneumovirinae*, можно предположить о наличии сходного иммунного ответа.

Эпителиальные клетки дыхательных путей и дендритные клетки экспрессируют около десяти видов Toll-подобных рецепторов (TLR) распознающих практически все патоген-ассоциированные молекулярные образцы (PAMPs), присущие вирусам и бактериям, среди

УДК: 616.9-053.2

которых TLR-3, TLR-4, TLR-7, TLR-8 и TLR-9 — отвечают за врожденный противовирусный иммунный ответ [10]. Протеин слияния F респираторно-синцитиального вируса и протеин прикрепления G метапневмовируса взаимодействуя с комплексом Toll-подобных рецепторов TLR-4 и TLR-3, соответственно, активируют транскрипционные факторы NF- κ B и AP-1, ответственные за экспрессию множества молекул участвующих в генерации воспалительного ответа: провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), хемокинов, молекул межклеточной адгезии ICAM-1, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора GM-CSF, индуцибельной NO-оксидсинтазы, простагландинов и лейкотриенов [1, 6, 7, 12].

Репликация HMPV в эпителиальных клетках трахеобронхиального дерева, также как и респираторно-синцитиального вируса, ведет к синтезу ELR (Glu-Leu-Arg)-содержащей группы CXС-хемокинов (IL-8, факторы регулирующие рост GRO- α , - β , и - γ), которые влияют на хемотаксис нейтрофилов, а также СС-хемокинов (регулятор активации нормальной Т-клеточной экспрессии и секреции RANTES, моноцитарный хемотаксический протеин MCP-1, макрофагальные хемотаксические протеины MIP-1 α , MIP-1 β и MIP-3 α /Exodus-1) — обеспечивающих миграцию эозинофилов, базофилов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда, Т-лимфоцитов в очаг воспаления [5, 9].

Также HMPV инициирует образование CXС-хемокинов не содержащих ELR-группу (воспалительный протеин-10 — IP-10, интерферон-индуцированный Т-клеточный хемотрактант — I-TAC), которые активируют и привлекают в очаг воспаления Т-лимфоциты и NK-клетки, тем самым ограничивают вирусную репликацию и способствуют репарации легочной ткани [17].

В отличие от RSV, метапневмовирус не влияет на синтез CX3С-хемокина (Fractalkine) — хемотрактанта для NK-клеток, CD8-цитотоксических лимфоцитов, макрофагов [18].

Максимальное образование α/β -IFN наблюдается в первые сутки инфицирования RSV и HMPV, затем через 72 часа отмечается резкое снижение концентрации α/β -интерферона, а к пятому дню от начала заболевания α/β -интерферон не определяется в сыворотке крови [4]. Тем не менее, недостаток в геноме метапневмовируса NS1 и NS2 протеинов нарушающих образование α/β -интерферона, в отличие от респираторно-синцитиального вируса, определяет более высокую чувствительность HMPV к действию α/β -интерферона [16].

Концентрация γ -интерферона — определяющего активацию CD 8 цитотоксических лимфоцитов,

NK-клеток, антигенпрезентирующих клеток, в раннюю фазу метапневмовирусной инфекции практически не определяется и только к пятому дню отмечено некоторое увеличение синтеза γ -интерферона не имеющее статистически значимого отличия при респираторно-синцитиальной и метапневмовирусной инфекциях [13].

Противовирусный эффект интерферонов обусловлен экспрессией интерферон-стимулированными генами (ISGs) противовирусных протеинов: dsRNA-зависимой протеинкиназы (PKR), олигоаденилатсинтазы (2/-5/-OAS) и Mx протеина. Активация 2/-5/-OAS и PKR приводит к нарушению трансляции mRNA вирусов и деградации, что вызывает подавление вирусной репликации. Mx протеин способен избирательно блокировать транскрипцию mRNA вирусов относящихся к семейству *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Bunyaviridae* и *Togaviridae*.

Продолжительная персистенция метапневмовируса в эпителии трахеобронхиального дерева может быть обусловлена блокированием индуцированной α/β -интерфероном фосфорилиции и активации сигнального преобразователя и активатора транскрипции STAT1, с нарушением трансактивации области интерферон-стимулированного ответа (ISRE) и транскрипции интерферон-стимулированных генов (ISGs), ответственных за образование Mx протеина, интерферон-регулирующего фактора (IRF) и Stat1 [2].

При метапневмовирусной инфекции синтез провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , а также IL-10 и IL-12, приблизительно в 4-6 раз ниже, а концентрация IL-8 и GM-CSF значительно превышает уровень данных цитокинов, по сравнению с респираторно-синцитиальной инфекцией [3].

Высокий уровень IL-11 — инициирующего образование вторичных липидных медиаторов, развитие бронхоспазма и гиперреактивности трахеобронхиального дерева зарегистрирован как при метапневмовирусной, так и при респираторно-синцитиальной инфекциях [24].

Нарушение образования IL-12 — ключевого цитокина в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также синтез большого количества вторичных липидных медиаторов (простагландина PGH₂, тромбоксана A₂, фактора активации тромбоцитов, цистеиновых лейкотриенов) — определяют девиацию иммунного ответа в пользу Th2-лимфоцитов, повышение проницаемости эндотелия и эпителия, инфильтрацию подслизистого слоя бронхов нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, тучными

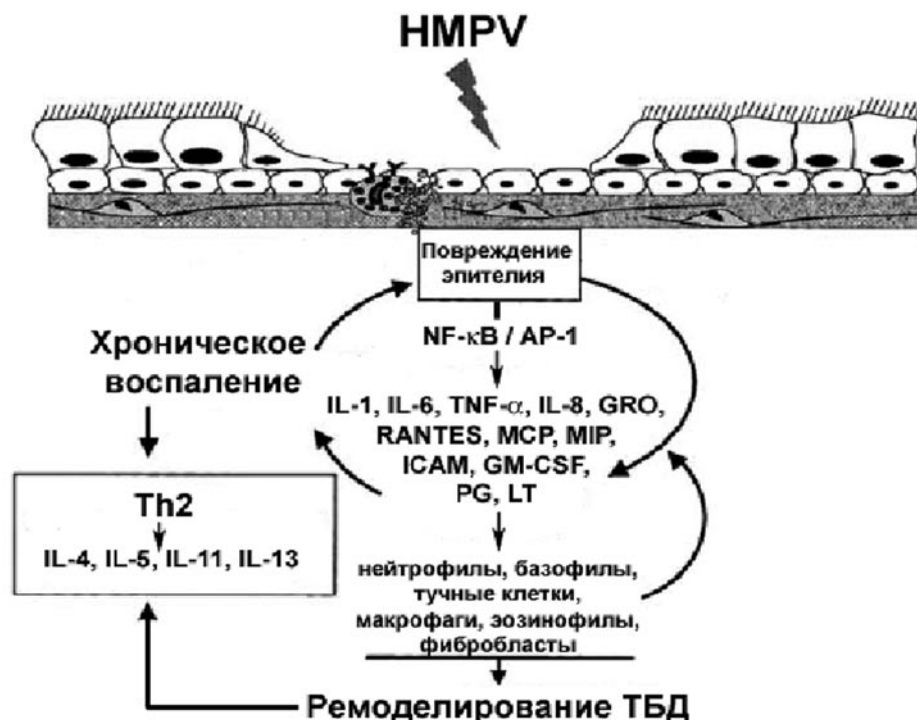


Рис. 1. Иммунологические механизмы влияния метапневмовируса на эпителий трахеобронхиального дерева

клетками, секрецию вязкого муцина, бронхоконстрикцию (рис.1).

Таким образом, метапневмовирус иницируя образование провоспалительных хемокинов и цитокинов блокирует α/β -интерфероновый сигнальный путь и синтез g-интерферона, что может predispose к персистенции HMPV в эпителии респираторного тракта и развитию хронического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bao X. *et al.* Human Metapneumovirus Glycoprotein G Inhibits Innate Immune Responses // *PLoS Pathog.* – 2008. – Vol.4. – P.1000077.
2. Dinwiddie D. L., Harrod K. S. Human metapneumovirus inhibits IFN- α signaling through inhibition of STAT1 phosphorylation // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2008. – Vol.38. – P.661–670.
3. Guerrero-Plata A. *et al.* Differential response of dendritic cells to human metapneumovirus and respiratory syncytial virus // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2006. – Vol.34. – P.320–329.
4. Guerrero-Plata A. *et al.* Human metapneumovirus induces a profile of lung cytokines distinct from that of respiratory syncytial virus // *J. Virol.* – 2005. – Vol.123. – P.14992–14997.
5. Hamelin M.E. *et al.* Pathogenesis of human metapneumovirus lung infection in BALB/c mice and cotton rats // *J. Virol.* – 2005. – Vol.79. – P.8894–8903.
6. Haynes L. M. *et al.* Involvement of Toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus // *J. Virol.* – 2001. – Vol.75. – P.10730–10737.
7. Haeblerle H. A. *et al.* Respiratory syncytial virus-induced activation of nuclear factor- κ B in the lung involves alveolar macrophages and Toll-like receptor 4-dependent pathways // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol.186. – P.1199–1206.
8. Ishiguro N. *et al.* High genetic diversity of the attachment (G) protein of human metapneumovirus // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol.42, N 8. – P.3406–3414.
9. Jartti T. *et al.* Metapneumovirus and acute wheezing in children // *Lancet.* – 2002. – Vol.360. – P.1393–1394.
10. Kawai T., Akira S. Innate immune recognition of viral infection // *Nat. Immunol.* – 2006. – Vol.7. – P.131–137.
11. Lazar I. *et al.* Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol.10. – P.1318–1320.
12. Liu P. *et al.* Retinoic Acid-inducible gene 1 mediates early antiviral response and toll-like receptor 3 expression in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells // *J. Virol.* – 2007. – Vol.81. – P.1401–1411.
13. Melendi G. A. *et al.* Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, or influenza virus in infants // *Pediatrics.* – 2007. – Vol.120. – P.410–415.

14. *Maggi F. et al.* Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 2987–2991.
15. *Mullins J. A. et al.* Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 10. — P. 700–705.
16. *Spann K. M. et al.* Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78. — P. 4363–4369.
17. *Shahabuddin S. et al.* CXCR3 chemokine receptor-induced chemotaxis in human airway epithelial cells: role of p38 MAPK and PI3K signaling pathways // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 34–39.
18. *Stievano L. et al.* C and CX3C chemokines: cell sources and physiopathological implications // *Crit. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 205–228.
19. *van den Hoogen B. G. et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 719–724.
20. *Williams J. V. et al.* Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children // *NEJM.* — 2004. — Vol. 350. — P. 443–450.
21. *Williams J. V. et al.* Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 192. — P. 1149–1153.
22. *Williams J. V.* Human metapneumovirus: an important cause of respiratory disease in children and adults // *Curr. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 7. — P. 204–210.
23. *Xepapadaki P. et al.* Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants // *Clin. Virol.* — 2005. — Vol. 30. — P. 267–270.
24. *Zheng T. et al.* IL-11: insights in asthma from overexpression transgenic modeling // *J. of Allergy & Clinical Immun.* — 2001. — Vol. 108. — P. 489–496.

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF HUMAN METAPNEUMOVIRUS INFECTION

Y. B. Belan, M. B. Starikov

◆ **Resume:** The review below focuses upon interactions between human metapneumovirus and airway epithelium, immunological mechanisms of chronic airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and structural alterations.

◆ **Key words:** metapneumovirus; cytokine.

◆ Информация об авторах

Белан Юрий Борисович — д. м. н., профессор, заведующий. Кафедра детских инфекционных болезней. Омская государственная медицинская академия. 644043, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: byb0407@mail.ru

Belan Yuriy Borisovich — MD, PhD, professor, Head of the department. Department of children's infectious diseases. Omsk State Pediatric Medical Academy. Lenina street, 12, Omsk, 644043. E-mail: byb0407@mail.ru.

Старикович Мария Викторовна — к. м. н., ассистент. Кафедра детских инфекционных болезней. Омская государственная медицинская академия. 644043, Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: kdib_ogma@mail.ru

Lushnova Irina Vitalevna — MD, PhD, assistant. Department of children's infectious diseases. Omsk State Pediatric Medical Academy. Lenina street, 12, Omsk, 644043. E-mail: kdib_ogma@mail.ru



© И. В. Лушнова

Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича, Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия

Резюме. Человеческий парвовирус В19 вызывает разнообразные клинические синдромы. Наиболее часто это инфекционная эритема, внутриутробная инфекция с водянкой плода, аплазия клеток красной крови у больных с хронической гемолитической анемией и лиц с иммунодефицитными состояниями. У детей с нормальным иммунитетом инфекция протекает благоприятно, поэтому специфическая терапия обычно не требуется. Для лечения больных с иммунодефицитными состояниями используется человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения.

Ключевые слова: парвовирус В19; инфекционная эритема; водянка плода; апластический криз.

ПАРВОВИРУСНАЯ В19 ИНФЕКЦИЯ

Парвовирусная В19 инфекция — инфекционное заболевание, преимущественно детского возраста, характеризующееся различными клиническими проявлениями.

Возбудитель был случайно открыт в 1975 году в Англии Cossart et al., которые нашли вирусные частицы при исследовании донорской крови. В дальнейшем было показано, что эти частицы относятся к парвовирусам и так как их обнаружили в 19 образце панели В, то и назвали впоследствии парвовирусом В19. В 1981 году было показано, что парвовирус В19 вызывает апластические кризы у больных с серповидноклеточной анемией. В 1983 году установили, что он является возбудителем инфекционной эритемы у детей. В 1984 году обнаружили, что заражение беременных женщин этим вирусом приводит к внутриутробной инфекции. В 1985 году была установлена связь вируса с некоторыми формами острого артрита. В последние годы рассматривается его роль в возникновении острого вирусного гепатита, васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, болезни Кавасаки, системной красной волчанки, гломерулонефрита, миокардита, энцефалита. Парвовирус В19 также может вызывать гемофагоцитарный синдром.

Парвовирус В19 (от лат. *parvum* — маленький) является ДНК-содержащим вирусом диаметром 18–24, оболочки не имеет. Его геном состоит из 5596 нуклеотидов. Структурные протеины VP1 и VP2 кодируются правой стороной генома и формируют вирусный капсид. Исследования с использованием моноклональных антител показали наличие различных штаммов парвовируса В19. В 1995 г человеческий парвовирус В19 был классифицирован как Эритровирус в связи с его тропизмом к предшественникам эритроцитов. Этот вирус патогенен только для человека. Отсутствие липидной оболочки делает парвовирус одним из наиболее устойчивых во внешней среде. Он хорошо выдерживает замораживание, нагревание до 60 °С в течение 1 часа и воздействие различных дезинфицирующих растворов.

Парвовирусная В19 инфекция является широко распространенным заболеванием. В возрасте 15 лет приблизительно у 50% населения можно обнаружить специфические антитела в сыворотке крови. В странах с умеренным климатом спорадические случаи заболевания в виде инфекционной эритемы регистрируются в течение всего года, однако возможны вспышки поздней зимой и весной. Вспышки нередко носят затяжной характер, продолжаясь в организованных коллективах в течение нескольких месяцев. Каждые 3–4 года отмечается подъем заболеваемости инфекционной эритемой.

Заболевание передается преимущественно воздушно-капельным путем. Возможна передача вируса при переливании крови и ее компонентов, при пересадке органов и костного мозга, трансплацентарно. Описаны случаи внутрибольничного заражения. Больной наиболее заразен в период до появления сыпи. После перенесенного заболевания сохраняется пожизненный иммунитет.

УДК: 616.9-053.2

Патогенез парвовирусной В19 инфекции до конца не изучен. Исследования на добровольцах показали, что вирус проникает в организм человека через слизистые оболочки. Место первичного размножения вируса неизвестно. Через 6 суток после интраназального введения вируса развивается виремия, которая продолжается около 1 недели. В этот период вирус выделяется с секретами верхних дыхательных путей.

Затем возбудитель проникает в кровь, костный мозг и поражает клетки-предшественники эритроидного ряда с их лизисом и аплазией. Избирательное поражение вирусом именно этих клеток обусловлено наличием у них рецептора (Р-антигена) к вирусу и транскрибирующих факторов, облегчающих репликацию возбудителя. У людей с нормальным иммунитетом отмечается небольшое, клинически малозаметное снижение продукции эритроцитов. У больных с гемолитической анемией возникает апластический криз, который является результатом внезапного нарушения (остановки) эритропоэза. Для больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом характерно развитие хронической инфекции из-за неспособности иммунной системы к выработке достаточного количества нейтрализующих антител. Для этой группы больных характерны постоянная виремия и обнаружение вирусной ДНК в костно-мозговых клетках.

Инфицирование парвовирусом В19 может привести к развитию острого гепатита. Механизм поражения гепатоцитов парвовирусом недостаточно изучен. Согласно одной гипотезе, парвовирус В19 оказывает прямое повреждающее действие на гепатоциты, так как на гепатоцитах, также как на эритроидных клетках имеются рецепторы к данному вирусу (Р-антиген). Вторая гипотеза основана на предположении об иммуноопосредованном воздействии на гепатоциты. Заражению могут быть подвержены и другие ткани, такие как миокард и эндотелиальные клетки. Лица, у которых генетически обусловлено отсутствует Р-антиген на клетках не болеют парвовирусной В19 инфекцией. Предполагают, что появление сыпи и артрита при парвовирусной инфекции обусловлено иммунными комплексами.

При врожденной парвовирусной В19 инфекции поражение парвовирусом незрелых предшественников эритропоэза в костном мозге приводит к тяжелой анемии и гипоксии плода. При инфицировании плода возможны значительные повреждения как клеток сердечной мышцы с развитием сердечной недостаточности так и клеток печени, сопровождающееся гипоальбуминемией. Все это приводит к развитию неиммунной водянки плода и его гибели.

Наиболее частой клинической формой парвовирусной В19 инфекции является инфекционная эритема, описанная еще в 18 веке врачом Robert Willan задолго до обнаружения парвовируса В19. В 1899

году немецкий врач Sticker назвал данное заболевание инфекционной эритемой и шестью годами позже Cheinisse классифицировал инфекционную эритему как «пятая болезнь» среди шести классических экзантем детского возраста.

Инкубационный период составляет 4–14 суток, но может увеличиваться до 20 дней. Проромальный период в большинстве случаев отсутствует или проявляется повышением температуры тела до субфебрильных значений, головной болью, катаральными явлениями в виде насморка, тошнотой, рвотой. Продолжительность проромального периода составляет от 2 до 5 дней.

Затем появляется сыпь. Вначале она возникает на лице в виде мелких красных пятен, которые быстро сливаются, образуя яркую эритему на щеках, что придает больному вид получившего пощечину. Спустя 1–4 дня на всем теле появляется пятнисто-папулезные с синюшным оттенком высыпания с преимущественной локализацией на разгибательной поверхности конечностей. Элементы сыпи сливаются и образуют эритематозные участки неправильной формы. Затем они начинают бледнеть в центре пятна, приобретая своеобразный сетчатый, похожий на «кружево» вид. В 70% случаев высыпания сопровождаются зудом кожи. Сыпь постепенно исчезает в течение 10 дней, не оставляя шелушения. Возможны периодические рецидивы сыпи после воздействия различных физических факторов внешней среды (солнечное облучение, горячая ванна, холод и т. д.).

У части больных (в 10% случаев) на фоне сыпи или после ее исчезновения отмечается поражение суставов по типу артралгий и реже — полиартритов. Характерно симметричное поражение преимущественно коленных, голеностопных, межфаланговых, пястно-фаланговых суставов. Болевой синдром зависит от тяжести заболевания и может быть слабым и сильным, затрудняющим самостоятельное передвижение. Суставы опухшие, болезненные, горячие на ощупь. Течение полиартрита доброкачественное.

Период реконвалесценции сопровождается исчезновением симптомов заболевания, нормализацией лабораторных показателей.

В анализе крови выявляется легкая анемия, низкое содержание ретикулоцитов. В ряде случаев отмечается нейтропения и тромбоцитопения, ускоренное СОЭ.

Парвовирусная В19 инфекция может сопровождаться геморрагической сыпью, многоформной эритемой или зудом стоп.

Артралгическая форма парвовирусной В19 инфекции характеризуется изолированным симметричным поражением суставов. Больного беспокоят боли при движении, имеется сглаженность сустав-

ных контуров, припухлость в области суставов. Рентгенологически изменений суставов не выявляется. Суставной синдром обычно купируется в течение месяца, однако у 1/3 детей поражение суставов сохраняется в течение нескольких месяцев, преимущественно у девочек старшего возраста и у больных с HLA-DR4 и B27. Причиной длительной артропатии является, по всей видимости, персистенция вируса в организме человека. Однако, несмотря на то что воспалительный процесс в суставах имеет стойкий характер, он обычно не вызывает деструктивные изменения костно-хрящевой ткани.

При иммунологическом исследовании больных с артритом определяется снижение уровня комплемента и наличие различных аутоантител (антинуклеарных, антилимфоцитарных, ревматоидный фактор и т. д.).

Гепатитная форма встречается редко. Протекает в виде острого гепатита, проявляющегося умеренным увеличением печени, слабо выраженными симптомами интоксикации, малой выраженностью желтухи или ее отсутствием, умеренным повышением активности Алат и АсАт, с их нормализацией в течение 3 недель.

Редким проявлением парвовирусной В19 инфекции может быть, так называемый синдром «перчаток и носков», при котором имеется болезненная, отечная гиперемия рук и ног с четким краем на лучезапястных и голеностопных суставах. Менее часто при этом синдроме изменения на коже наблюдаются также в области гениталий, бедер, щек и лба.

Врожденная парвовирусная В19 инфекция. Клинические проявления парвовирусной В19 инфекции у беременных женщин не имеют отличительных признаков. Наиболее часто встречаются инфекционная эритема и артропатии, однако заболевание может протекать и в бессимптомной форме. Риск инфицирования плода составляет 25–30%. Плод особенно подвержен воздействию вируса между 20 и 28 неделями внутриутробного развития. Результатом этой инфекции могут быть смерть или неиммунная водянка плода. Гибель плода отмечается в 3–8% случаев и обычно наступает через 4–6 недель после инфицирования матери парвовирусом В19. Фатальный исход наиболее вероятен при заражении плода в первые 2 триместра беременности. Водянка плода может быть выявлена при его ультразвуковом обследовании. Парвовирусная В19 инфекция не является причиной для прерывания беременности, так как вирус не оказывает тератогенного действия.

Специфические осложнения при парвовирусной В19 инфекции возникают не очень часто, но могут быть очень тяжелыми. У детей с гемолитической анемией (талассемией, серповидноклеточной анемией и т. д.) или других состояниях, сопровождающих-

ся повышенным разрушением или пониженной продукцией эритроцитов возникает апластический криз.

Клинически апластический криз проявляется выраженной бледностью больного, слабостью, спутанностью сознания, одышкой, тахикардией. В анализе крови определяется значительное снижение уровня гемоглобина по сравнению с исходными данными, выраженная ретикулоцитопения, небольшая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Исследование костного мозга выявляет заметное уменьшение числа предшественников эритроцитов. Обнаруживают гигантских размеров аномальные предшественники эритроидного ряда (гигантобласты). Гигантобласты являются ранними эритроидными клетками с ядерными включениями или множественной нуклеарной или цитоплазматической вакуолизацией и являются характерным проявлением цитопатического действия парвовируса В19.

Апластический криз продолжается в среднем 7–12 дней, является опасным для жизни и иногда приводит к летальному исходу (2,2% случаев), если тяжелейшая анемия не компенсируется гемотрансфузиями. По мере выздоровления восстанавливается ретикулоцитоз, эритропоэз в костном мозге и через 3–4 недели состав крови возвращается к исходному уровню, характерному для данного больного.

Возможны неврологические осложнения: энцефалит, менингит. Со стороны органов дыхания иногда наблюдается интерстициальная пневмония. Встречаются также такие осложнения, как гломерулонефрит, миокардит, васкулит.

Особенности парвовирусной В19 инфекции у детей с иммунодефицитами. У больных с нарушенным иммунитетом как наследственного, так и приобретенного характера (СПИД, иммуносупрессивная терапия кортикостероидами, цитостатиками и т. д.) парвовирусная В19 инфекция принимает затяжное или хроническое течение.

Клинически она проявляется в основном изменениями костного мозга в виде гипоплазии красного ростка с наличием гигантобластов. В периферической крови определяется выраженная анемия, нередко тромбоцитопения и/или лейкопения с нейтропенией. IgM-антитела выявляются необычно долго. Продукция IgG-антител слабо выражена, или они полностью отсутствуют.

Из-за неспособности дать должный иммунный ответ на парвовирусную инфекцию заболевание у детей с нарушенным иммунитетом протекает без повышения температуры тела, сыпи и артралгий, то есть тех симптомов, которые как предполагают обусловлены образованием иммунных комплексов.

Диагностика инфекционной эритемы основывается на таких характерных клинических при-

знаках, как яркая эритема на щеках («удар пощечины»), этапность сыпи, своеобразная, похожая на «кружево» сыпь.

Из лабораторных методов используют ИФА для определения в сыворотке крови специфических антител класса IgM, IgG. Через 10–12 дней после инфицирования парвовирусом B19 в организме человека вырабатываются специфические IgM, циркулирующие в крови в течение 1–3 месяцев. IgG появляются через 2–3 дня после IgM и определяются в течение всей жизни человека.

ДНК парвовируса B19 может быть обнаружена в крови, выделениях из дыхательных путей, костном мозге, селезенке, амниотической жидкости с помощью ПЦР и ДНК-гибридизации. При гистологическом исследовании обнаруживаются характерные внутриядерные включения в эритроидных клетках плаценты или плод, что является подтверждением внутриутробной парвовирусной инфекции. Важное значение для выявления водянки плода имеет УЗИ.

Парвовирусную B19 инфекцию необходимо дифференцировать с корью, краснухой, энтеровирусной инфекцией, псевдотуберкулезом, аллергическими реакциями.

В остром периоде заболевания показаны постельный режим, полноценное питание. Медикаментозное лечение — симптоматическое. При температуре выше 38 °C назначают парацетамол, при наличии артрита — нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, вольтарен и т. д.). Детям с апластическим кризом показаны повторные гемотрансфузии эритроцитарной массы, введение внутривенного иммуноглобулина.

Диспансерное наблюдение не проводится.

В настоящее время за рубежом разрабатывается вакцина против парвовирусной B19 инфекции для профилактики апластических кризов у больных с серповидно-клеточной анемией или другой гемолитической анемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anand A., Gray E. S., Brown T., Clewley J. P., Cohen B. J. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P.183–186.
2. Anderson M. J., Jones S. E., Fisher-Hock S. P. et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease) // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P.1378.
3. Brown K. E., Anderson S. M., Young N. S. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus // Science. — 1993. — Vol. 262. — P.114–117.
4. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease // Br. Med. J. — 1995. — Vol. 311. — P.1549–1552.
5. Cohen B. J., Beard S., Knowles W. A. et al. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion // Transfusion. — 1997. — Vol. 37. — P.947–952.
6. Cossart Y. E., Field A. M., Cant B., Widdow D. Parvovirus-like particles in human sera // Lancet. — 1975. — Vol. 1. — P.72–73.
7. Heegaard E. D., Brown K. E. Human parvovirus B19 // Clin Microbiol Rev. — 2002. — Vol. 15. — P.485–505.
8. Kerr J. R. Pathogenesis of Parvovirus B19 Infection: Host Gene Variability, and Possible Means and Effects of Virus Persistence // J. Vet. Med. — 2005. — Vol. 52. — P.335–339.
9. Kerr J. R. Parvovirus B19 infection // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 15. — P.10–29.
10. Kerr J. R., Boyd N. Autoantibodies following parvovirus B19 infection // J. Infect. — 1996. — Vol. 32. — P.41–47.
11. Kerr J. R., Cartron J. P., Curran M. D. et al. A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 34. — P.809–813.
12. Kerr J. R., Curran M. D., Moore J. E. et al. Persistent parvovirus B19 infection // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P.1118.
13. Pattison J. R., Jones S. E., Hodgson J. et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia // Lancet. — 1981. — Vol. 1. — P.664–665.
14. Young N. S., Brown K. E. Parvovirus B19 // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P.586–597.

PARVOVIRUS B 19 INFECTION

I. V. Lushnova

◆ **Resume:** Parvovirus B₁₉ is a small single-stranded DNA virus and a potent inhibitor of erythropoiesis, due to its cytotoxicity to erythroid progenitor cells. Human parvovirus B19 is responsible for a variety of clinical syndromes. Most commonly, it includes erythema infectiosum, intrauterine infections with hydrops, and pure red cell aplasia in patients with chronic hemolytic anemia or in immunocompromised individuals. Because infection in healthy children is self-limited, no specific therapy is warranted. Intravenous immune globulin has been used to treat immunocompromised patients.

◆ **Key words:** parvovirus B₁₉; erythema infectiosum; hydrops fetalis; aplastic crisis.

◆ Информация об авторах

Лушнова Ирина Витальевна — к.м.н., доцент.

Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Lushnova Irina Vitalevna — MD, PhD, senior lecturer.

M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru..

© Т. М. Чернова, О. В. Булина

ТОКСОКАРОЗ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА

Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия

Резюме. Токсокароз — заболевание человека, возникающее при заглатывании яиц собачьей аскариды. Миграция личинок токсокар в организме может вызывать различные клинические синдромы: висцеральный токсокароз, нейротоксокароз, поражение глаз или кожи, а также протекать бессимптомно. Основным методом диагностики является выявление антитоксокарозных антител. Меры профилактики включают предотвращение загрязнения окружающей среды яйцами гельминта.

Ключевые слова: токсокароз;
миграция личинок;
эозинофилия; антитоксокарозные
антитела.

Токсокароз является широко распространенным паразитарным заболеванием. Однако большинство практических врачей в нашей стране с ним мало знакомы.

Возбудителем токсокароза являются нематоды рода *Toxocara*, паразитирующие в половозрелом состоянии у плотоядных млекопитающих в основном семейств псовых — *T. canis* и кошачьих — *T. mystax*. По некоторым данным, соотношение случаев токсокароза у людей, вызванное этими видами гельминтов, составляет 67 и 33 % соответственно. Для человека основным источником являются собаки (преимущественно щенки, инфицирующиеся трансплацентарно), у которых взрослые гельминты паразитируют в желудке и тонком кишечнике. Самки токсокар откладывают более 200 тыс. яиц в сутки, после чего они выделяются с фекалиями собак в окружающую среду, а также загрязняют шерсть животного. Внутри незрелого яйца располагается темный бластомер, заполняющий почти все яйцо. В почве через 2–3 недели в яйцах созревают личинки, которые сохраняют жизнеспособность в течение длительного времени (рис. 1).

В США 20 % взрослых собак и 95 % щенков заражено этими гельминтами, а яйца токсокар обнаруживаются в 10–30 % проб почв из дворов. Гельминтоооcкопическое исследование, проведенное в лаборатории Краснодарской специализированной клиники ветеринарной медицины, показало, что наибольшая экстенсивность инвазии гельминтами рода *Toxocara* наблюдалось у животных до 4-месячного возраста (до 25 % всех обследованных щенков) [8].

Человек инфицируется при заглатывании яиц гельминтов с землей, водой, невымытыми овощами и фруктами, через грязные руки и т. п., загрязненные личинками токсокар. Чаще заражаются дети, так как они более тесно контактируют с домашними животными, землей, песком и обладают слабыми гигиеническими навыками. Среди взрослых в группу риска входят ветеринары, работники питомников и приютов для собак, рабочие коммунального хозяйства, огородники, продавцы овощной продукции. Существует мнение, что при непосредственном контакте с животными заразиться невозможно, поскольку для созревания яиц требуется как минимум 2 недели [11]. Установлено, что важную роль в распространении токсокар играют тараканы, которые поедают большое количество яиц гельминтов и до 25 % из них выделяют в жизнеспособном состоянии.

Высокий процент лиц с антитоксокарозными антителами в крови свидетельствует о большой интенсивности эпидемического процесса. По оценочным расчетам, проведенным сотрудниками кафедры тропических болезней РМАПО, число больных токсокарозом в России составляет 380 человек на 100 тысяч населения, что значительно превышает аналогичный показатель для наиболее известной глистной инвазии — аскаридоза.

В США ежегодно регистрируется 700–1000 случаев токсокароза, при этом число серопозитивных детей составляет 2–10 % [13]. В России в последние годы отмечается рост заболеваемости токсокарозом на территориях, где внедрены современные методы диагностики токсокар: Владимирская, Тульская, Свердловская области, Хабаровский, Красноярский край, Республика Татарстан. По данным различных авторов, частота встречаемости токсокароза у населения в различных

УДК: 616.995.132-053.2

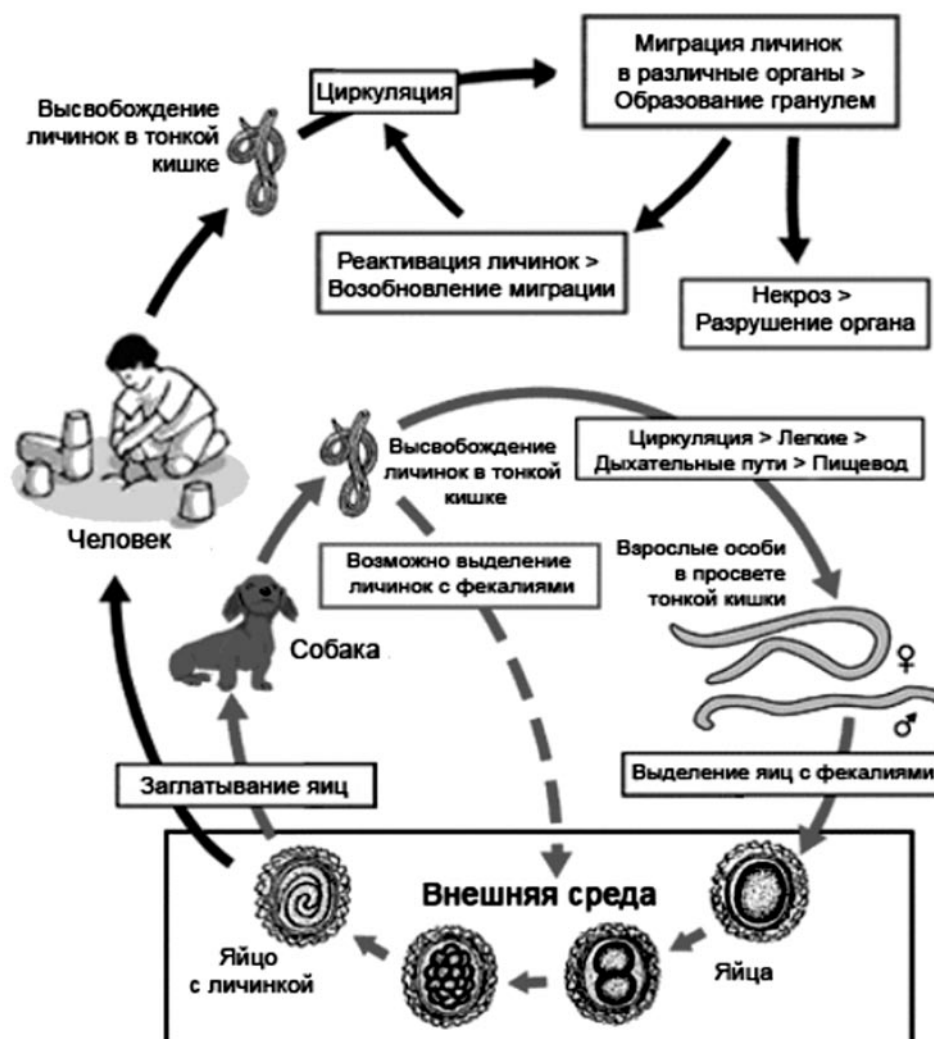


Рис. 1. Жизненный цикл *T. canis* ([13] с изменениями)

регионах России составляет от 3,3 до 9,2%, при этом количество инфицированных детей достигает 40–50% [8].

В Санкт-Петербурге яйца *T. canis* в фекалиях собак, собранных на территориях различных районов города, выявлены в 9,6% проб. Загрязненность проб почвы и песка в центральных районах города оказалась значительно выше, чем на окраинах (5,2 и 0,6% соответственно) [12]. По данным ТУ ФСН в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Санкт-Петербурге показатель заболеваемости токсокарозом в последние годы возрастает и составляет 0,17–0,59 на 100 000 населения (рис. 2). Наибольшая инвазия отмечается среди детей до 14 лет, заболеваемость которых в несколько раз выше, чем взрослых (рис. 3). Серологическое обследование детей Санкт-Петербурга выявило наличие антител к токсокаре у 4,5% обследуемых. Серологические признаки инвазированности во много раз превышали уровень регистрируемой заболеваемости [12].

Больной человек не опасен для других людей, поскольку является биологическим тупиком — в нашем организме не образуются половозрелые формы и не выделяются яйца гельминта. В тонкой кишке инфицированного человека из яиц токсокар высвобождаются личинки, проникают через слизистую оболочку кишки в кровоток и разносятся в различные органы, прежде всего в печень (где задерживается большая их часть) и в легкие (где проходят определенные стадии развития). Также личинки могут внедряться в глаза, скелетные мышцы, головной мозг, поджелудочную железу, миокард, лимфатические узлы. Мигрируя в организме человека, личинка повреждает ткани, оставляя по ходу движения кровоизлияния, воспалительные изменения и некрозы.

В тканях образуются многочисленные эозинофильные инфильтраты и гранулемы, в которых личинки в «дремлющем» состоянии сохраняются до 10 лет. При определенных условиях миграция личи-

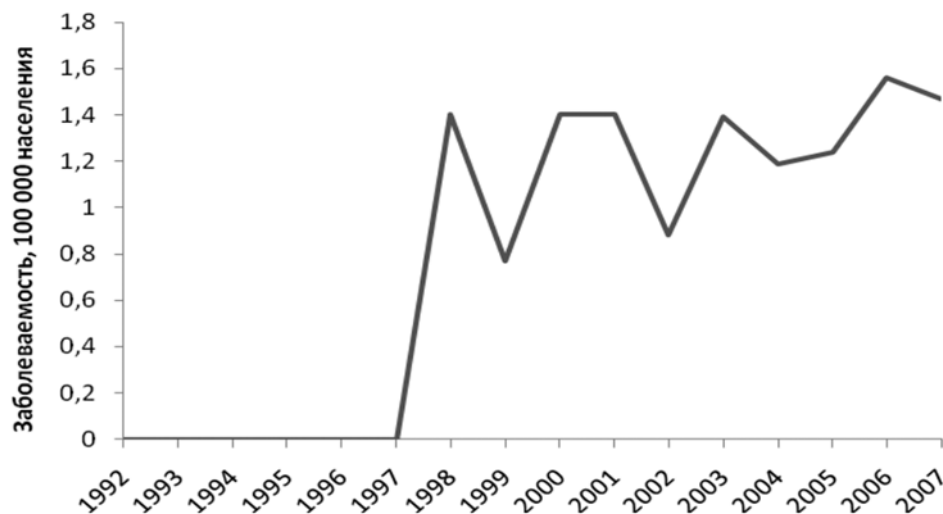


Рис. 2. Показатели заболеваемости токсокарозом в Санкт-Петербурге

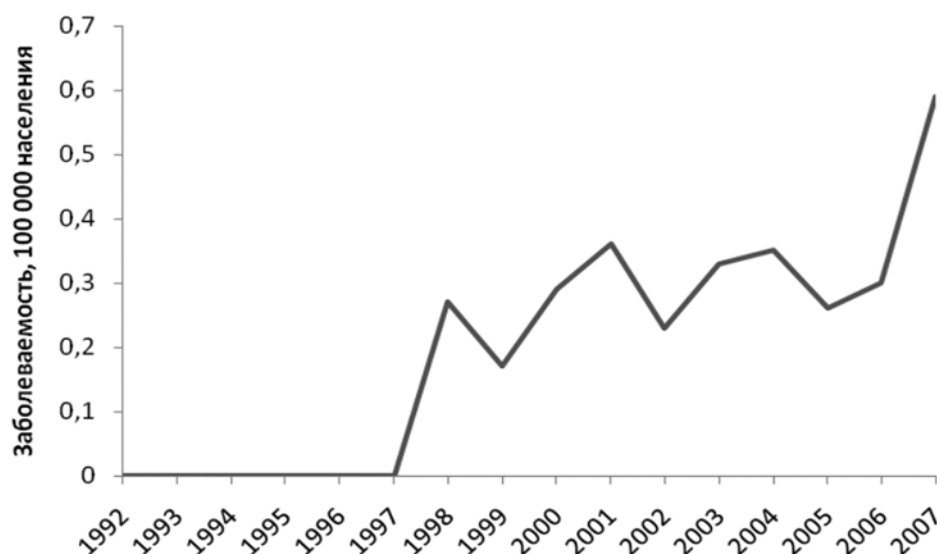


Рис. 3. Показатели заболеваемости токсокарозом в Санкт-Петербурге детей до 14 лет

нок может возобновиться, поэтому токсокароз часто принимает длительное рецидивирующее течение. В центре гранулемы в дальнейшем появляется зона некроза, что со временем приводит к разрушению органа.

Кроме того, при токсокарозе происходит алергизация организма инфицированного человека продуктами жизнедеятельности и распада токсокар, что запускает каскад иммунопатологических реакций. При тяжелом течении развиваются системные васкулиты (повреждение и разрушение стенок кровеносных сосудов из-за отложения в них образующихся в избытке иммунных комплексов) [12].

Симптомы токсокароза очень разнообразны и зависят главным образом от локализации паразитов в организме человека, интенсивности заражения и

степени иммунного ответа хозяина. Поэтому больные могут обратиться к врачам самых различных специальностей: педиатру, гастроэнтерологу, аллергологу, дерматологу, окулисту, неврологу и др.

В большинстве случаев инфицированность токсокарами длительное время протекает бессимптомно и выявляется случайно при лабораторном обследовании (повышение эозинофилов в клиническом анализе крови и наличие специфических антител).

При наличии клинических проявлений в зависимости от преобладающих симптомов выделяют кожную, висцеральную, глазную и неврологическую формы.

Кожная форма токсокароза проявляется зудящими высыпаниями на коже в виде покраснения и локального отека (вплоть до экземы), особенно по ходу

миграции личинок. Процесс может быть ограниченным или распространенным и иметь различную выраженность. Такие дети зачастую наблюдаются с диагнозами: пруриго (почесуха), атопический дерматит, рецидивирующая крапивница, себорейный дерматит, эритрокератодермия, розовый лишай и др. По разным данным при специфическом обследовании у 10–25 % больных диагностируется токсокароз [6, 10].

Висцеральный токсокароз наиболее частая форма заболевания (до 95,5 %), возникающая при массивном заражении, часто у детей с геофагией (привычка есть землю). Заболевание характеризуется длительной рецидивирующей субфебрильной лихорадкой, реже — фебрильной. Температура повышается обычно в полдень или вечером, сопровождаясь познабливанием. В 62 % случаев температурная реакция наблюдается в период легочных проявлений. У ребенка наблюдаются недомогание, потеря аппетита, боли и вздутие живота, тошнота, иногда рвота, диарея (частый, жидкий стул), снижение массы тела. Кроме того, отмечаются лимфаденопатия (до 67 %), в 70–80 % случаев — гепатомегалия, реже — спленомегалия (около 20 %). У трети пациентов заболевание сопровождается рецидивирующими высыпаниями на коже. Поражения бронхолегочной системы встречаются у 50–65 % больных висцеральным токсокарозом и проявляются в виде бронхита (длительный сухой кашель, чаще в ночное время), приступов удушья с развитием дыхательной недостаточности, тяжелых пневмоний (могут протекать с осложнениями и заканчиваться смертельным исходом). Частота всех симптомов уменьшается с увеличением возраста, за исключением симптомов поражения дыхательной системы [3, 7]. В ряде случаев заболевание маскируется под туберкулез, лейкоз, у 20–25 % детей больных бронхиальной астмой и 33 % детей с рецидивирующим бронхитом при углубленном обследовании выявляют токсокароз [4, 9].

В отдельных случаях токсокароз протекает с развитием миокардита, панкреатита, поражением почек, слизистой прямой кишки.

Глазной токсокароз развивается при заражении небольшим количеством личинок. Наблюдается у детей школьного возраста (старше 8 лет). Острая стадия заболевания, как правило, отсутствует. Обычно поражается один глаз (90,9 %). Заболевание может проявляться в виде косоглазия, одностороннего снижения остроты зрения, выпадения части поля зрения, появления белого зрачка (лейкокории), помутнения роговицы (кератита). При осмотре могут выявляться эозинофильные гранулемы в заднем отделе глаза (в стекловидном теле, сетчатке), увеит

(воспаление сосудистой оболочки глаза), папиллит, хориоретинит. Паразитарные гранулемы в тканях глаза нередко принимают за ретинобластомы. При длительном процессе развиваются признаки хронического эндофтальмита (воспаления внутренних оболочек глаза). Течение болезни — от нескольких месяцев до нескольких лет. Поражение зрительного нерва личинкой токсокары может привести к односторонней слепоте [14, 15].

При поражении головного мозга личинками токсокар у детей очень часто изменяется поведение: ребенок становится гиперактивным, начинает хуже читать, нарушается внимание. Инвазированные токсокарами дети имеют существенные отличия от здоровых детей по результатам многих нейропсихологических тестов, по моторной и познавательной функциям.

Кроме того, при неврологической форме токсокароза могут наблюдаться судороги, эпилептиформные припадки. В тяжелых случаях возможно развитие менингита (воспаления мозговых оболочек), энцефалита (воспаления вещества головного мозга) с остаточными явлениями в виде парезов, параличей [3].

Диагностика токсокароза достаточно сложна. Заподозрить глистную инвазию позволяет обычный клинический анализ крови, в котором отмечается лейкоцитоз с эозинофилией (до 60–80 %). Но в организме человека токсокары, в отличие от других гельминтов, не достигают половозрелого состояния, поэтому выявить взрослых особей или их яйца в кале в данном случае нельзя. Наличие в семье собаки или тесный контакт с собаками, контакт с землей, геофагия свидетельствует об относительно высоком риске заражения токсокарами.

Основным методом диагностики токсокароза является обнаружение в крови антител против экскреторно-секреторных антигенов личинок (IgG, IgE), титр которых зависит от интенсивности инвазии, локализации возбудителя и иммунного статуса инфицированного. В настоящее время используют иммуноферментный анализ (ИФА), обладающий достаточно высокой чувствительностью и специфичностью при висцеральной локализации гельминта (93,7 и 89,3 % соответственно). Титры 1:800 и выше свидетельствуют о заболевании, а титры 1:200–1:400 — о носительстве [1, 5]. Кроме того, мигрирующие личинки можно выявить при гистологическом исследовании биоптатов пораженных тканей.

При глазном токсокарозе уровень эозинофилов обычно в пределах нормы или незначительно повышен (до 6–9 %). Серологические реакции обычно отрицательны или антитела выявляются в низком

титре. В этих случаях помогает обнаружение личинок при офтальмологическом исследовании.

Дифференциальный диагноз токсокароза проводят с ранней стадией других гельминтозов (описторхоза, аскаридоза), стронгилоидозом, а также эозинофильной гранулемой, бронхиальной астмой, лимфогранулематозом, эозинофильным васкулитом, метастазирующей аденомой поджелудочной железы, гипернефромой и другими заболеваниями, протекающими с повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови.

Лечение токсокароза проводится в условиях стационара (дневного стационара) под наблюдением специалиста-паразитолога. Применяют антигельминтные средства: мебендазол в суточной дозе 5–10 мг/кг в течение 10 дней, альбендазол 10 мг/кг/сут в два приема в течение 7–14 дней, тиабендазол 25–50 мг/кг/сут в три приема в течение 5–7 дней [7]. К сожалению, в большинстве случаев эти препараты эффективны в отношении мигрирующих личинок и недостаточно эффективны в отношении личинок, находящихся в гранулемах внутренних органов. Кроме того, эти лекарственные препараты имеют тяжелые побочные эффекты (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, аллергические реакции, нарушение состава крови, неврологические расстройства).

Параллельно с антигельминтными препаратами назначаются антигистаминные средства, по показаниям — инфузионная терапия, дезагреганты, энтеросорбенты, ферменты, витамины, гепатотропные средства. Критерии эффективности лечения: улучшение общего состояния, постепенное уменьшение клинических проявлений, снижение уровня эозинофилии и титров специфических антител (до 1:400 и ниже) [7]. При медленном улучшении клинко-лабораторных показателей проводят повторные курсы специфической терапии через 3–4 мес. Иногда требуется 4–5 курсов лечения.

Терапию глазного токсокароза проводят субконъюнктивальными инъекциями депомедрола, с использованием фото- и лазеркоагуляции для разрушения токсокарных гранул. В некоторых случаях лечение токсокароза глаз осуществляется хирургическими методами.

Прогноз при своевременном выявлении и лечении токсокароза, как правило, благоприятный. Однако массивное поражение жизненно важных органов (миокард, центральная нервная система) может привести к смертельному исходу.

К мерам профилактики токсокароза прежде всего относится соблюдение правил личной гигиены: ногти на руках ребенка должны быть коротко пострижены (под ногтями могут скапливаться яйца

глистов), тщательное мытье рук (после контакта с землей, песком, домашними животными), зелени, овощей и других пищевых продуктов, которые могут содержать частицы загрязненной почвы. Яйца возбудителей токсокароза покрыты липучим веществом, препятствующим их отрыву от поверхностей, на которых они оказались. Поэтому удалить их с рук, продуктов, предметов обихода и обуви можно лишь при помощи специальных моющих средств.

Домашним собакам периодически должны проводиться курсы дегельминтизации (профилактического лечения противоглистными препаратами). Наиболее эффективно лечение щенков в возрасте 4–5 недель, а также беременных сук. И, конечно же, необходима защита детских игровых площадок, территорий детских садов, парков, скверов от выгула животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекиш О.-Я. Л., Бекиш Л. Э. Токсокароз: эпидемиологические, диагностические, клинические и терапевтические аспекты // Медицинские новости. — 2003. — № 3. — URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=2294> (дата обращения: 15.05.2010).
2. Лебедева О. В. Эпидемиология токсокароза в Санкт-Петербурге: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 23 с.
3. Лысенко А. Я., Константинова Т. Н., Авдюхина Т. И. Токсокароз (Учебное пособие). — М: РМАПО, 1999. — 39 с.
4. Мерзлова Н. Б., Шепелева А. А., Батулин В. И., Самойлова Н. И. Токсокароз в сочетании с другими паразитозами у детей с соматической патологией // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6. — С. 29–33.
5. Методические указания МУ 3.2.1043-01 «Профилактика токсокароза» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28 мая 2001 г.) (по состоянию на 25 сентября 2006 года). URL: <http://jurbase.ru/texts/sector081/tes81860.htm> (дата обращения: 15.05.2010).
6. Плотникова И. А., Медведева С. Ю. Клинико-морфологические особенности течения атопического дерматита и некоторых других форм дерматозов у детей, страдающих токсокарозом // Аллергология, 1998.-4. URL: <http://www.mmm.spb.ru/Allergology/1998/4/Art5.php> (дата обращения: 15.05.2010).
7. Холодняя Г. Е. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и новые подходы к терапии токсокароза у детей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 2009. — 25 с.
8. Хубирьянц В. В., Сергиенко А. А., Татарчук О. П. Терапевтические аспекты токсокароза человека и животных. URL: <http://vetfac.nsau.edu.ru/new/text/confer/t03/33.htm> (дата обращения: 15.05.2010).

9. *Bede O., Szénási Zs., Gyurkovits K., Nagy D.* Toxocarosis in the background of chronic cough in childhood: a longitudinal study in Hungary // Abstracts of the XX World Allergy Congress(TM), December 2–6, 2007, Bangkok, Thailand: POSTERS-GROUP 1-MONDAY: PEDIATRIC ALLERGY & ASTHMA: 387.
10. *Humberta Ph., Niezboralab M., Salembierb R. et al.* Skin Manifestations Associated with Toxocariasis: A Case-Control Study // *Dermatology*, — 2000. — Vol. 201, N 3. — P.230–234.
11. *Overgaauw P.A.* Aspects of Toxocara Epidemiology: Human Toxocarosis // *Critical Reviews in Microbiology*. — 1997. — Vol. 23, N 3. — P.215–231.
12. *Pawłowska-Kamieniak A., Mroczkowska-Juchkiewicz A., Papierkowski A.* Henoch-Schoenlein purpura and toxocarosis // *Pol. Merkur. Lekarski*. — 1998. — Vol. 4, N 22. — P.217–218.
13. *Pitetti R. D.* Visceral Larva Migrants (Updated: May 22, 2009). URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1000527-overview> (дата обращения: 15.05.2010).
14. *Sabrosa N. A, de Souza E. C.* Nematode infections of the eye: toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuroretinitis // *Current Opinion in Ophthalmology*. — , 2001. — Vol. 12, N 6. — P.450–454.
15. *Stewart J. M., Cubillan L. D., Cunningham E. T.* Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis // *Retina*, 2005. — Vol. 25, N 8. — P.1005–1013.

TOXOCAROSIS IN PRACTICE PEDIATRICIAN

T. M. Chernova, O. V. Bulina

◆ **Resume:** Toxocarosis is the disease in man caused by oral ingestion of ascarid of dogs eggs with contaminated soil, water, food, the lack of hygiene. Toxocara larval migration in the body can cause various clinical syndromes: visceral toxocarosis, neurotoxocarosis, lesion of ocular or skin and asymptomatic. The diagnosis is based on the detection of anti-toxocaral antibodies by indirect ELISA. Preventive measures consist of preventing contamination of the environment with Toxocara eggs.

◆ **Key words:** toxocarosis; larval migration; eosinophilia; anti-toxocaral antibodies.

◆ Информация об авторах

Чернова Татьяна Маратовна — к. м. н., доцент.
Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: t-chernova@mail.ru.

Булина Оксана Владимировна — к. м. н., доцент.
Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: t-chernova@mail.ru.

Chernova Tatyana Maratovna — MD, PhD, senior lecturer.
M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: t-chernova@mail.ru.

Bulina Oksana Vladimirovna — MD, PhD, senior lecturer.
M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: t-chernova@mail.ru.



© Ю. С. Полковникова¹,
В. Н. Тимченко¹, С. И. Минченко²,
Р. А. Иванова¹, Т. А. Каплина¹,
С. И. Рыжая², Т. В. Вишневская²

¹ Кафедра инфекционных заболеваний
у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-
Петербургская государственная
педиатрическая медицинская
академия

² Детская городская клиническая
больница №5 им. Н. Ф. Филатова,
Санкт-Петербург

Резюме. Наблюдали девочку 6 лет
с генерализованной вирусно-
бактериальной инфекцией
невыясненной этиологии на фоне
вторичного иммунодефицита
(клинически). Ведущим проявлением
была дыхательная недостаточность,
обусловленная прогрессирующим
РДС-синдромом, резистентным к
проводимой терапии. Посмертно
у ребенка диагностирована
ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа,
осложнённая пневмоцистной
пневмонией

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция;
СПИД; пневмоцистная пневмония;
РДС-синдром.

СЛУЧАЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СТАДИИ СПИДА У РЕБЕНКА ШЕСТИ ЛЕТ, ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ ПОСМЕРТНО

В мире насчитывается свыше 40 млн. ВИЧ-инфицированных. В России число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составляет более 0,2 % всего населения страны. Однако, реальное поражение ВИЧ-инфекцией взрослого населения отмечается в пределах от 0,5 % до 1 %, что, несомненно, делает данное заболевание важнейшей медицинской и социальной проблемой [2, 4, 5, 6]. Статистически 0,5 % беременных женщин в РФ инфицированы ВИЧ. По данным на декабрь 2008 г., официально на учете состоит 4221 ребенок (от 0 до 18 лет) с ВИЧ-инфекцией, 99 % из них были заражены перинатально [1, 7].

По данным литературы, в РФ из детей, инфицированных ВИЧ перинатально, при отсутствии лечения 28 % погибают на первом году жизни, 11 % — на втором. В итоге, из оставшихся к 6 годам умирает каждый пятый ребенок, и только 2 % ВИЧ-инфицированных детей не имеют клинических проявлений этого заболевания [1, 2].

Клиническая картина инфекции у детей зависит от стадии онтогенеза, на которой происходит проникновение ВИЧ в организм (внутриутробно или постнатально), и от возраста ребенка в случае постнатального заражения. При инфицировании плода в позднем перинатальном периоде или уже родившегося ребенка течение заболевания в меньшей степени отличается от взрослых, хотя и имеет свои особенности как в симптоматике, так и в динамике: латентный период короче и составляет три-пять лет, а средний срок выживания от момента первых проявлений клинических симптомов СПИДа составляет 2,5 года. В 20 % случаев манифестация ВИЧ-инфекции происходит на 3–4 мес жизни, однако наиболее часто — в 5–7 лет [2, 3, 7]. Наиболее частыми признаками как врожденной, так и приобретенной ВИЧ-инфекции у детей являются персистирующая генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, энцефалопатия, диарея, цитопенический синдром, задержка физического развития, кандидозы, увеличение околоушных желез, гиперферментемия, гипергаммаглобулинемия [1, 2, 7]. Иммунодефицит повышает восприимчивость детского организма к различным инфекциям и отражается на их течении: дети чаще переносят ОРВИ, у них весьма часто возникают тяжелые бактериальные инфекции с тенденцией к затяжному, рецидивирующему течению и генерализации. Нередко отмечаются диссеминированные CMV- и герпетическая инфекции и токсоплазмоз. Одной из ведущих оппортунистических инфекций у детей является пневмоцистная пневмония, которая наиболее часто, по данным литературы, отмечается в первые 6–8 мес жизни. Данное заболевание у детей старше 1 года является показателем тяжелого иммунодефицита [1, 2, 5]. Рентгенологические изменения, характерные для пневмоцистной пневмонии, такие как снижение прозрачности легких, появление симметричных теней в виде «крыльев бабочки», «ватные легкие», отмечают-

УДК: 616.98-053.2

ся, по данным разных авторов, менее чем у половины больных детей [2, 7].

В качестве примера мы приводим следующее клиническое наблюдение. Пациентка Я., 6 лет, находилась на лечении в ДГКБ №5 им. Н. Ф. Филатова с 22.11.2009 по 27.11.09 (5 койко-дней). 22.11.2009 переведена из военно-медицинской академии (ВМА) в сопровождении матери с диагнозом: «Остаточные явления бронхита. Острый аппендицит? Кишечная колика?» С поступления отмечались жалобы на стойкую лихорадку до 40 °С в течение недели, периодические боли в животе, незначительно выраженные катаральные явления (редкий кашель).

Было установлено, что девочка заболела остро 15.11.2009 с повышения температуры тела до 38 °С, сопровождавшейся симптомами интоксикации. С 19.11.2009 появился нечастый сухой кашель. Наблюдалась участковым педиатром с диагнозом ОРВИ, получала симптоматическую терапию (жаропонижающие препараты). Всю неделю до поступления в стационар отмечалась упорная лихорадка до 39,5–40 °С, кратковременно снижавшаяся после приема нурофена. С 20.11.2009 получала супракс. С 21.11.2009 появились боли в животе эпизодического характера, стул — оформленный, дизурических расстройств не отмечалось. 22.11.2009 по поводу болей в животе обратились в ВМА, девочка была осмотрена педиатром и направлена в ДГКБ №5.

Из анамнеза жизни известно: росла и развивалась по возрасту, профилактические прививки проведены по календарю, на учете у специалистов не состояла, из детских инфекций перенесла ветряную оспу, часто болела простудными заболеваниями. Контакты с инфекционными больными отрицались. Страдала аллергией на цитрусовые, другие (неустановленные) пищевые продукты, бисептол, аугментин.

В феврале 2009 г. перенесла компрессионный перелом позвоночника (Th 5). В сентябре 2009 г. с болями в животе, пояснице с подозрением на острый аппендицит госпитализирована в ДГБ №22. Выписана с диагнозом: Кишечная колика.

С сентября 2009 г. — частые простудные заболевания, характеризующиеся затяжным течением, проявлениями отитов, замедленной реакцией на антибактериальную терапию; получила 3 курса антибиотиков (сумамед, аугментин, супракс); имело место длительно сохраняющееся ускорение СОЭ, тенденция к лейкопении в анализах крови, что в совокупности в последующем было расценено как признаки вторичного иммунодефицита.

С поступления состояние ребенка было тяжелым, обусловленным явлениями интоксикации, упорной лихорадкой до 39,5 °С, требующей повторного введения жаропонижающих препаратов, и пе-

риодическими приступами тахипноэ. Девочка была правильного телосложения, с нормальными массовыми показателями. Отмечалась вялость, бледность и «мраморность» кожных покровов, редкое подкашливание. Язык был обложен белым налетом, суховат. Периферические лимфоузлы — подчелюстные размерами до фасоли, в других группах — мелкие; единичные, эластичные, подвижные, безболезненные. В легких дыхание жесткое, без хрипов, равномерно проводящееся во все отделы; перкуторно — ясный легочный тон с коробочным оттенком. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 108 уд/мин. Живот мягкий, не вздут, умеренно болезненный в нижних отделах (при осмотре хирургом), в дальнейшем — безболезненный. Гепатоспленомегалия: печень на 3,5–4 см, селезенка на 1,5 см выступали из-под края реберной дуги, при пальпации их края — без особенностей. При осмотре хирургом — положительный симптом поколачивания слева, в дальнейшем — отрицательный с обеих сторон. Хирургическая патология органов брюшной полости была исключена. Стул после клизмы — каловая взвесь. Мочеиспускание — без особенностей.

По данным обследования: воспалительные изменения в анализах крови (относительный нейтрофиллез, лимфопения, ускорение СОЭ до 45 мм/ч), изменения в анализе мочи в виде лейкоцитурии до 30 в п/з, протеинурии (0,33 г/л), кетонурии (2+), биохимические признаки реактивного гепатита: повышение трансаминаз (АЛТ 66,7; АСТ 104,1 Ед/л), а также повышение СРБ до 5,4 мг/дл, амилазы до 152,5 ЕД/л, ЛДГ до 2605 Ед/л, гипоальбуминемия до 29,3 г/л. УЗИ-признаки мезаденита (увеличение брыжеечных лимфоузлов), рентгенологически — усиление легочного рисунка при отсутствии инфильтративных изменений.

По клинико-лабораторным данным с поступления был поставлен диагноз: Генерализованная бактериальная инфекция; начата антибактериальная (в/в цефотаксим 100 мг/кг/сут), дезинтоксикационная терапия. В 1-е сут пребывания в стационаре на фоне подъема температуры тела до 39,5 °С отмечались вступы тахипноэ с частотой 36–72 уд/мин, умеренная тахикардия до 105 уд/мин, эпизоды артериальной гипотензии 70/40–76/56 мм рт. ст., в связи с чем 22.11.2009 девочка была переведена в ОРИТ для проведения интенсивной терапии, наблюдения и мониторинга показателей гемодинамики. Общее состояние оставалось тяжелым, сохранялись выраженные признаки эндогенной интоксикации, ЧДД до 30–36/мин. Впоследствии со слов матери выяснено, что учащенное дыхание отмечалось с начала заболевания.

23.11.2009 на отделении состояние девочки оставалось стабильно-тяжелым, сохранялись

Таблица 1

Показатели клинических анализов крови пациентки Я

Дата	Hb, г/л	Er, *10 ¹² /л	Ht, %	Tr, *10 ⁹ /л	L, *10 ⁹ /л	п%	с/я%	э %	Б %	л%	м%	СОЭ, мм/ч
22.11.09	103	4,13	30,7	200	7,2	8	78	2	0	10	2	45
24.11.09	92	3,6	27	186	6,7	5	81	1	0	11	2	45
25.11.09	109	4,3	32,1	140	10,8	9	80	0	0	9	2	40
26.11.09	97	3,9	29	98	17	22	59	0	0	13	6	45

симптомы интоксикации, лихорадила постоянно до 38,2 °С, отмечалось тахипноэ до 64/мин, тахикардия до 112–116/мин, в зеве — гиперемия слизистой, гипертрофия миндалин до II ст, гнойное содержимое в лакунах. На ЭхоКГ — трикуспидальная регургитация I ст, на ЭКГ — синусовая тахикардия до 137/мин, синдром ранней реполяризации желудочков. В 12.30 23.11.2009 вновь возникли сильные боли в животе (преимущественно в околопупочной области), однократная рвота съеденной пищей, отмечалось умеренное вздутие живота, болезненность его при пальпации в правой половине, тахипное до 68–72/мин, ЧСС — 106 уд/мин. Девочка повторно осмотрена хирургом, выполнена обзорная рентгенограмма живота; данных за острую хирургическую патологию не получено, констатирован мезаденит. С учетом полученных клинико-лабораторных данных было установлено, что девочка переносит генерализованную бактериальную инфекцию (поражение почек, печени, дыхательной системы, мезаденит), тяжесть состояния обусловлена токсикозом. В терапию добавлен второй антибиотик — амикацин в/в 10 мг/кг/сут, продолжена дезинтоксикационная терапия (глюкозо-солевые растворы, в/в кап трентал, рибоксин).

Посевы крови, мочи на стерильность, кровь в РЛА, РНГА с кишечной группой, посевы кала на иерсиниоз, псевдотуберкулез были отрицательными.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым, ведущие симптомы — интоксикация и гипертермия. 24.11.2009 в связи со стойкой, не поддающейся терапии лихорадкой до 40–41 °С, выраженной эндогенной интоксикацией, сопровождавшимися приступами тахипноэ, девочка снова находилась в ОРИТ. Лабораторно отмечено нарастание в динамике гиперферментемии, снижение ПТИ до 68 %, анемия I ст (Hb 92 г/л, Er 3,6), лимфопения, прокальцитонин-тест <0,5 (табл. 1). Произведена смена антибактериальной терапии на цефтриаксон в/в в комбинации с амикацином в/в.

Ухудшение состояния с вечера 24.11.2009 — на фоне продолжающейся фебрильной лихорадки наросли признаки нарушения дыхания в виде эпизодов тахипноэ до 80/мин (одышка смешанного характера, раздувание

крыльев носа, бледный носогубный треугольник); на фоне введения жаропонижающих, кортикостероидов, в/в инфузии — эффект кратковременный.

С 25.11.2009 — состояние с отрицательной динамикой, фебрильно лихорадит, очень вялая, стойкое тахипное до 120/мин, брюшной тип дыхания со сниженной экскурсией грудной клетки, кожные покровы бледные, акроцианоз; губы сухие, цианотичные, слизистые суховатые, зев гиперемирован, миндалины II ст с белыми творожистыми налетами, в легких — дыхание жесткое, поверхностное, ослаблено по задней поверхности, перкуторно — без отчетливого укорочения; тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 120 уд/мин (тяжесть состояния обусловлена ДН II ст, НК IIA, токсикозом II). Была переведена в ОРИТ, в терапии в/в цефтриаксон 100 мг/кг/сут, в/в амикацин 15 мг/кг/сут, «тамифлю» (в сусп.), в/в кап «неотон», инфузионная терапия, инотропы. Лабораторно: нарастание в динамике гиперферментемии, прогрессирующее снижение ПТИ, повышение МНО, в клиническом анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз, постоянно сохранялась выраженная лимфопения, ускоренное СОЭ. На рентгенограмме органов грудной клетки с 25.11 появилась и в течение суток быстро нарастала диффузная очаговая инфильтрация по всем легочным полям, 26.11 — резкая отрицательная динамика: затемнение обоих легких (однородная, интенсивная инфильтрация), диафрагма не контурируется с обеих сторон за счет наличия жидкости (рентгенологическая картина отека легких). По данным ЭхоКГ — сократительная функция миокарда на нижней границе нормы. В мазках со слизистой носовых ходов выделен методом ИФА вирус гриппа А, другие этиологические факторы при комплексном обследовании выявить не удалось.

В дальнейшем, несмотря на усиление терапии в виде ИВЛ, инотропной поддержки, расширение антибактериальной (меронем и ванкомицин в/в) и противовирусной (тамифлю, виферон-II) терапии, подключение кардиотрофиков, переливание плазмы с заместительной целью, введение глюкокортикоидов, состояние ухудшалось за счет развития полиорганной недостаточности. Тяжесть заболевания определялась, в первую очередь, дыхатель-

Таблица 2

Результаты обследования пациентки Я. на ВИЧ (иммуноблоттинг)

ENV			GAG				POL		
GP 160	110/120	GP 41	P 55	P 40	P 24	P 18	P 68	P 52	P 34
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ной недостаточностью, обусловленной прогрессирующим респираторным дистресс-синдромом (РДС-синдромом) с присоединением кардиогенной недостаточности, печеночной недостаточности, с развитием ДВС-синдрома I стадии.

Состояние быстро ухудшалось, преимущественно за счет прогрессирующего РДС-синдрома, индифферентного к проводимой терапии. Коллективно, с учетом мнения консультантов принято решение о введении сурфактанта в виде препарата куросурф в дозе 60 мг/кг. На фоне введения достигнута кратковременная положительная динамика в виде улучшения сатурации, микроциркуляции — клинически, по показателям КОС и рентгенологическим данным. С 23.00 26.11.2009 переведена на высокочастотную ИВЛ. После кратковременного улучшения в течение 30 мин вновь выросли проявления гипоксии, кардиогенной недостаточности; брадикардия; ухудшение КОС-показателей. С 1.30 27.11.2009, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, отмечалась прогрессирующая брадиаритмия с последующей остановкой сердца. В 2.10 27.11.2009 констатирована смерть. 26.11.2009 была получена информация, что мать девочки является ВИЧ-инфицированной; у пациентки был взят анализ крови на ВИЧ, 2.12.2009 получен положительный результат (АГ/АТ ИФА, АГ/АТ Комбо, анти-ВИЧ- I иммуноблот) (табл. 2).

В дальнейшем из беседы с матерью ребенка было установлено, что диагноз «ВИЧ-инфекция» ей был поставлен 4 года назад, когда умер отец девочки, который страдал наркоманией. Девочка никогда не была обследована на ВИЧ. При поступлении в стационар мать скрыла, что является ВИЧ-инфицированной.

При патологоанатомическом исследовании было установлено, что девочка Я. страдала ВИЧ-инфекцией. Основное заболевание осложнилось тяжелой двусторонней пневмонией пневмоцистной этиологии, микроскопически респираторный отдел легких был безвоздушным, в просветах альвеол находились пенистые эозинофильные массы с мелкими шаровидными ШИК-позитивными образованиями размерами до 1 мкм, вокруг этих масс и в них располагались макрофаги, плазматические клетки, лимфоциты, единичные нейтрофилы. В органах лимфоидной и нервной системы найдены характерные для ВИЧ-инфекции изменения: дольки тимуса мелкие, плоские, контуры неровные, границы между слоя-

ми отсутствуют, тимоциты в небольшом количестве, фолликулоподобные структуры, островки жировой ткани; в селезенке клеточность красной пульпы низкая, лимфатические фолликулы и периартериальные лимфатические влагиалища малочисленные, мелких размеров, скопления крупных макрофагов; в лимфатических узлах фолликулярный рисунок неотчетлив, ткань рыхлая, синусы расширены, плотно заполнены лимфоцитами, лимфобластами, крупными макрофагами со светлыми ядрами; в мозге в субэпендимарных отделах мелкие очажки глиоза, изредка с некротическими изменениями. Кроме этого, воспалительные изменения вирусной природы (респираторный вирус) были обнаружены в легких и печени (перипортальные лимфогистиоцитарные инфильтраты). Непосредственной причиной смерти ребенка послужило тяжелое поражение легких (пневмоцистная пневмония и респираторный дисстресс-синдром).

Окончательный патологоанатомический диагноз:

Основной: Генерализованная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита с преимущественным поражением лимфоидной и центральной нервной систем (ИФА HIV 1/2 Ab + от 4.12.09)

Осложнения: Двусторонняя пневмоцистная пневмония. Острая генерализованная вирусная инфекция (неуточненной этиологии) с поражением легких и печени. Острый лакунарный тонзиллит (*S.aureus*). Жировая дистрофия печени. Белковая дистрофия почек. Респираторный дисстресс-синдром взрослого типа (гиалиновые мембраны легких). Отек мозга. Отек легких. Острое полнокровие внутренних органов.

ВЫВОДЫ

- 1) По состоянию лимфоидной и центральной нервной систем пациентки, где были обнаружены характерные для поздней стадии ВИЧ-инфекции изменения, а также с учетом наличия оппортунистической инфекции — пневмоцистной пневмонии, являющейся маркером тяжелого иммунодефицита, был сделан вывод о том, что девочка страдала ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа.
- 2) Наиболее вероятно, что источником ВИЧ-инфекции у девочки явилась ее мать, а передача инфекции произошла вертикальным путем. На это указывают следующие факты:
 - длительный срок заболевания — выявлена последняя стадия ВИЧ-инфекции — СПИД;

- отсутствие в анамнезе парентеральных вмешательств;
- отец девочки — наркоман, давно страдавший ВИЧ-инфекцией;
- мать ребенка ВИЧ-инфицирована.

Факт ВИЧ-инфицирования у матери был установлен сразу же после смерти отца девочки, когда ребенку исполнилось 2 года. Однако очевидно, что мать инфицировалась раньше, скорее всего до рождения дочери. Отрицательные результаты обследования женщины на форму 50 во время беременности объясняются тем, что она находилась в серонегативном периоде ВИЧ-инфекции, который, как известно, может продолжаться до 6 мес с момента заражения, а в редких, казуистических случаях — до 1 года. [1, 5]

- 3) Приведенный случай позволяет дать рекомендацию врачам обращать особое внимание на детей старше раннего возраста, внезапно начинающих болеть частыми и затяжными простудными заболеваниями, плохо реагирующими на проводимую антибактериальную и противовирусную терапию, и обследовать таких пациентов на ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронин Е. Е., Афонина Л. Ю., Фомин Ю. А., Садовникова В. Н. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией // Рекомендации для педиатров амбулаторно-поликлинической сети, медицинских, социальных и образовательных учреждений, врачей общей практики. — М., 2006. — 82 с.
2. Голохвостова Н. О. Врожденная ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. — 2009. — №1.
3. Горшкова Н. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей с парентеральным путем инфицирования (по данным Волгоградского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИДом): Автореферат. — СПбМАПО, 1998.
4. Онищенко Г. Г., Наркевич М. И., Голиусов А. Т. ВИЧ-инфекция, развитие эпидемии в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. — 1997. — №6. — С. 47–50.
5. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение: Руководство. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2003. — 488 с.
6. Рахманова А. Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение): Монография. — СПб.: ССЗ, 2000. — 370 с.
7. Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. ВИЧ-инфекция у детей: Руководство. — СПб.: Питер, 2003. — 448 с.

HIV-INFECTION CASE IN A STAGE OF AIDS AT THE CHILD OF SIX YEARS, DIAGNOSED POSTHUMOUSLY

Y. S. Polkovnikova, V. N. Timchenko, S. I. Minchenko, R. A. Ivanova, T. A. Kaplina, S. I. Ryzhaya, T. V. Vishnevskaya

◆ **Resume:** The article represents the girl 6th years with a generalized viral-bacterial infection (an obscure etiology), against a secondary immunodeficiency (clinically) has arrived. The respiratory insufficiency caused by the progressing RDS-SYNDROME, refractory to spent therapy was leading implication. Posthumously for the girl it is diagnosed a HIV-infection in a stage of AIDS, complicated pneumocystis pneumonia.

◆ **Key words:** HIV-infection; AIDS; pneumocystis pneumonia; RDS-SYNDROME.

◆ Информация об авторах

Полковникова Юлия Сергеевна — врач.

Тимченко Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой.

Иванова Регина Анатольевна — к. м. н., доцент.

Каплина Татьяна Анатольевна — к. м. н., доцент.

Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Минченко Светлана Ивановна — заместитель главного врача.

Рыжая Светлана Ивановна — заведующая 11 отделением.

Вишневская Татьяна Владимировна — заведующая 7 отделением.

Детская городская клиническая больница №5 им. Н. Ф. Филатова. 192289, СПб ул. Бухарестская, 134. E-mail: admin@db5.ru.

Polkovnikova Yuliya Sergeevna — physician.

Timchenko Vladimir Nikolaevich — professor, head of the department.

Ivanova Regina Anatolevna — MD, PhD, senior lecturer.

Kaplina Tat'yana Anatolevna — MD, PhD, senior lecturer.

M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Minchenko Svetlana ivanovna — the assistant to the head physician.

Ryzhaya Svetlana ivanovna — managing 11 branch.

Vishnevskaya Tatyana Vladimirovna — managing 7 branch.

The children's clinical hospital (CCCH) №5 of N. F. Filatov. 192289, 134 Bukharetskaya st., St.-Petersburg E-mail: admin@db5.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.05.2010

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописей». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возмож-

ность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, следует поместить в отдельный конверт из плотной бумаги. Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD диске или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;

- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/ авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

3) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

4) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

5) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

6) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из выпущенного тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

7) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

8) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Текст статьи готовится на любом IBM-совместимом компьютере в программе MS Word, записывается на CD, DVD, дискету или другой электронный носитель, распечатывается в двух экземплярах и предоставляется в редакцию. Текст должен быть напечатан 14 кеглем через полтора интервала, без переносов, поля не менее 25 мм, содержать ссылки на все приложенные рисунки и таблицы. Рекомендуемые разделы: введение, изложение основного материала (методика, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение (выводы), литература, ключевые слова (рус.), title, name, summary и key words (англ.). В конце статьи необходимо указать полные сведения об авторах на русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, степень, должность, место работы, почтовый адрес места работы и e-mail каждого автора).

Таблицы должны быть напечатаны на отдельной странице каждая, иметь номер и название. Все графы должны иметь заголовки и быть заполнены. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с ГОСТ-1-5-68. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в электронных точечных форматах tif (300–600 dpi, не менее 9 см шириной), bmp, или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr), Adobe Acrobat (pdf). Если Вы вставили рисунок в MS Word, не забудьте приложить исходный файл.

Суммарный объем. Оригинальная статья — до 15 страниц (требования к тексту: см. текст статьи), обзор — до 25 страниц, краткое сообщение — до 5 страниц.

Статья должна иметь (на русском и английском языках):

1. **Заглавие**, точно отражающее содержание статьи.
2. **Фамилии, имена и отчества авторов.**
3. **Должность, звание, ученая степень каждого автора.**
4. **Полное название учреждений с почтовыми адресами и e-mail всех авторов.**

5. **Резюме** (половина стандартной страницы, **на русском и английском языках**). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. Статьям в разделе «Случай из практики» не требуется резюме, просьба указывать ключевые слова.

6. **Ключевые слова (на русском и английском языках):** от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Список литературы составляется только по работам, цитированным в тексте. Все работы, упомянутые в тексте, должны быть включены в список.

Список должен быть выстроен в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

Номера цитат и ссылок в тексте статьи должны быть указаны в квадратных скобках. Они должны соответствовать номерам в приставном списке литературы.

Сокращения названий иностранных журналов должны соответствовать сокращениям, принятым в Index Medicus. Если у статьи до 4 авторов, то они указываются все. Если авторов более четырех, то указывают первых трех, а далее следует «и др.». При указании нескольких статей одного автора их необходимо выстраивать в алфавитном порядке соавторов или названий.

Ссылки на патенты, полезные модели и тому подобное. в список литературы не включаются, их оформляют в виде сносок в конце страницы текста.

Сокращения: для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Ответственность за точность сведений в списке литературы несет автор.

Примеры библиографических описаний:

а) книга: *Федоров С. Н.* Имплантация искусственного хрусталика — М.: Медицина, 1997. — 207 с.

б) автореферат диссертации: *Курьшева Н. И.* Особенности развития катаракты у больных первичной открыто-

угольной глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.

в) методические рекомендации: *Абдулкадырова М. Ж., Ефимова М. Н., Якубова Л. В.* Глаукома с низким давлением: диагностика, клиника, лечение: Метод. рекомендации // МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1996. — 14 с.

г) статья из сборника: *Каланходжаев Б. А.* Малые тоннельные разрезы в хирургии катаракты // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Материалы. — Екатеринбург, 2001. — С. 25–26.

д) статья из журнала: *Большунов А. В., Ильина Т. С., Ермаков Н. В. и др.* Лазертерапия хронической буллезной кератопатии // Вестн. офтальмологии. — 1987. — № 6. — С. 38–40.

е) статья из иностранного журнала: *Epstein R. J., Fernandes A., Gammon J. A.* The correction of aphakia in infants with hydrogel extendedwear contact lenses // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95, N 8. — P. 1102–1106.

ж) тезисы в зарубежных сборниках: *Egorova E. V.* Surgical technology for prevention of posterior capsule opacification // Condress of the ESCRS, 19-th: Abstracts. — Amsterdam, 2001. — P. 226.

з) интернет-документы: *Медведев Б. Н., Прокипец А. Т.* Применение этилендиаминтетрауксусной кислоты в лечении лентовидной кератопатии — 2008. — URL: http://www.ofthalmika.com/stat_lentovid.html (дата обращения: 17.09.08).

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, 1-й этаж, Санкт-Петербург, 198152.
Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50);
e-mail: nl@n-l.ru Сайт журнала: www.pediatr-journal.ru