

#### УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное  
учреждение здравоохранения  
«Медико-санитарная часть Министерства  
внутренних дел по Республике Татарстан»

Государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Казанский государственный  
медицинский университет»

ООО Многопрофильный медицинский  
центр «Отель-Клиника»

Журнал зарегистрирован Федеральной  
службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзор),

№ свидетельства  
ПИ ФС 77-41624 от 11.08.2010 г.

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге  
«Пресса России» 41628

Available on the WEB <http://www.e-library>

#### Адрес редакции и издателя:

420059, г. Казань,

ул. Оренбургский тракт, 132,

Клинический госпиталь МВД по РТ

Контактные телефоны:

(843) 291-26-76, (843) 277-88-84 (факс)

e-mail: [vskmjournal@gmail.com](mailto:vskmjournal@gmail.com)

Отдел договоров и рекламы.

Тел. 8-903-307-99-47;

(843)291-26-76

Контактное лицо Рената Амирова

e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru)

Доступен на сайтах:

<http://www.kgmu.kcn.ru>

<http://www.hospitalmvdrt.ru>

<http://www.mschmvdrt.ru>

<http://www.es.rae.ru.vskm>

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов  
на ту или иную проблему

Компьютерное сопровождение

*Р.И.Шаймуратова*

e-mail: [russtem@gmail.ru](mailto:russtem@gmail.ru)

В авторской редакции. Обложка

художника *С.Ф.Сафаровой*. Техническая

редакция *Ю.Р.Валиахметовой*. Верстка

*Т.Д.Торсуевой*. Корректор *Н.А.Петрова*

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Подписано в печать

15.05.13. Усл.печ.л. 15,35. Тираж 1000 экз.

Заказ 13-94

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен

издательством «Медицина» ГАУ «РМБИЦ».

420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125.

Отпечатано отделом оперативной

полиграфии ГАУ «РМБИЦ».

420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

© Медико-санитарная часть МВД  
по РТ, 2013

© Казан. гос. мед. у-нт, 2013

© ООО ММЦ «Отель-Клиника», 2013

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 6, выпуск 3 2013

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### Главный редактор

*Н.Б. АМИРОВ*, д.м.н., проф., акад. РАЕ, заслуженный врач РТ,  
заслуженный деятель науки и образования, лауреат Гос. премии РТ  
по науке и технике, e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru)

##### Заместитель главного редактора

*А.А. ВИЗЕЛЬ*, д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ,  
акад. АН РН, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ  
по науке и технике, e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru)

##### Ответственный секретарь

*З.М. ГАЛЕЕВА*, к.м.н., доц. кафедры терапии КГМА, проф. РАЕ,  
e-mail: [zarina26@bk.ru](mailto:zarina26@bk.ru)

##### Члены редколлегии

*Н.Х. АМИРОВ*, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицины труда с курсом  
медэкологии КГМУ, акад. РАМН; *А.Ю. АНИСИМОВ*, д.м.н., проф., зав. курсом  
скорой мед. помощи кафедры медицины катастроф КГМА, зам. гл. врача  
МУЗ ГБ СМП № 1; *А.С. ГАЛЯВИЧ*, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской  
терапии КГМУ, чл.-корр. АН РТ, вице-президент ВНОК, заслуженный врач РТ;  
*Е.В. ЖИЛЯЕВ*, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО  
«Московский государственный медико-стоматологический университет»  
(Москва); *А.У. ЗИГАНШИН*, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии  
КГМУ, проректор КГМУ по международной деятельности, лауреат Гос.  
премии РТ; *К.Ш. ЗЫЯТДИНОВ*, д.м.н., проф., ректор КГМА; *А.П. КИЯСОВ*,  
д.м.н., проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии,  
чл.-корр. АН РТ; *М.В. ПОТАПОВА*, к.м.н., проф. РАЕ, заслуженный врач РТ,  
гл. врач Городской детской больницы № 1; *А.С. СОЗИНОВ*, д.м.н., проф.,  
ректор КГМУ, лауреат Гос. премии РТ по науке и технике

##### Редакционный совет

*С.Р. АБДУЛХАКОВ*, к.м.н., зав. ЦНИЛ КГМУ; *В.Ю. АЛЬБИЦКИЙ*, д.м.н.,  
проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в  
области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАМН  
(Москва); *В.А. АНОХИН*, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций КГМУ;  
*А.В. ЖЕСТКОВ*, д.м.н., проф., зав. кафедрой микробиологии, иммунологии  
и аллергологии, руководитель отделения пульмонологии и аллергологии  
клиник ГОУ ВПО «Самарский ГМУ МЗ РФ», гл. аллерголог-иммунолог МЗ  
СР Самарской обл., член исполкома РРО (Самара); *Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН*,  
д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии УГМИ (Уфа); *М. САДИХ*, проф., спец.  
по внутренним болезням госпиталя Св. Марии Уотербери, шт. Коннектикут  
(клиника Йельского университета, Йель, США); *С.Д. МАЯНСКАЯ*, д.м.н.,  
проф., проректор КГМУ по науке и инновациям; *О.Н. МИЛЛЕР*, д.м.н.,  
проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв НГМУ (Новосибирск);  
*НЕЛЬСОН СЕВАКАМБО*, проф., директор колледжа медицинских наук,  
Макерера, Уганда; *Л.Ф. САБИРОВ*, к.м.н., нач. Клинического госпиталя  
МСЧ МВД РФ по РТ; *О.Н. СИГИТОВА*, д.м.н., проф., зав. кафедрой ОВП  
КГМУ, заслуженный врач РТ и РФ; *Р.Г. ТУХБАТУЛЛИНА*, д.ф.н., директор  
Казанского медико-фармацевтического училища; *И.В. ШУБИН*, к.м.н.,  
гл. терапевт военно-медицинского управления ГКВВ МВД России,  
полковник мед. службы, заслуженный врач РФ, проф. РАЕ

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Инфекционная служба: заслуги прошлого и взгляд в будущее. К 80-летию кафедры детских инфекций казанского государственного медицинского университета. **В.А. Анохин** .....5

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка активности метаболических ферментных систем у больных стрептококковыми ангинами и возможности фармакологической коррекции ксимедоном. **И.Э. Кравченко, В.Х. Фазылов, Р.Г. Зарипова** .....8

Энтеротоксигенность штаммов *S. aureus*, выделенных у детей с дисбиозом кишечника. **И.В. Николаева** ..... 13

Клинико-диагностические особенности пневмоний у наркозависимых пациентов в зависимости от сопутствующей патологии. **Р.Ф. Хамитов, И.Г. Мустафин, О.Л. Чернова** ..... 16

Системный воспалительный ответ и прогрессирование ВИЧ-инфекции. **Г.Р. Хасанова, О.И. Биккинина, Л.Б. Акчурина, В.А. Анохин, И.И. Ахметов** .....21

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дифференциальный диагноз воспалительно-го и невоспалительного поражения миокарда у юного спортсмена (описание клинического случая). **Л.А. Балыкова, С.А. Ивянский, Н.В. Щекина, А.Н. Урзеева, И.А. Горбунова** .....28

Случай синдрома токсического шока у больного скарлатиной. **Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, Л.М. Абильмагжанова, М.И. Исмагилова** .....32

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Трудности и ошибки в диагностике герпесвирусных нейроинфекций. **Т.В. Матвеева,**

**Э.З. Якупов, И.Ф. Хафизова, А.Р. Хакимова, Р.Ф. Муллаянова, Л.А. Халитова** .....36

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии. **А.А. Камалова, М.О. Пирогова** .....40

Пробиотики у новорожденных и детей грудного возраста (обзор литературы). **И.В. Николаева, Л.А. Купчихина** .....48

Принципы медикаментозной терапии миокардитов у детей. **Д.И. Садыкова** .....54

Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии. **О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов** .....60

Механизмы противoinфекционной защиты у новорожденных детей. **Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин** .....67

Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы). **С.В. Халиуллина** .....72

Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы). **И.Ф. Хафизова, В.Х. Фазылов, Э.З. Якупов, Т.В. Матвеева, А.Р. Хакимова, Р.Ф. Муллаянова** .....79

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Синдром Кавасаки у детей (лекция). **С.Я. Волгина** .....86

### СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

Тезисы Российской научно-практической конференции «Инфекции и соматическая патология», приуроченной к 80-летию кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета МЗ РФ, 24—25 мая 2013 г., Казань .....92

Reviewed and abstracted  
scientific-practical journal

Published since 2008

#### CONSTITUTORS

Federal State Institution of Health  
Care «Medical-Sanitary Unit of Ministry  
of Internal Affairs in Tatarstan Republic»

State budgetary Educational Institution  
of Higher Professional Training  
«Kazan State Medical University»

Multiprofile Medical Centre  
«Hotel-Clinic» Ltd

Journal is registered by Federal  
Service on Supervision in the Sphere  
of Communication, Informational  
Technologies and Mass Communications  
(Roskomnadzor), certificate № ПИ ФС 77-  
41624 of 11.08.2010

The languages: russian and english

Subscription index of the journal in the  
«Pressa Rossii» catalogue is 41628  
Available on the WEB <http://www.e-library>

#### Editorial office and publishers address:

420059 Kazan,  
Orenburgskiy Tract St., 132  
Clinical hospital of MIA of TR  
Contacts:  
(843)291-26-76, (843)277-88-84 (fax)  
e-mail: [vskmjournal@gmail.com](mailto:vskmjournal@gmail.com)

Marketing department —  
Tel. 8-903-307-99-47;  
(843)291-26-76

Contact person: Renata Amirova  
e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru)  
Accessible on sites:  
<http://www.kgmu.kcn.ru>  
<http://www.hospitalmvdrt.ru>  
<http://www.mschmvdrt.ru>  
<http://www.es.rae.ru.vskm>

*Editorial board of the journal may disagree  
with authors' point of view on one or another  
of the problems*

Computer support: *R.I. Shaymuratov*  
e-mail: [russtem@gmail.com](mailto:russtem@gmail.com)

Edited by authors. Cover's designer —  
*C.F. Safarova*. Technical editing —  
*Yu.R. Valiakhmetova*. Page make-up —  
*T.D. Torsouyeva*. Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Signed for publication  
15.05.13. Conventional printer's sheet 15,35.  
Circulation — 1000 copies. Order 13-94

Free price

Original make-up page is made by the  
publishing house «Medicina» of SAI «RMLIC»  
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125.  
Printed by the department of operative  
polygraphy of SAI «RMLIC».  
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125

- © Medicosanitary unit of MIA of TR,  
2013
- © Kazan State Medical University, 2013
- © Multiprofile Medical Centre «Hotel  
Clinic» Ltd, 2013

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 6, issue 3 2013

#### EDITORIAL BOARD

##### Editor-in-chief

*N.B. AMIROV*, doctor sci.(med.), prof., acad. of RANS, Honored Doctor of TR,  
Honored man of science and education, laureate of the State prize,  
e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru)

##### Deputy Editor-in-chief

*A.A. VIZEL*, doctor sci.(med.), prof., head of Phthisiopulmonary Sub-faculty  
of KSMU, acad. of AS of Russian Germans, Honored Doctor of TR,  
laureate of the State prize, e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru)

##### Responsible Secretary

*Z.M. GALEYEVA*, cand.sci.(med.), senior lecturer of Therapy Sub-faculty  
of KSMA, prof. RAE,  
e-mail: [zarina26@bk.ru](mailto:zarina26@bk.ru)

#### Members of Editorial Board

*N.KH. AMIROV*, doctor sci.(med.), prof., head of Professional Medicine  
Sub-faculty with the course of Medical Ecology of KSMU, acad. of RAMS;  
*A.YU. ANISIMOV*, doctor sci.(med.), prof., head of the course of Emergency  
Care of Disaster Medicine Sub-faculty of KSMA, deputy head physician of  
MIH CH EC №1; *A.S. GALYAVICH*, doctor sci.(med.), prof., head of Faculty  
Therapy Sub-faculty of KSMU, corresponding member of ASRT, vice-president  
of VNOK, Honored Doctor of TR; *E.V. ZHILYAYEV*, doctor sci.(med.), prof.  
of Hospital Therapy Sub-faculty №2 of SEI of HVT «MSMSU» (Moscow);  
*A.U. ZIGANSHIN*, doctor sci.(med.), prof., head of Pharmacology Sub-  
faculty of KSMU, pro-rector of KSMU on international activity, State Prize  
Winner of TR; *K.SH. ZIYATDINOV*, doctor sci. (med.), prof., rector of KSMA;  
*A.P. KIYASOV*, doctor sci.(med.), prof., director of the Institute of Fun-  
damental Medicine and Biology, corresponding member of ASRT;  
*M.V. POTAPOVA*, cand.sci.(med.), prof. RAE, Honored Doctor of TR, head  
physician of the municipal children's hospital № 1; *A.S. SOZINOV*, doctor sci.  
(med.), prof., rector of KSMU, laureate of the State prize

#### Editorial Council

*S.R. ABDULKHAKOV*, head of CSRL of KSMU; *V.JU. ALBITSKIY*, doctor  
sci.(med.), prof., Honored man of science of RF, RF Government Prize  
Winner in the sphere of science and technics, head of Social Pediatrics  
Department of RAMS (Moscow); *V.A. ANOKHIN*, doctor sci.(med.), prof.,  
head of Children's Infection Sub-faculty of KSMU; *A.V. ZHESTKOV*, doctor  
sci. (med.), prof., head of microbiology, immunology and allergology Sub-  
faculty, chief pulmonology and allergology department of clinics of SEI of  
HET «Samara SMU of MH RF», head allergologist-immunologist of MH SD  
of Samara region, member of the Executive Committee of RRO (Samara);  
*SH.Z. ZAGIDULLIN*, doctor sci.(med.), prof., head of therapy Sub-faculty of  
USMI (Ufa); *M. SADIGH*, MD, Department of Internal Medicine and Infectious diseases,  
Saint Mary's Hospital (Waterbury, CT, USA, Yale-affiliated); *S.D. MAYANSKAYA*,  
doctor sci.(med.), prof., pro-rector of KSMU on science and innovations;  
*O.N. MILLER*, doctor sci.(med.), prof. of Emergency Therapy Sub-faculty  
of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk); *NELSON SEVAKAMBO*, prof., director  
of College of medical science, Mekerera, Uganda; *L.F. SABIROV*, chief  
of clinical hospital of MSU MIA of TR; *O.N. SIGITOVA*, doctor sci.(med.), prof.,  
head of General Practice Sub-faculty of KSMU, Honored doctor of TR and RF;  
*R.G. TUKHBATULLINA*, doctor of pharmacology sci., director of Kazan Medico-  
Pharmaceutical School; *I.V. SHUBIN*, chief therapist of military medical  
administration Ministry of Home Affairs RF, colonel med. service, Honored  
doctor of RF, prof. RAE

# CONTENTS

## LEADING ARTICLE

Infectious disease services: achievements and outlook. The 80<sup>th</sup> anniversary of the department of pediatric infectious disease chair of Kazan State Medical University. **V.A. Anokhin** .....5

## ORIGINAL STUDIES

Metabolic enzyme systems activity evaluation in patients with streptococcal tonsillitis and ways of pharmacologic correction with ksimedon. **I.E. Kravchenko, V.Kh. Fazylov, R.G. Zaripova** .....8

Enterotoxigenicity of strains of *S.aureus*, isolated from children with intestinal dysbiosis. **I.V. Nikolaeva** ..... 13

Clinical and diagnostic features of pneumonia among drug addicts depending on comorbidity. **R.F. Khamitov, I.G. Mustafin, O.L. Chernova** ..... 16

Systemic inflammatory response and progression of HIV-infection. **G.R. Khasanova, O.I. Bikkinina, L.B. Akchurina, V.A. Anokhin, I.I. Akhmetov** .....21

## CLINICAL CASE

Differential diagnosis of inflammatory and non-inflammatory myocarditis of the young athlete (a clinical case). **L.A. Balykova, S.A. Iyansky, N.V. Shekina, A.N. Urzyaeva, I.A. Gorbunova** .....28

The case of toxic shock syndrome in a patient with scarlet fever. **Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, L.M. Abilmazhganova, M.I. Ismaguilova** .....32

## HELP FOR PRACTITIONER

Difficulties and mistakes of diagnosing in herpetic neuroinfection. **T.V. Matveeva, E.Z. Yakupov,**

**I.F. Khafizova, A.R. Khakimova, R.F. Mullayanova, L.A. Khalitova** .....36

## LITERATURE REVIEW

Evolution of celiac disease diagnosis and therapy approaches. **A.A. Kamalova, M.O. Pirogova** ..... 40

Probiotics use in neonates and infants (literature review). **I.V. Nikolaeva, L.A. Kupchikhina** ..... 48

Principles of medical therapy of myocarditis in children. **D.I. Sadykova** ..... 54

Drug allergy in antibiotics using. **O.V. Skorokhodkina, A.V. Luntsov** .....60

Immune defense mechanisms in newborn infants. **Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin** .....67

Clinical significance of zinc deficiency in the child (literature review). **S.V. Khaliullina** ..... 73

Chronic tick-borne encephalitis: the clinical and diagnostics features (literature review). **I.F. Khafizova, V.Kh. Fazylov, E.Z. Yakupov, T.V. Matveeva, A.R. Khakimova, R.F. Mullaianova** .....79

## CLINICAL LECTURE

Kawasaki syndrome in children (Clinical lecture). **S.Ya. Volgina** .....86

## CONGRESSES, CONFERENCES

Thesis of Russian scientific practical conference «Infections and somatic pathology» timed for the 80<sup>th</sup> anniversary of the department of children's infections of Kazan State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation on 24<sup>th</sup>—25<sup>th</sup> of May, 2013, Kazan .....92

## ИНФЕКЦИОННАЯ СЛУЖБА: ЗАСЛУГИ ПРОШЛОГО И ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ. К 80-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

**ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ АНОХИН**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России», Казань, Россия,  
тел. 8-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

**Реферат.** В статье отражена история создания кафедры детских инфекций Казанского государственного университета, на примере которой автор оценивает перспективы развития специальности «врач-инфекционист» в России. Определяются основные тенденции в изменении структуры инфекционных болезней, принципы работы специалиста в сфере инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, врач-инфекционист, кафедра.

## INFECTIOUS DISEASE SERVICES: ACHIEVEMENTS AND OUTLOOK. THE 80<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC INFECTIONS INFECTIOUS DISEASE CHAIR OF KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

**VLADIMIR A. ANOKHIN**

**Abstract.** The history of foundation of the Pediatric infectious diseases department of Kazan State University is presented. The author evaluates perspectives of the development of the specialty of infectious diseases in Russia. The main trends of changes in the structure of Infectious diseases and principles of work of Infectious disease specialists are described.

**Key words:** infectious diseases, infectious diseases specialist, department.

Реформы, проводимые в нашем обществе, коснулись всех его социальных институтов, в том числе и здравоохранения, и высшего профессионального образования. Стремление наполнить их иным содержанием проходит с ломкой одних и созданием новых организационных форм, структур и пр. Это естественный ход эволюции. Одни медицинские службы и специальности, считавшиеся традиционно приоритетными, сегодня уступают место другим, активно развивающимся и более технологичным. К числу первых стали относиться в последнее время и специальность врача-инфекциониста. Возникшая практически 100 лет тому назад, она, как показала вся последующая история, оправдала ожидания, возложенные на нее в то непростое время. И сегодня, в век практически полного отсутствия «повальных» эпидемий и низкой младенческой смертности, она кажется сравнительно мало востребованной. Так ли это? 80-летие кафедры детских инфекций Казанского медицинского университета позволило нам, используя эту дату в качестве подходящей для этого причины, поразмышлять и высказать на страницах профессиональной печати свою точку зрения по данному вопросу. Но вначале немного истории.

События первой четверти XX в. внесли очень серьезные изменения в систему организации помощи больным в России, сформировав в то же время и новые, во многом, кстати, существующие и по сей день принципы подготовки врачей. Первая мировая война, наряду с многомиллионными жертвами ее боевых действий, привела к не меньшим бедствиям и среди мирного

населения. Ранее ни в одной из известных в истории войн события не развертывались на столь больших, поистине гигантских пространствах России. Разруха и миграция громадных масс людей очень скоро привели к появлению целой череды эпидемий инфекционных болезней (от которых умирало людей больше, чем от боевых ранений!). Это неизбежное следствие любого крупного военного конфликта. К сожалению, даже ускоренные выпуски врачей не решали проблем военного времени. Медиков не хватало. Более того, появилась необходимость в профессиональной подготовке (и переподготовке) врача. Поэтому именно в конце первой четверти XX в. появились хорошо известные сегодня специализированные стационары, службы, институты усовершенствования врачей, сформировались новые медицинские специальности. Казань — достаточно большой по тем временам губернский и университетский город, активно включилась в процесс происходящих реформ.

Практически одновременно со столичными учебными заведениями в Казанском университете началась подготовка врачей и по специальности «инфекционные болезни» («врач-инфекционист»). Высокая младенческая смертность от инфекционных заболеваний и поистине ужасающая летальность выдвинули эту проблему в число первоочередных. В 1918 г. в Казани была организована Инфекционная больница для детей, которой стал руководить ассистент кафедры детских болезней Казанского университета Андрей Федорович Агафонов. С того же времени он начал систематическое преподавание дисциплины «детские инфекционные

болезни». Поэтому мы с полным основанием связываем историю создания нашей кафедры с именем этого человека. Очень скоро в больнице стали работать подготовленные врачи-инфекционисты, знающие как специфику диагностической и противоэпидемической работы, так и особенности развития инфекционных процессов у детей. Знаменательно, что А.Ф. Агафонов к началу 30-х гг. руководил сразу двумя кафедрами: кафедрой детских инфекций в медицинском институте и кафедрой инфекционных болезней в ГИДУВе. Отсутствовавшая до начала 20-х гг. система переподготовки (усовершенствования) врачей не позволяла эффективно использовать их в ходе реформ советского здравоохранения. Не секрет, что до начала XX в. процесс усовершенствования был исключительно «личной проблемой» врача, и государство этим фактически не занималось. Однако массовые выпуски существовавших ранее и вновь образованных к тому моменту медицинских институтов потребовали специализации целой армии врачей. Поэтому формирование многих новых специальностей, в том числе и такой, как «врач-инфекционист», происходило с участием теперь уже двух институтов — вуза и ГИДУВа.

Андрей Федорович в те годы был известен в городе как крупный ученый, организатор здравоохранения и талантливый врач. Инфекционная больница росла, достраивалась и перестраивалась, развернулся активный научный поиск, тем более что материала для этого было предостаточно. Большая часть его исследований была посвящена изучению этиологии, клиники и патогенеза, широко распространенных в то время дифтерии, скарлатины, кори; вопросам лечения и профилактики сыпного и брюшного тифа. В этом направлении им было выполнено более 30 научных работ, было подготовлено 3 доктора и 6 кандидатов наук. Именно в то время сформировались главные принципы работы врача-инфекциониста: достаточно широкий профессиональный кругозор, позволяющий оперативно решать непростые задачи по диагностике и неотложной помощи больным, способность организовать противоэпидемическую работу и, что не менее важно, умение врача быстро и грамотно выполнять необходимые лечебно-диагностические манипуляции. Непростая эпидобстановка того времени (а она существенно осложнилась в военное время, с 1941 по 1945 г.) требовала от инфекциониста быстрой реакции на возникающую ситуацию, промедление в которой приводило к тяжелым, подчас трагическим последствиям для большого числа людей.

С 1946 по 1954 г. кафедрой заведовал профессор Евгений Николаевич Короваев. Темой его научных исследований стало изучение патогенеза сывороточной болезни. Она в то время представляла достаточно серьезную проблему: осложнения серотерапии были явлением нередким. Антибиотики еще только входили в повседневную практику лечения инфекционных больных, и многие заболевания лечились с помощью достаточно распространенных тогда гетерологичных сывороток.

С 1954 по 1955 г. на время докторантуры Н.П. Кудрявцевой обязанности заведующего кафедрой временно исполняла Вера Ивановна Качурец. С 1955 по 1980 г. кафедрой заведовала профессор Н.П. Кудрявцева. По существу, с ее именем связано создание научной школы кафедры. Исследования Н.П. Кудрявцевой и ее учеников по дифтерии (В.И. Качурец, М.С. Залужная, С.Х. Хабибуллина, Г.Г. Надырова, Л.М. Малышева, О.П. Румянцева, Г.В. Краева, А.Р. Шагидуллина) были

широко известны среди педиатров страны. Кафедра считалась в РСФСР лидером по изучению этой проблемы. С именем Н.П. Кудрявцевой связана ликвидация дифтерии в ТАССР и республиках Среднего Поволжья в 50—60-х гг. К 1962 г. в сравнении с довоенным периодом заболеваемость дифтерией в Казани снизилась в 187 раз, а смертность в 75. Другой проблемой, разрабатываемой группой исследователей под руководством Н.П. Кудрявцевой, стало изучение патогенеза и лечение кишечных инфекций у детей. В те годы по разрабатываемым вопросам было выполнено более 650 научных работ, защищено 20 диссертаций, из них 3 докторские. Ее ученики в последующем возглавили различные кафедры института: профессор В.И. Качурец — кафедру эпидемиологии КГМИ, проф. Н.А. Романова — кафедру педиатрии КГМИ.

С начала 70-х гг. основой научных интересов сотрудников кафедры стали острые респираторные вирусные инфекции у детей: патогенез, клиника, диагностика и лечение ОРВИ с использованием новых фармакологических средств (А.Д. Царегородцев, Л.М. Малышева, В.А. Анохин, Л.П. Нестерова, Р.Р. Гиниатуллина, Г.Р. Хасанова, Х.С. Хаертынов, А.М. Николаев).

Профессор А.Д. Царегородцев заведовал кафедрой с 1980 по 1986 г., став в последующем министром здравоохранения ТАССР, заместителем министра здравоохранения СССР, министром здравоохранения России. В настоящее время он возглавляет Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава России.

Блестящий организатор, грамотный клиницист и педагог А.Д. Царегородцев много внимания уделял совершенствованию клинико-диагностической работы в стационарах города и республики, вписав в их историю немало ярких страниц. Являясь приверженцем классической российской школы инфекционистов, Александр Дмитриевич в значительной мере развил ее лучшие традиции, доведя вопросы диагностики заболеваний и оказания неотложной помощи до высочайшего уровня. С его именем связана организация реанимационного отделения, коллективом которого были спасены тысячи жизней.

В 1986—1987 гг. в связи с уходом А.Д. Царегородцева на работу министром здравоохранения ТАССР обязанности заведующего кафедрой исполняла доцент С.Х. Хабибуллина, а с августа 1987 г. по настоящее время кафедрой заведует профессор В.А. Анохин. Область научных и клинических интересов коллектива расширилась как в сфере проблем бактериальных кишечных инфекций и микробиологии человека, так и дифтерии и ВИЧ-инфекции. За этот период на кафедре было защищено 18 кандидатских и докторская (И.В. Николаева), диссертаций, опубликовано более 400 научных работ, издано около 50 методических пособий для студентов, преподавателей и врачей. В.А. Анохин является соавтором 4 монографий, 6 учебников, ряда современных руководств и справочников. Коллектив кафедры, согласно введенной в вузе рейтинговой системе, традиционно входит в число лучших учебных подразделений медицинского университета. Студенты неоднократно называли сотрудников «Лучшие преподаватели КГМУ».

На кафедре организовано отделение последипломного обучения (доценты С.Х. Хабибуллина, И.В. Николаева и др.), где проходят профессиональную подготовку не только ординаторы и интерны-инфекционисты,

но и практически все выпускники педиатрического факультета, обучающиеся по педиатрическим специальностям. В 1992 г. с участием профессора В.А. Анохина на базе Детской инфекционной больницы организован Городской центр микробиологии ребенка. В течение более чем 20 лет сотрудниками кафедры проводится большой объем консультативной работы с целью комплексного обследования и лечения одного из самых сложных в диагностическом и терапевтическом отношении контингента больных детей. Благодаря грамотной, слаженной работе сотрудников кафедры, совместно с коллективами инфекционных стационаров и коллегами кафедр инфекционных болезней медицинского университета и академии, были ликвидированы крупные вспышки таких инфекций, как менингококковая (1970—1973), клебсиеллез (1983), сальмонеллез (1986) и другие кишечные инфекции (1983, 1985, 1987), геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (1988, 1999), дифтерия (1994—1996 гг.), энтеровирусная инфекция (1996), лептоспироз (1999, 2001), холера (2001). Практически все годы существования кафедры ее сотрудники работали главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения РТ и Казанского городского управления здравоохранения (Н.П. Кудрявцева, Н.А. Романова, В.И. Качурец, А.Д. Царегородцев, Л.М. Малышева, С.Х. Хабибуллина, В.А. Анохин, Г.В. Гребнева, Х.С. Хаертынов). При их организации и с участием коллектива кафедры были ликвидированы все вспышки и эпидемии инфекционных заболеваний у детей в городе и республике в течение последних 80 лет. И до настоящего времени сотрудники активно привлекаются к консультации самых сложных в диагностическом и лечебном отношении пациентов, находящихся в стационарах города и республики.

Своеобразным вызовом времени стала для многих из нас ВИЧ-инфекция, эпидемия, которая развернулась на территории России и Республики Татарстан более четверти века тому назад. Именно эта инфекция изменила не только общие представления о причинах и принципах развития многих инфекционных заболеваний, но и во многом оказала влияние на сам характер работы врача-инфекциониста. Это заставило такую чисто клиническую науку, как «инфекционные болезни», обратиться к разделам социологии, медицинской этики и фундаментальной медицины (патологической физиологии, генетики, клеточной биологии) в поисках эффективных методов лечения хронической инфекционной патологии. Очевидно, что интеграция усилий специалистов разных областей науки становится сегодня обязательным условием полноценной и перспективной исследовательской работы. Мы также не остались в стороне от этих процессов. Итогом практически десятилетней работы со специалистами в области молекулярной генетики стали разработки в сфере экспериментальной биологии ВИЧ-инфекции (Е.В. Головин, Е.В. Мартынова, А.А. Ризванов): РНК-интерференция как перспективный вариант генотерапии, создание безопасной модели ВИЧ, позволяющей определить поиск потенциально эффективных антиретровирусных препаратов и т.п. Достаточно перспективной стала серия исследований по патогенезу ВИЧ-инфекции, оценке ее разнообразных клинических проявлений и прогноза, оптимизации приверженности больных назначенному лечению, этико-правовым вопросам и профилактике вертикальной трансмиссии вируса (Г.Р. Хасанова, Д.А. Бикмухаметов, О.А. Назарова, Е.Ю. Степанова А.А. Абросимова).

Еще одна примета времени — работа в рамках «доказательной медицины». Ни для кого сегодня не секрет, что использование только проверенных, подтвердивших свою эффективность методов лечения и диагностики инфекционных заболеваний может стать сегодня залогом правильной и безопасной работы. Пока еще этот стиль врачебной деятельности не стал повседневной практикой. Это требует не только новых знаний, но и изменения психологии самого врача. Мы также включились в эту работу. Разработана образовательная программа в этой области, и начаты исследования, основанные на позициях «доказательной медицины», по оценке существующих принципов диагностики и лечения кишечных инфекций у детей (С.В. Халиуллина). Мы уверены, что это направление будет востребовано отечественным медицинским сообществом в самое ближайшее время.

Высокий темп современной жизни, трезвый и взвешенный расчет во всем, постоянный поиск инновационных разработок в разных, в том числе и в обыденных областях медицинской практики, предъявляет высокие требования к существующей ныне в России инфекционной службе, да и к самой профессии врача-инфекциониста. Ушли в историю события массовых эпидемий начала и середины XX в., наработан опыт борьбы с острыми, в том числе и с внезапно появляющимися инфекционными заболеваниями. Он, этот опыт, прописанный во многих руководствах и учебниках, стал сегодня частью повседневной практики врачей самых разных специальностей (не только инфекционистов!). Работа же современного врача-инфекциониста стремительно сдвигается в область хронических инфекционных заболеваний. Грамотный, внимательный подход к разработке и выполнению схем специфической и, как правило, длительной терапии, мониторинг эффективности проводимого лечения — вот основа и перспектива работы людей нашей специальности. В этом мы видим настоящее и будущее нашей педагогической работы и исследований на кафедре. И еще один из разделов, который становится все более широкой областью научного и практического интереса — это ассоциированные с возбудителями инфекционных заболеваний патологические процессы. Их значимость стали оценивать в связи с расширением представлений об иммунитете и с появлением технических возможностей обнаружения различных микробов в организме человека. Описание такого рода процессов, попытка найти причинно-следственные связи — также одна из перспективных областей нашей работы.

Таким образом, в наш достаточно быстро меняющийся век врач-инфекционист остается такой же востребованной медицинской специальностью, как это и было в начале XX в. На смену тяжелым, «повальным» эпидемиям и вспышкам классических инфекций прошлого столетия пришли новые заболевания. И их не стало меньше, а знать о них мы стали существенно больше. Человек был и всегда останется звеном единой экологической системы в нашей природе, а значит обязан жить в «соседстве» с не всегда дружелюбной окружающей его средой. Понимание этих законов, умение грамотно работать с заболевшим человеком, стремление защитить его и окружающих людей от тяжелой болезни требуют специальных знаний. Этому нужно учиться, с этим нужно постоянно работать. Поэтому положительно отвечая на поставленный в начале этой статьи вопрос, мы смотрим с оптимизмом на будущее нашей специальности.

## ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ СТРЕПТОКОККОВЫМИ АНГИНАМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КСИМЕДОНОМ

**ИРИНА ЭДУАРДОВНА КРАВЧЕНКО**, докт. мед. наук, доц. кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-906-320-16-86, (843)267-80-99, e-mail: kravchencoie@mail.ru  
**ВИЛЬДАН ХАЙРУЛЛАЕВИЧ ФАЗЫЛОВ**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. (843)267-80-71, e-mail: infection@kgmu.kcn.ru  
**РАЙСА ГАЛИУЛЛОВНА ЗАРИПОВА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: raisa-zaripova@inbox.ru

**Реферат.** Цель — определить активность ферментных систем ацетилирования и окисления у больных стрептококковой ангиной и их фармакологическая коррекция ксимедоном. *Материал и методы.* 85 больных ангиной вызванной *S.pyogenes* (57 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 17 до 35 лет разделили на две группы: основную (43 чел.) и сравнения (42 чел.). Контрольную группу составили 110 здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет. Больные из группы сравнения получали общепринятую этиотропную терапию (преимущественно антибиотики пенициллинового ряда). В комплексную терапию больных основной группы был включен прием ксимедона по 0,5 г 3 раза в день до еды 7 дней. Для выявления фенотипа ацетилирования (ФА) использовалась методика, основанная на определении концентрации экскретируемого с мочой пациента изониазида. Для определения фенотипа окисления (ФО) использовался модифицированный антипириновый тест. Статистическая обработка полученных данных производилась путем определения критерия  $\chi^2$ , сравнения средних по t-критерию Стьюдента и показателей доли для оценки достоверности различий в сравниваемых группах. *Результаты.* Обследование здоровых лиц показало, что медленному ФО соответствует быстрый тип ацетилирования, быстрому ФО — медленный ФА. Для среднего ФО характерно равное распределение в сторону быстрого и медленного типов ацетилирования. В основной группе больных стрептококковой ангиной на фоне приема ксимедона наблюдалась индукция у лиц с медленным ФА с трансформацией в быстрый фенотип, у лиц с медленным ФО — с переходом в средний фенотип. У лиц с быстрым фенотипом ацетилирования и окисления наблюдалась менее выраженная индукция. *Выводы.* С целью регуляции метаболических процессов обосновано включение в комплексную терапию больных ангиной препарата пиримидинового ряда ксимедона с учетом фенотипов ацетилирования, окисления и формы заболевания.

**Ключевые слова:** ангина, стрептококк, ацетилирование, окисление, фенотип, ксимедон.

## METABOLIC ENZYME SYSTEMS ACTIVITY EVALUATION IN PATIENTS WITH STREPTOCOCCAL TONSILLITIS AND WAYS OF PHARMACOLOGIC CORRECTION WITH KSIMEDON

**IRINA E. KRAVCHENKO, VILDAN KH. FAZYLOV, RAYSA G. ZARIPOVA**

**Abstract.** *Objective.* To determinate activity of acetylation and oxidation in patients with streptococcal quinsy and pharmacological correction with xymedon. *Material and methods.* 85 patients with quinsy caused by *S.pyogenes* (57 women and 28 men) 17—35 years old were divided into main group (43) and comparison group (42). The control group consisted of 110 healthy subjects aged 18—25 years. Patients from the comparison group received routine treatment (mainly penicillins), patients from main group received xymedon (0,5 g × TID before meals 7 days). Determination of the concentration of the urine isoniazid was used to identify the phenotype of acetylation (AF). To determine the phenotype of oxidation (OF) we used a modified Antipyrine test. Statistical data processing included chi-square distribution, comparison of means by Student t-test and evaluation of the proportion of the significance of differences in two groups. *Results.* A survey of healthy individuals showed that slow OF corresponds to the type of fast acetylation, rapid OF — Slow AF. For the average OF characterized by equal distribution in the direction of the fast and slow types of acetylation. In the main group, an induction was observed in patients with AF with a slow transformation into a fast phenotype; in patients with slow OF — to middle phenotype. In individuals with the fast oxidation and acetylation phenotype was observed less pronounced induction. *Conclusion.* Inclusion of xymedon in pathogenetic therapy of quinsy is useful to correct the metabolic processes, considering the acetylation, oxidation phenotypes and the forms of the disease.

**Key words:** quinsy, streptococcus, acetylation, oxidation, phenotype, xymedon.

Генетические особенности процессов метаболизма, а также ряд средовых факторов, такие как возраст, пол, наличие заболеваний и др., существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику принимаемых лекарственных средств (ЛС), следовательно, оказывают влияние на фармакологический эффект при лечении, и их исследование является предпосылкой для персонализации терапии [2, 8, 14].

Наиболее распространенным путем метаболических превращений ксенобиотиков в организме человека являются окислительные процессы при участии ферментов системы цитохрома P-450 — микросомальных оксидаз. Процессы ацетилирования при участии N-ацетилтрансферазы (NAT) являются одним из путей биотрансформации ЛС, содержащих аминогруппу [8]. Процессы ацетилирования и окисления генетически детерминированы. На фенотипическом уровне активность данных процессов проявляется в виде метаболического полиморфизма по бимодальному (медленный и быстрый фенотипы ацетилирования) и тримодальному (медленный, средний и быстрый фенотипы окисления) типам распределения [11, 14, 16].

Статусы ацетилирования и окисления используют в качестве фенотипических маркеров при оценке предрасположенности человека к заболеваниям, а также для прогнозирования нежелательных побочных эффектов лекарственных средств. Патогенетические механизмы могут воздействовать на ферментные комплексы, изменяя их активность и тем самым изменяя фенотип окисления и ацетилирования, и влиять на исход заболевания [2, 11, 13, 15]. В то же время генетически детерминированные ферментные системы могут играть важную роль в патогенезе конкретного заболевания. Одним из уникальных свойств метаболических систем является способность повышать или снижать активность своих ферментов под действием соединений, в метаболизме которых они участвуют. Регуляция активности метаболических ферментов является важной составляющей частью успешной фармакотерапии [5, 8].

На сегодняшний день сохраняется устойчиво высокий уровень заболеваемости населения ангиной, обусловленной *Streptococcus pyogenes* с относительно частым развитием метатонзиллярных осложнений [1, 7]. В этом плане представляет интерес изучение процессов ацетилирования и микросомального окисления у больных различными формами стрептококковой ангины. Ранее установлено, что индуцирующим эффектом на метаболические ферментные системы обладает отечественный препарат пиримидинового ряда **ксимедон** [5, 6, 9, 10].

В связи с вышеизложенным, целью данной работы явилось определение активности ферментных систем ацетилирования и окисления у больных стрептококковой ангиной и их фармакологическая коррекция ксимедоном.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 85 больных ангиной (57 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 17 до 35 лет. Причиной заболевания у всех больных явился *S. pyogenes*. Пациенты распределялись по кратности заболевания: первичная форма — 42 чел. (49,4%) и рецидивирующая — 43 чел. (50,6%). Лакунарная ангина диагностирована у 71 (83,5%) больного, фибринозно-некротическая — у 14 (16,5%) больных. Контрольную группу составили 110 здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет.

Все пациенты были разделены на две группы: основную (43 чел.) и сравнения (42 чел.). Больные из группы сравнения получали общепринятую этиотропную терапию (преимущественно антибиотики пенициллинового ряда). В комплексную терапию больных основной группы был включен прием ксимедона по 0,5 г 3 раза в день до еды в течение 7 дней в соответствии с инструкцией, утвержденной Фармакологическим комитетом МЗ РФ (регистрационное удостоверение ЛС-000045 от 03.08.2010 г.).

Для выявления фенотипа ацетилирования (ФА) использовалась методика, основанная на определении концентрации экскретируемого с мочой пациента изониазида (гидразид азоникотиновой кислоты, ГИНК) по реакции с ванадатом аммония на спектрофотометре СФ-26 [3]. В качестве стандартного фармакогенетического маркера использовали изониазид в виде таблеток по 0,3 г. Тест-препарат изониазид вводили однократно внутрь в дозе 0,45 г. Мочу собирали каждые 2 ч в течение 6 ч. В пробах мочи определяли содержание свободного изониазида. При значении фракции дозы экскретируемого с мочой ГИНК до 7% констатировали быстрый фенотип ацетилирования, а при больших значениях — медленный фенотип.

Для определения фенотипа окисления (ФО) использовался модифицированный антипириновый тест, основанный на определении концентрации экскретируемого со слюной пациента антипирина по реакции образования нитрозосоединения [4, 9, 11]. Концентрации антипирина в слюне и плазме крови коррелируют. Больной принимал антипирин однократно 0,3 г перорально утром натощак. Слюну собирали через каждые 3 ч в течение 12 ч. Количество выведенного антипирина измеряли на спектрофотометре при длине волны 350 нм. При концентрации антипирина в слюне до 5 мкг/мл регистрировали быстрый фенотип окисления, 5—17 мкг/мл — средний фенотип и более 17 мкг/мл — медленный.

Статистическая обработка полученных результатов исследования производилась методами вариационной статистики путем определения критерия  $\chi^2$ , сравнения средних значений по t-критерию Стьюдента и показателей доли для оценки достоверности различий в сравниваемых группах.

**Результаты и их обсуждение.** При фенотипировании активности N-ацетилтрансферазы по разработанной методике в контрольной группе здоровых лиц (рис. 1) имело место равное соотношение быстрых и медленных ацетилаторов (по 50%).

Иная картина получена у больных ангиной: у 53 (62,4%) пациентов зарегистрирован быстрый ФА, а у 32 (37,6%) человек — медленный ФА, что свидетельствовало о преобладании быстрого фенотипа ( $p < 0,05$ ).

Распределение пациентов по полу выявило достоверное преобладание медленного ФА в группе мужчин (67,9%;  $p < 0,05$ ) и быстрого ФА — в группе женщин (70,2%;  $p < 0,05$ ). У больных первичной ангиной превалировал быстрый ФА (57,1%), рецидивирующей — медленный ФА (62,7%;  $p < 0,05$ ). У 62,3% больных лакунарной ангиной зарегистрирован быстрый фенотип ацетилирования ( $p < 0,05$ ), у 58,3% больных фибринозно-некротической ангиной — медленный фенотип (табл. 1).

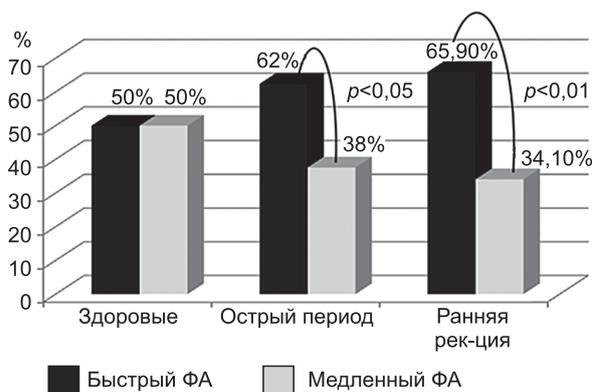


Рис. 1. Полиморфизм фенотипов ацетилирования (ФА) у здоровых добровольцев (n=110) и больных ангиной в динамике заболевания (n=85)

Примечание: уровень значимости  $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$ .

В группах больных с быстрым ФА, наблюдалось более раннее купирование ведущих клинических синдромов, чем у пациентов с медленным ФА (табл. 2).

У больных с рецидивирующим течением, фибринозно-некротической формой ангины, а также в группе мужчин, у которых чаще регистрировался медленный ФА, установлена достоверно большая длительность заболевания, чем в группах пациентов

с преобладанием быстрого ФА (больные первичной, лакунарной ангиной, женщины). Возможно, медленный метаболизм лекарственного препарата в организме сопровождается снижением его терапевтического эффекта, что проявляется увеличением длительности заболевания, сохранением *S.pyogenes* в организме и формированием рецидивирующего течения ангины. Имеются также сведения о побочном действии лекарств, главным образом, у медленных ацетиляторов [8, 12].

Исследования показали, что в группе сравнения в периоде реконвалесценции имеется тенденция к увеличению скорости ацетилирования среди больных с медленным ФА [индукция (45±4,23)%], но без достижения значений фармакокинетических параметров тест-препаратов, характерных для быстрых ацетиляторов (табл. 3).

В группе быстрых ацетиляторов процессы индукции составили (39±2,61)%. В то же время в основной группе после курса лечения ксимедоном мы не выявили индукцию в группе быстрых ацетиляторов. Наоборот, произошло ингибирование активности фермента у 35% пациентов. У медленных ацетиляторов индукция N-ацетилтрансферазы составила (62,5±9,08)% и к концу лечения привела к типизации многих медленных ацетиляторов в быстрые. Вероятно, в данном случае имеет место так называемая «норма-реакция», когда стимулирование и так высокоактивного процесса

Таблица 1

**Распределение фенотипов ацетилирования у больных стрептококковой ангиной в зависимости от пола, кратности и формы заболевания**

Показатель	Фенотип ацетилирования		Разница по группам (p) 1—2
	Быстрый, абс./%	Медленный, абс./%	
Пол:			
мужчины (n=28)	9 (32,1%)	19 (67,9%)	< 0,05
женщины (n=57)	40 (70,2%)	17 (29,8%)	< 0,05
Кратность заболевания:			
первичная (n=42)	24 (57,1%)	18 (42,9%)	> 0,05
рецидивирующая (n=43)	16 (37,2%)	27 (62,7%)	< 0,05
Форма ангины:			
лакунарная (n=61)	38 (62,3%)	23 (37,7%)	< 0,05
фибринозно-некротическая (n=24)	10 (41,7%)	14 (58,3%)	> 0,05

Примечание: уровень значимости  $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$ .

Таблица 2

**Длительность (в днях) ведущих клинических синдромов у больных с различными фенотипами ацетилирования**

Клинические синдромы	Быстрый фенотип	Медленный фенотип	Разница, дни	p
Интоксикация	4,8±0,27	5,9±0,49	1,1	<0,05
Тонзиллярный	6,26±0,28	7,5±0,39	1,24	<0,01
Регионарный лимфаденит	5±0,21	6,5±0,49	1,5	<0,01

Таблица 3

**Индукция N-ацетилтрансферазы на фоне базисной терапии и добавления к ней ксимедона**

Группа больных	Тип ацетилирования	Фракция дозы ГИНК до начала лечения, % (1)	Фракция дозы ГИНК по окончании лечения, % (2)	Индукция, %
Сравнения	Быстрый	3,63±0,39	4,93±0,93	39±2,61
	Медленный	11,57±0,73	8,15±0,94	45±4,23
Основная	Быстрый	4,25±0,28	5,18±0,6	Нет
	Медленный	10,27±0,75	6,59±1,01	62,5±9,08

блокируется по механизму обратной связи у быстрых ацетиляторов, а в группе медленных ацетиляторов происходит активация процессов ацетилирования.

Функциональное состояние системы микросомального окисления было изучено у 39 здоровых добровольцев и 32 больных стрептококковой ангиной. При фенотипировании активности цитохромов Р-450 в группе здоровых лиц имело место следующее соотношение ФО: быстрый — 20%, средний — 44% и медленный 36%. Преобладающим являлся средний ФО (рис. 2).

При фенотипировании активности Р-450 в остром периоде заболевания у 17 (53,1%) больных ангиной регистрировался медленный ФО, у 11 (34,4%) — средний и у 4 (12,5%) человек — быстрый, что свидетельствовало о преобладании медленного фенотипа окисления ( $p < 0,05$ ). Расхождения между соотношением ФО в группе здоровых лиц и больных статистически достоверны ( $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$ ). В группе больных лакунарной ангиной преобладал медленный ФО (у 50% больных), у 31,8% зарегистрирован средний и у 18,2% пациентов быстрый ФО. При фибринозно-некротической ангине отсутствовали больные с быстрым ФО и возросло число больных с медленным и средним ФО (до 60% и 40%). В группе женщин достоверно чаще регистрировался средний фенотип окисления (у 54,6% больных,  $p < 0,05$ ), в то время как в группе мужчин — медленный ФО (у 61,9% больных,  $p < 0,05$ ).

В периоде ранней реконвалесценции в группе сравнения (см. рис. 2) происходило уменьшение числа больных с медленным фенотипом до 37,5%, увеличение со средним ФО до 50% и сохранялось

прежнее количество пациентов с быстрым ФО (12,5%). В основной группе на фоне лечения ксимедоном наблюдалось перераспределение ФО таким образом, что их соотношение приближалось к соотношению биохимических фенотипов у здоровых людей (по 41,2% медленный и средний фенотипы и 17,6% — быстрый фенотип). Таким образом, включение ксимедона в комплексную патогенетическую терапию больных ангиной способствовало активации системы микросомального окисления и нормализации соотношений различных фенотипов окисления в группе реконвалесцентов ангины. У больных со средним ФО ведущие клинические синдромы купировались достоверно раньше, чем у больных с быстрыми и медленными ФО (табл. 4).

По данным литературы, существует взаимосвязь между системой ацетилирования и микросомального окисления [6, 14]. Обследование здоровых лиц показало, что медленному ФО соответствует быстрый тип ацетилирования, быстрому ФО — медленный ФА. Для среднего ФО характерно равное распределение в сторону быстрого и медленного типов ацетилирования. В основной группе больных стрептококковой ангиной на фоне приема ксимедона наблюдалась индукция у лиц с медленным ФА с трансформацией в быстрый фенотип, у лиц с медленным ФО — с переходом в средний фенотип. У лиц с быстрым фенотипом ацетилирования и окисления наблюдалась менее выраженная индукция.

Полученные результаты подтверждают ранее установленное индукционное действие ксимедона на метаболические системы ацетилирования и микросомального окисления. Очевидно ксимедон, влияя на

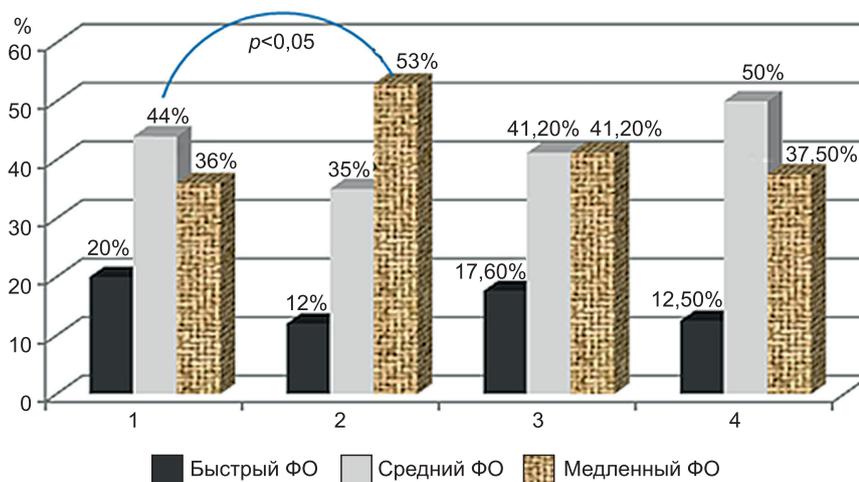


Рис. 2. Соотношение фенотипов окисления в обследуемых группах

Примечание: 1 — здоровые ( $n=30$ ), 2 — больные ангиной в острый период ( $n=32$ ), 3 — больные основной группы в период ранней реконвалесценции ( $n=17$ ), 4 — больные группы сравнения в период ранней реконвалесценции ( $n=15$ ). Уровень значимости  $p < 0,05$ , критерий  $\chi^2$ .

Т а б л и ц а 4

**Длительность (в днях) ведущих клинических синдромов у больных с различными фенотипами окисления**

Клинический синдром	Быстрый фенотип (1)	Средний фенотип (2)	Медленный фенотип (3)	$p$ (1—2)	$p$ (2—3)	$p$ (1—3)
Интоксикация	4,9±0,22	4,3±0,33	5,2±0,36	>0,05	<0,05	>0,05
Тонзиллярный синдром	6,5±0,22	6,1±0,23	6,8±0,24	>0,05	<0,05	>0,05
Регионарный лимфаденит	6,4±0,24	5,4±0,22	6,2±0,26	<0,01	<0,05	>0,05

активность ферментных систем биотрансформации, оказывал положительный эффект и на клиническое течение, что проявлялось достоверным сокращением длительности ведущих синдромов заболевания в основной группе в среднем на 1,5—2 дня ( $p < 0,05$ ) и более ранним выздоровлением пациентов.

**Выводы.** С целью персонализации лечения рекомендуется определение фенотипов окисления и ацетилирования у больных с тяжелым и рецидивирующим течением стрептококковой ангины и проведение корректирующей терапии ксимедоном при медленных фенотипах ацетилирования и окисления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брико, Н.И. Инфекции, вызываемые *Streptococcus pyogenes* / Н.И. Брико, В.И. Покровский // Стрептококки и стрептококкозы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С.61—295.
2. Вартанян, Ф.Е. Взаимосвязь генетических и средовых факторов с фармакотерапией / Ф.Е. Вартанян // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 15(2). — С.86—88.
3. Гармонов, С.Ю. Аналитические методы исследования генетического полиморфизма организма человека / С.Ю. Гармонов, М.И. Евгеньев, И.Е. Зыкова // Вопросы биологической и фармацевтической химии. — 2004. — № 1. — С.3—20.
4. Гармонов, С.Ю. Фармакокинетические подходы к оценке активности микросомальных оксидаз печени организма человека / С.Ю. Гармонов, Н.С. Шитова, А.В. Яковлева [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. — 2006. — № 5. — С.41—51.
5. Жарехина, А.В. Биофармацевтический анализ метаболических систем ацетилирования, окисления и регуляция их ферментативной активности ксимедоном: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Жарехина. — Казань, 2008. — 21 с.
6. Киселева, Т.А. Метаболические ферментные системы у больных сахарным диабетом II типа и их фармакологическая коррекция ксимедоном: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Киселева. — Казань, 2007. — 19 с.
7. Кравченко, И.Э. Клинико-иммунологический статус при ангине и его коррекция препаратом ксимедоном / И.Э. Кравченко, В.Х. Фазылов, О.Д. Зинкевич [и др.] // Казанский медицинский журнал — 2004. — № 3. — С.168—174.
8. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 304 с.
9. Погорельцев, В.И. Ксимедон в качестве индуктора активности микросомальных оксидаз печени человека / В.И. Погорельцев, С.Ю. Гармонов, В.С. Резник [и др.] // Положительное решение на выдачу патента. — Заявка 2006135296/15. Приоритет 5.10.2006. МПК<sup>8</sup> А61К31/505, С 12N9/00. — 8 с.
10. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. — М.: Медицина, 2001.
11. Холодов, Л.Е. Клиническая фармакокинетика / Л.Е. Холодов, В.П. Яковлев. — М.: Медицина, 1885. — 464 с.
12. Hein, D.W. Rodent models of the human acetylation polymorphism: Comparisons of recombinant acetyltransferases / D.W. Hein, M.A. Doll, A.J. Fretland [et al.] // Mutation Research. — 1997. — Vol. 376. — P.101—106.
13. Khalili, H. Is there any difference between acetylator phenotypes in tuberculosis patients and healthy subjects? / H. Khalili, S. Dashti-Khavidaki, M. Amini, R. Mahjub, M. Hajjabdolbaghi // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 66, № 3. — P.261—267.
14. Licinio, L. Pharmacogenetics. The Search for Individualized Therapies / L. Licinio, M.L. Wong. — Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002. — 301 p.
15. Nebert, D.W. Ethnic and genetic differences in metabolism genes and risk of toxicity and cancer / D.W. Nebert, A.L. Roe // Sci. Total. Environ. — 2001. — Vol. 274. — № 4. — P.93—102.
16. Nelson, D.R. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature / D.R. Nelson [et al.] // DNA and Cell Biol. — 1993. — Vol. 12, № 1. — P.1—51.

## REFERENCES

1. Briko, N.I. Infekcii, vyzyvayemye *Streptococcus pyogenes* / N.I. Briko, V.I. Pokrovskii // Streptokokki i streptokokkozy. — M.: GEOTAR-Media, 2006. — S.61—295.
2. Vartanyan, F.E. Vzaïmosvyaz' geneticheskikh i sredovykh faktorov s farmakoterapiï / F.E. Vartanyan // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. — 2006. — № 15(2). — S.86—88.
3. Garmonov, S.Yu. Analiticheskie metody issledovaniya geneticheskogo polimorfizma organizma cheloveka / S.Yu. Garmonov, M.I. Evgen'ev, I.E. Zykova // Voprosy biologicheskoi i farmacevticheskoi himii. — 2004. — № 1. — S.3—20.
4. Garmonov, S.Yu. Farmakokineticheskie podhody k oçenke aktivnosti mikrosomal'nykh oksidaz pecheni organizma cheloveka / S.Yu. Garmonov, N.S. Shitova, A.V. Yakovleva [i dr.] // Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta. — 2006. — № 5. — S.41—51.
5. Zharehina, A.V. Biofarmaceuticheskii analiz metabolicheskikh sistem acetilirovaniya, oksleniya i regulyaciya ih fermentativnoi aktivnosti ksïmedonom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / A.V. Zharehina. — Kazan', 2008. — 21 s.
6. Kiseleva, T.A. Metabolicheskie fermentnye sistemy u bol'nykh saharnym diabetom II tipa i ih farmakologicheskaya korrekciya ksïmedonom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / T.A. Kiseleva. — Kazan', 2007. — 19 s.
7. Kravchenko, I.E. Kliniko-immunologicheskii status pri angine i ego korrekciya preparatom ksïmedonom / I.E. Kravchenko, V.H. Fazylov, O.D. Zinkevich [i dr.] // Kazanskii medicinskii zhurnal — 2004. — № 3. — S.168—174.
8. Kukes, V.G. Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoi mediciny / V.G. Kukes, S.V. Grachev, D.A. Sychev, G.V. Ramenskaya. — M.: GEOTAR-Media, 2008. — 304 s.
9. Pogorel'cev, V.I. Ksïmedon v kachestve induktora aktivnosti mikrosomal'nykh oksidaz pecheni cheloveka / V.I. Pogorel'cev, S.YU. Garmonov, V.S. Reznik [i dr.] // Polozhitel'noe reshenie na vydachu patenta. — Zayavka 2006135296/15. Prioritet 5.10.2006. MPK<sup>8</sup> A61K31/505, S 12N9/00. — 8 s.
10. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Enciklopediya lekarstv. — M.: Medicina, 2001.
11. Holodov, L.E. Klinicheskaya farmakokinetika / L.E. Holodov, V.P. Yakovlev. — M.: Medicina, 1885. — 464 s.
12. Hein, D.W. Rodent models of the human acetylation polymorphism: Comparisons of recombinant acetyltransferases / D.W. Hein, M.A. Doll, A.J. Fretland [et al.] // Mutation Research. — 1997. — Vol. 376. — P.101—106.
13. Khalili, H. Is there any difference between acetylator phenotypes in tuberculosis patients and healthy subjects? / H. Khalili, S. Dashti-Khavidaki, M. Amini, R. Mahjub, M. Hajjabdolbaghi // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 66, № 3. — P.261—267.
14. Licinio, L. Pharmacogenetics. The Search for Individualized Therapies / L. Licinio, M.L. Wong. — Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002. — 301 p.
15. Nebert, D.W. Ethnic and genetic differences in metabolism genes and risk of toxicity and cancer / D.W. Nebert, A.L. Roe // Sci. Total. Environ. — 2001. — Vol. 274. — № 4. — P.93—102.
16. Nelson, D.R. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature / D.R. Nelson [et al.] // DNA and Cell Biol. — 1993. — Vol. 12, № 1. — P.1—51.

## ЭНТЕРОТОКСИГЕННОСТЬ ШТАММОВ *S.AUREUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ С ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА

**ИРИНА ВЕНЕДИКТОВНА НИКОЛАЕВА**, докт. мед. наук, доцент кафедры детских инфекций,  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия,  
тел. 8-900-326-03-48, e-mail: IrinaNicolaeva@mail.ru

**Реферат.** Цель работы — определение частоты продукции энтеротоксинов А и В штаммами *S.aureus*, выделенными у детей с различными формами дисбактериоза кишечника. **Материал и методы.** Исследовано 74 штамма *S.aureus*, выделенных из фекалий у детей раннего возраста с дисбактериозом кишечника (ДБК). 16 штаммов выделено у детей в возрасте 1—6 мес, 13 штаммов — у детей в возрасте 6—12 мес и 42 штамма у детей в возрасте 1—3 лет. У 24 (36,5%) детей имело место бессимптомное носительство *S.aureus* (компенсированная форма ДБК), у 51 (63,5%) ребенка диагностирован клинически выраженный стафилококковый дисбактериоз кишечника. Определение способности штаммов *S.aureus* к продукции энтеротоксинов А (SEA) и В (SEB) проводили методом РНГА. В работе использовали стафилококковые эритроцитарные диагностикумы, разработанные в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Результаты учитывали по четырехкрестовой системе. В качестве контроля использовали энтеротоксигенные штаммы *S.aureus* (продуцент SEA-FRI-722 и продуцент SEB S 6715 H) и энтеротоксины SEA, SEB фирмы «Serva» (Германия) и энтеротоксины SEA, SEB, полученные в лаборатории НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. **Результаты.** Изучена энтеротоксигенность 74 кишечных штаммов *S.aureus*, выделенных у детей раннего возраста с дисбиозом кишечника. Способность к продукции SEA обнаружена у 5,3%, SEB — у 10,7%, SEA+SEB — у 1,3% исследованных культур. Энтеротоксигенные штаммы выделены у детей с нормальным стулом в 16,1%, у детей с дисфункцией кишечника — в 18,2% случаев. **Выводы.** SEA и SEB не имеют существенного значения в развитии дисфункции кишечника при дисбиозе кишечника. Возможна бессимптомная колонизация кишечника детей раннего возраста энтеротоксигенными штаммами *S.aureus*.

**Ключевые слова:** дети, дисбиоз кишечника, *S.aureus*, энтеротоксины А и В.

## ENTEROTOXIGENITY OF STRAINS OF *S.AUREUS*, ISOLATED FROM CHILDREN WITH INTESTINAL DYSBIOSIS

**IRINA V. NIKOLAYEVA**

**Abstract.** Objective. To determine the frequency of production of enterotoxin A and B strains of *S.aureus* isolated from children with various forms of intestinal dysbiosis. **Methods.** 74 strains of *S.aureus*, isolated from the feces of young children with intestinal dysbiosis were studied. 16 strains isolated from children aged 1—6 months, 13 strains — from children aged 6—12 months and 42 strains from children aged 1—3 years. 24 (36,5%) children were an asymptomatic carrier of *S.aureus* (compensated intestinal dysbiosis), 51 (63,5%) children were diagnosed with symptomatic staphylococcal intestinal dysbiosis. Determination of strains of *S.aureus* to the production of enterotoxin A (SEA) and B (SEB) was performed by IHT. In this work we used staphylococcal erythrocytic diagnostic tools developed in NIEM them. NF Gamal. As a control enterotoxigenic strains of *S.aureus* (producer SEA-FRI-722 and producer SEV S 6715 H) and enterotoxins SEA, SEV company «Serva» (Germany) and enterotoxins SEA, SEV, obtained in the laboratory NIEM them. N.F. Gamal. **Results.** 74 enterotoxigenic strains of intestinal *S.aureus*, isolated from young children with intestinal dysbiosis were analyzed. The ability to produce SEA was detected in 5,3% SEB — in 10,7%, SEA+SEB in 1,3% of the cultures studied. Enterotoxigenic strains isolated from children with normal stool were detected in 16,1%, in children with bowel dysfunction — in 18,2% of cases. **Conclusion.** SEA and SEB does not play essential role in the development of bowel dysfunction in intestinal dysbiosis. Asymptomatic colonization of enterotoxigenic strains of *S.aureus* young children can exist.

**Keywords:** children, intestinal dysbiosis, *S.aureus*, enterotoxins A and B.

Стафилококковые инфекции (СИ) остаются серьезной проблемой практической педиатрии. Данные литературы свидетельствуют о прогрессирующем росте заболеваемости и смертности от данной патологии во всем мире [10]. Важнейшим патогенным для человека видом стафилококков является *Staphylococcus aureus* — стойкий, высоковирулентный микроб, способный вызвать более 100 нозологических форм от стафилодермий до септических эндокардитов и синдрома токсического шока. Наиболее восприимчивы к стафилококковым инфекциям новорожденные и дети первых месяцев жизни. Развитие инфекции в большинстве случаев связывается с предшествующим носительством стафилококков в различных экологических нишах. *S.aureus* обитает главным образом на слизистой носа и полости рта. Данный микроор-

ганизм часто обнаруживается и в составе кишечной микрофлоры у детей [1, 6]. Способность к продукции энтеротоксинов является одной из основных характеристик стафилококков, вызывающих поражение пищеварительного тракта. Доказана этиологическая роль 6 энтеротоксинов А–F в развитии стафилококковых пищевых интоксикаций [11]. Данные об этиологической роли различных типов энтеротоксинов стафилококков в развитии дисфункции кишечника при нарушениях микрофлоры пищеварительного тракта отсутствуют.

Целью работы являлось определение частоты продукции энтеротоксинов А и В штаммами *S.aureus*, выделенными у детей с различными формами дисбактериоза кишечника.

**Материал и методы.** Исследовано 74 штамма *S.aureus*, выделенных из фекалий у детей ранне-

го возраста с дисбактериозом кишечника (ДБК). 16 штаммов выделено у детей в возрасте 1—6 мес, 13 штаммов — у детей в возрасте 6—12 мес и 42 штамма — у детей в возрасте 1—3 лет. У 24 (36,5%) детей имело место бессимптомное носительство *S.aureus* (компенсированная форма ДБК), у 51 (63,5%) ребенка диагностирован клинически выраженный стафилококковый дисбактериоз кишечника. Определение способности штаммов *S.aureus* к продукции энтеротоксинов А (SEA) и В (SEB) проводили методом РНГА в лаборатории стафилококковых инфекций НИИЭИМ им. Н.Ф. Гамалеи под руководством канд. биол. наук Ф.С. Флуер. В работе использовали стафилококковые эритроцитарные диагностикумы, разработанные в НИИЭИМ им. Н.Ф. Гамалеи. Для постановки РНГА использовали аппарат «Tasachi» с V-образными лунками. Результаты учитывали по четырехкрестовой системе. В качестве контроля использовали энтеротоксигенные штаммы *S.aureus* (продуцент SEA-FRI-722 и продуцент SEB S 6715 Н) и энтеротоксины SEA, SEB фирмы «Serva» (Германия) и энтеротоксины SEA, SEB, полученные в лаборатории НИИЭИМ им. Н.Ф. Гамалеи.

**Результаты и их обсуждение.** Энтеротоксигенность выявлена у 13 штаммов стафилококков [(17,3±4,4)%]. У 11 детей содержание энтеротоксигенных стафилококков составило 10<sup>4</sup> КОЕ/г, у двух детей — 10<sup>5</sup> КОЕ/г. Наиболее часто у детей с ДБК изолировались штаммы *S.aureus*, продуцирующие SEB (10,7%), в 2 раза реже — штаммы, вырабатывающие SEA (5,3%), и у 1 (1,3%) штамма обнаружена комбинация исследуемых токсинов (табл. 1). 12 штаммов [(92,3±11,2)%] стафилококков были умеренными продуцентами SEA и SEB (титр 1/2-1/8). Суперпродукция SEB (титр 1/64) выявлена у 1 штамма *S.aureus*.

Таблица 1

**Частота продукции энтеротоксинов А и В, штаммами *S.aureus*, выделенных у детей с дисбактериозом кишечника**

Тип энтеротоксина	Кол-во штаммов, абс. (%) (n=75)
SEA	4; (5,3±2,6)%
SEB	8; (10,7±3,4)%
SEA + SEB	1; (1,3±1,3)%

Частота выделения энтеротоксигенных стафилококков не зависела от возраста детей. Из 31 штамма *S.aureus*, изолированных у детей с нормальным стулом, способностью к продукции энтеротоксинов обладали 5 штаммов [(16,1±6,6)%]. Практически с такой же частотой энтеротоксигенные штаммы выделялись от пациентов с дисфункцией кишечника [(18,2±5,8)%] ( $p>0,05$ ). Частота встречаемости энтеротоксигенных штаммов *S.aureus* у детей с компенсированным дисбактериозом и клинически манифестными формами

дисбактериоза кишечника достоверно не различалась (табл. 2).

Все случаи клинически манифестных форм ДБК с выделением энтеротоксигенных штаммов *S.aureus* характеризовались умеренной дисфункцией кишечника: легкая форма энтероколита диагностирована у 7 [(15,9±5,5)%], запор — у 1 (2,3%) пациента. Из 13 пациентов, инфицированных энтеротоксигенными штаммами *S.aureus*, 7 детей являлись постоянными выделителями стафилококков (длительность бактериовыделения составляла более 6 мес). В отличие от транзиторных бактериовыделителей, это была группа ослабленных, часто болеющих детей. Трое детей страдали атопическим дерматитом, два ребенка — атопической бронхиальной астмой, один — рецидивирующим фурункулезом и имел в анамнезе неревматический кардит, 2 детей относились к группе часто болеющих детей.

*S.aureus* являются условно-патогенными микроорганизмами и достаточно часто обнаруживаются в составе микрофлоры, колонизирующей различные экологические ниши человеческого организма. Для доказательств этиологической роли выделенных штаммов стафилококков в развитии локального инфекционного процесса необходимо обнаружить органоспецифические факторы патогенности возбудителя. Поражение кишечника при стафилококковых инфекциях в основном связано с энтеротоксинами, среди которых наиболее значимыми являются SEA и SEB. SEA считается основным фактором патогенности стафилококков, вызывающих пищевые отравления и энтероколиты у детей грудного возраста [9]. Способностью синтезировать энтеротоксины обладают не только вирулентные стафилококки, инфицирующие ЖКТ, но и штаммы, вызывающие гнойно-воспалительные процессы внекишечной локализации, а также культуры, изолированные от здоровых бактерионосителей [6]. Ф.С. Флуер и соавт. (2007) указывают на целесообразность определения энтеротоксигенности штаммов *S.aureus*, выделенных у детей с дисбактериозом кишечника, для оценки степени их опасности и решения вопроса терапевтической тактики [2].

Нами изучена способность к продукции энтеротоксинов А и В штаммами *S.aureus*, выделенными у детей с нарушениями микробиоценоза кишечника. Изучено 75 копрокультур *S.aureus*. Энтеротоксигенность выявлена у 17,3% изолятов. Способность к продукции SEA обнаружена у 5,3%, SEB — у 10,7%, SEA+SEB — у 1,3% исследованных культур. Практически все эти штаммы были умеренными продуцентами энтеротоксинов. Энтеротоксигенные штаммы стафилококков, продуцирующие SEA (3,2%) и SEB (12,9%), были обнаружены в нашем исследовании у детей с нормальным стулом, что свидетельствует о возможности их бессимптомного носительства в кишечнике. Данное явление может быть

Таблица 2

**Частота встречаемости энтеротоксигенных штаммов *S.aureus* при различных стадиях компенсации дисбактериоза кишечника**

Стадия компенсации ДБК	Количество штаммов <i>S.aureus</i> , абс. (%)			
	SEA+	SEB+	SEA+SEB	Всего SE+
Компенсированный (n=31)	1; (3,2±3,1)%	4; (12,9±6,0)%	0	5; (16,1±6,6)%
Некомпенсированный (n=44)	3; (6,8±3,8)%	4; (9,±4,3)%	1; (2,3±2,2)%	8; (18,2±5,8)%

связано с умеренной продукцией энтеротоксинов, невысоким популяционным уровнем энтеротоксигенных стафилококков, а также нейтрализующим эффектом сывороточных антител, которые часто обнаруживаются у детей раннего возраста [12]. Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании энтеротоксигенные штаммы выделялись приблизительно с равной частотой от пациентов с нормальным стулом и с дисфункцией кишечника. Невысокая частота (18,2%) их встречаемости у детей с клинически выраженными формами ДБК, с нашей точки зрения, свидетельствует о незначительной роли данных типов энтеротоксинов в развитии дисфункции кишечника при стафилококковом дисбактериозе кишечника.

Известно, что SEA и SEB являются бактериальными суперантигенами и способны вызывать прямую (антигеннезависимую) активацию Т- и В-лимфоцитов [5]. Молекулам суперантигенов отводится значительная роль в патогенезе иммунодефицитных состояний, аллергических и аутоиммунных заболеваний. Имеются доказательства роли различных типов энтеротоксинов в патогенезе синдрома токсического шока, ревматоидного артрита, атопического дерматита, синдрома Кавасаки и т.д. [3, 4, 7, 8]. С этих позиций можно объяснить то, что все дети с персистенцией энтеротоксигенных стафилококков, которых мы наблюдали, относились к группе часто болеющих детей и имели проявления атопического дерматита и бронхиальной астмы.

Таким образом, у 17,2% детей со стафилококковым дисбактериозом кишечника обнаружены *S.aureus*, продуцирующие энтеротоксины А и В. Данные типы энтеротоксинов, по-видимому, не имеют существенного значения в развитии дисфункции кишечника при дисбиозе кишечника. Возможна бессимптомная колонизация энтеротоксигенными стафилококками, однако персистенция данных штаммов в кишечнике может быть причиной развития у ребенка атопических заболеваний и частой заболеваемости в целом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева, И.В. Характеристика кишечной микрофлоры у здоровых детей раннего возраста г. Казани / И.В. Николаева, В.А. Анохин, И.А. Айнутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — № 2. — P.30—34.
2. Флуер, Ф.С. Мониторинг энтеротоксигенности *Staphylococcus aureus* при диагностике дисбактериоза кишечника у детей / Ф.С. Флуер, В.Я. Прохоров, Н.С. Бродина, О.Г. Логинова // Педиатрия. — 2008. — № 6. — С.56—60.
3. Bunikowski, R. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis / R. Bunikowski, M.E. Mielke, H. Skarabis [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — № 105. — P.814—819.
4. Hans, D. Rapidly Fatal Infections / D. Hans, E. Kelly, K. Wilhelmson, E.D. Katz // Emerg. Med. Clin. North. Am. — 2008. — Vol. 26, № 2. — P.259—279.
5. Leung, D.Y. Superantigens: Molecular Biology, Immunology, and Relevance to Human Disease / D.Y. Leung, B. Huber, P.M. Schlievert — New York, 1997. — P.601—607.
6. Lindberg, E. Long-Time Persistence of Superantigen-Producing *Staphylococcus aureus* Strains in the Intestinal Microflora of Healthy Infants / E. Lindberg, F. Nowrouzian, I. Adlerberth, E.A. Wold // Pediatric Research. — 2000. — Vol. 48, № 6. — P.741—747.
7. Marples, R.R. Enterotoxins and toxic-shock syndrome toxin-1 in non-enteric staphylococcal disease / R.R. Marples,

A.A. Wieneke // Epidemiol-Infect. — 1993 — Vol. 110, № 3. — P.477—488.

8. Ortega, E. Multiple Roles of *Staphylococcus aureus* Enterotoxins: Pathogenicity, Superantigenic Activity, and Correlation to Antibiotic Resistance / E. Ortega, H. Abriouel, R. Lucas, A. Galvez // Toxins. — 2010. — Vol. 2, № 8. — P.2117—2131.
9. Rasooly, L. In vitro assay of *Staphylococcus aureus* enterotoxin A activity in food / L. Rasooly, N.R. Rose, D.B. Shah [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 1997. — Vol. 63, № 6. — P.2361—2365.
10. Regine, M. Evaluation and treatment of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and late-preterm previously healthy neonates / M. Regine, Fortunov [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120, № 5. — P.937—945.
11. Reinholdt, J. Comparative analysis of immunoglobulin A 1 protease activity among bacteria representing different genera, species. And strains / J. Reinholdt, M. Kilian // Infect. and Immun. — 1997. — Vol. 65, № 11. — P.4452—4459.
12. Vergeront, J.M. Prevalence of serum antibody to staphylococcal enterotoxin F among Wisconsin Residents: implications for toxic-shock-syndrome / J.M. Vergeront, S.J. Stolz, B.A. Crass // J. Infect. Dis. — 1983. — Vol. 148. — P.692—698.

#### REFERENCES

1. Nikolaeva, I.V. Charakteristika kischechnoi mikroflory u zdorovyh detei rannego vozrasta g. Kazani / I.V. Nikolaeva, V.A. Anohin, I.A. Aynutdinova // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. — 2009. — № 2. — P.30—34.
2. Fluier, F.S. Monitoring enterotoksigenosti *Staphylococcus aureus* pri diagnostike disbakterioza kischechnika u detei / F.S. Fluier, V.Ya. Prohorov, N.S. Brodinova, O.G. Loginova // Pediatriya. — 2008. — № 6. — S.56—60.
3. Bunikowski, R. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis / R. Bunikowski, M.E. Mielke, H. Skarabis [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — № 105. — P.814—819.
4. Hans, D. Rapidly Fatal Infections / D. Hans, E. Kelly, K. Wilhelmson, E.D. Katz // Emerg. Med. Clin. North. Am. — 2008. — Vol. 26, № 2. — P.259—279.
5. Leung, D.Y. Superantigens: Molecular Biology, Immunology, and Relevance to Human Disease / D.Y. Leung, B. Huber, P.M. Schlievert — New York, 1997. — P.601—607.
6. Lindberg, E. Long-Time Persistence of Superantigen-Producing *Staphylococcus aureus* Strains in the Intestinal Microflora of Healthy Infants / E. Lindberg, F. Nowrouzian, I. Adlerberth, E.A. Wold // Pediatric Research. — 2000. — Vol. 48, № 6. — P.741—747.
7. Marples, R.R. Enterotoxins and toxic-shock syndrome toxin-1 in non-enteric staphylococcal disease / R.R. Marples,

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИЙ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

**РУСТЭМ ФИДАГИЕВИЧ ХАМИТОВ**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, e-mail: rhamitov@mail.ru

**ИЛЬШАТ ГАНИЕВИЧ МУСТАФИН**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой биохимии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, e-mail: ilshat64@mail.ru

**ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА ЧЕРНОВА**, врач-терапевт ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» УЗ г. Казани, Россия, e-mail: olgaleon07@rambler.ru

**Реферат.** Цель — изучить клинические и диагностические особенности пневмоний у лиц, страдающих наркозависимостью, в том числе в зависимости от сопутствующей патологии: ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. **Методы.** Проанализированы медицинские карты 36 наркозависимых больных, которые находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении с диагнозом «внебольничная пневмония» за период с 2008 по 2010 г. Из 36 больных 27 мужчин в возрасте от 26 до 42 лет [средний возраст (34,2±0,8) года] и 9 женщин от 22 до 33 лет [средний возраст (25,1±0,6) года]. 6 из них (16,7%) были госпитализированы повторно в связи с рецидивом заболевания. Для сравнения была взята группа госпитализированных в это же отделение больных пневмонией, не употреблявших наркотики и не страдавших ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами: 36 человек (27 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 20 до 45 лет [средний возраст (32±0,8) года]. В данной группе тяжелая пневмония была диагностирована в 2 случаях, среднетяжелая — в 34 случаях. **Результаты.** Получены данные, характеризующие особенности пневмонии у данной категории больных: преобладает затяжное и тяжелое течение, частое развитие легочных и внелегочных осложнений, выраженные изменения лабораторных и рентгенологических данных. Пневмония в группе больных с наркозависимостью значительно хуже поддается лечению антибиотиками, как правило, возникает необходимость в неоднократной смене антибактериального препарата в связи с его неэффективностью. Патогенетическая терапия при лечении пневмонии на фоне наркозависимости также отличается своей интенсивностью и разнообразием. **Вывод.** Наличие наркозависимости, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции можно рассматривать как факторы риска неблагоприятного исхода пневмоний, в том числе и летального, что определяет необходимость своевременной адекватной коррекции лечебно-диагностической тактики.

**Ключевые слова:** пневмонии, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, наркомания.

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF PNEUMONIA AMONG DRUG ADDICTS DEPENDING ON COMORBIDITY

**RUSTEM F. KHAMITOV, IISHAT G. MUSTAFIN, OLGA L. CHERNOVA**

**Abstract.** *Objective.* To reveal clinical and diagnostic features of pneumonia in drug addicts, including, depending on comorbidities: HIV infection and viral hepatitis. *Methods.* Medical records of 36 patients with drug addicts hospitalized in the pulmonary department with a diagnosis of «community acquired pneumonia» for the period from 2008 to 2010 were analyzed. 27 men aged 26 to 42 years [mean age (34,2±0,8) years] and 9 women from 22 to 33 years [mean age (25,1±0,6) years] were assessed. 6 of them (16,7%) were re-hospitalized due to recurrent disease. For comparison we have chosen a non-drug addicted non-HIV and non viral hepatitis group of patients hospitalized in the same department with pneumonia 36 patients (27 men and 9 women) aged 20 to 45 years (mean age 32±0,8). *Results.* The results demonstrate the characteristics of pneumonia in these patients: a prolonged and severe, frequent development of pulmonary and extra-pulmonary complications, pronounced findings in laboratory and radiological data. Pneumonia in patients with drug addiction resists to treatment with antibiotics and usually needs a repeatedly change of the antibiotic due to its ineffectiveness. Pathogenetic therapy in the treatment of pneumonia against drug also characterized by its intensity and variety. *Conclusion.* The presence of drug, viral hepatitis and HIV infection can be considered as risk factors for adverse outcome of pneumonia, including lethal, which determines the need for the timely correction of adequate diagnostic and treatment tactics.

**Key words:** pneumonia, hepatitis, HIV, drug addiction.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к распространенным острым инфекционным заболеваниям, встречающимся у 300—1500 человек на 100 тыс. населения. ВП занимает 4-е место в структуре причин смертности развитых стран и первое место среди причин летальности от инфекционных болезней [5].

В мегаполисах России пневмония является причиной 10% летальных исходов [2]. Несмотря на имеющиеся достижения в исследовании этиопатогенеза инфекционного процесса, совершенствование подходов к антибиотикотерапии, количество больных с тяжелым, затяжным течением болезни, а также с летальными

исходами не только не снижается, но даже увеличивается [4].

В последние десятилетия особый интерес для клиницистов представляет течение пневмоний у иммунокомпрометированных больных, в первую очередь у наркозависимых пациентов. Это связано с ухудшением ситуации в отношении распространения потребления наркотиков среди населения РФ. В России, по данным на февраль 2010 г., было официально зарегистрировано около 550 тыс. потребителей наркотиков. По экспертным оценкам, в реальности эта цифра достигает примерно 2,5 млн или составляет почти 2% населения. За последние 10 лет количество наркозависимых граждан в России выросло на 60% [8]. Согласно докладу экспертов Управления ООН по наркотикам и предупреждению преступности, опубликованному в октябре 2009 г., Россия занимала первое место в мире по потреблению героина, на ее долю приходилось 21% всего производимого в мире героина и 5% всех опиумосодержащих наркотиков [7].

Как известно, среди наркоманов высока распространенность ВИЧ-инфекции, что еще больше нарушает их иммунный статус. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, ежедневно регистрируются 150—160 новых случаев заболевания ВИЧ. Всего в России на 2010 г. было инфицировано ВИЧ 503 724 человека, из них 11 266 — лица без определенного места жительства и 7 935 иностранцев [6].

Пневмония — главная причина (38%) обращения инъекционных наркоманов с лихорадкой в медицинские учреждения. В связи с этим особенно актуальны проблемы своевременной диагностики и начала адекватной терапии для предотвращения развития тяжелых осложнений пневмоний, так часто встречающихся у этой группы больных [3]. Важно знать особенности течения (в том числе, клинико-иммунологические) пневмоний у больных, страдающих наркозависимостью, алгоритмы диагностики и лечения при данной патологии, учитывать частое наличие у этой группы пациентов сопутствующей патологии — ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.

Мировая практика свидетельствует о ведущей роли наркопотребителей в поддержании эпидемического процесса не только при ВИЧ-инфекции, но и вирусных гепатитах В и С. В общем ряду причин смертности хронические вирусные гепатиты занимают 9-е место, следуя непосредственно за хроническими заболеваниями легких. Одной из причин летального исхода у больных хроническим вирусным гепатитом являются бактериальные инфекции [1].

Ведущую роль в развитии тяжелого и затяжного течения пневмонии играет изменение иммунологической реактивности организма. Пневмониям у больных наркоманов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и иммунологическими нарушениями посвящено достаточное количество работ с довольно противоречивыми результатами. Тогда как весьма немногочисленны данные относительно клинических особенностей и роли иммунологических нарушений при пневмониях у наркоманов на фоне вирусных гепатитов и тем более на фоне сочетания ВИЧ-инфекции с вирусными гепатитами. В доступной литературе мы встречали такие исследования в основном при острых формах вирусных гепатитов.

Все вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования.

**Цель** исследования — изучить клинические и диагностические особенности пневмоний у лиц, страдающих наркозависимостью, в том числе в зависимости от сопутствующей патологии: ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.

**Материал и методы.** Нами проанализированы медицинские карты 36 наркозависимых больных, которые находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» г. Казани с диагнозом «внебольничная пневмония» за период с 2008 по 2010 г. Из 36 больных 27 мужчин в возрасте от 26 до 42 лет [средний возраст (34,2±0,8) года] и 9 женщин от 22 до 33 лет [средний возраст (25,1±0,6) лет]. 6 из них (16,7%) были госпитализированы повторно в связи с рецидивом заболевания.

В 30 случаях течение пневмонии расценивалось как тяжелое, в 4 — как крайне тяжелое, в 1 случае — средней степени тяжести. Тяжесть течения ВП определяли в соответствии с протоколами ведения больных пневмониями (взрослое население) в медицинских учреждениях Республики Татарстан (приказ МЗ РТ от 15.11.2004 г. № 1424).

Для сравнения была взята группа госпитализированных в это же отделение больных пневмонией, не употреблявших наркотики и не страдавших ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами: 36 человек (27 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст — 32±0,8). В данной группе тяжелая пневмония была диагностирована в 2 случаях, средне-тяжелая — в 34 случаях.

Подавляющее большинство пациентов, в анамнезе которых имелась наркомания (29 человек, 81%), поступило в пульмонологическое отделение ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» переводом из других терапевтических клиник города. В стационаре в связи с тяжелым состоянием 9 больных было госпитализировано в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 5 из них — сразу из приемного покоя. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 3 дня. В группе сравнения больных, нуждающихся в интенсивной терапии в условиях реанимации, не было.

Длительность заболевания до поступления в ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» в группе больных наркоманией составила в среднем 27 дней, в группе сравнения — 8 дней. Средняя продолжительность нахождения в пульмонологическом отделении — 21 и 11 койко-дней соответственно. Сроки лечения в других клиниках до настоящей госпитализации не превышали 9 дней (в группе больных с наркоманией). В группе сравнения переведенных из других клиник города не было.

У всех обследованных больных (с наркоманией) имелась изучаемая сопутствующая патология. ВИЧ-инфекция была отмечена у 77,8% больных (28 человек), у 18 (50%) из них — в 4-й стадии заболевания, остальные — в 3-й стадии. Хронический вирусный гепатит С имел место в 95% случаев (34 больных); гепатит В+С — в 16,7% случаев (6 больных); ВИЧ-инфекция + гепатит С — в 77,8%; ВИЧ-инфекция + гепатит В + гепатит С — в 13,8% (5 больных). С целью дальнейшего анализа больные наркоманией были разделены в зависимости от сопутствующей

патологии на 2 группы: 1-я группа — пациенты с ВП на фоне ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита (ВП+ВГ+ВИЧ); 2-я группа — больные с ВП на фоне вирусного гепатита (В или С или В+С) без ВИЧ-инфекции (ВП+ВГ). В 1-ю группу вошло 28 человек, во 2-ю — 8.

Стаж наркомании в среднем составлял 9,5 лет. У всех пациентов была героиновая зависимость. 35 пациентов из общего числа обследованных были активными курильщиками, стаж курения в среднем составлял 9 лет. Большинство пациентов (27 человек, 75%) регулярно употребляли спиртные напитки. В группе сравнения курящих было 11 человек, признавали факт частого употребления алкоголя 4 пациента.

30 больных отмечали переохлаждение, а 6 — острую респираторную вирусную инфекцию как факт, предшествовавший развитию ВП (в группе сравнения 32 человека перенесли ОРВИ, 4 заболели после переохлаждения).

Основными жалобами при госпитализации пациентов с наркоманией во всех случаях являлись лихорадка, кашель преимущественно со слизисто-гноющей и гнойной мокротой, одышка и слабость. Продолжительность продуктивного кашля у больных с наркоманией в среднем составила 39 сут, в группе сравнения — 12 дней ( $p=0,008$ ). 80% больных отмечали боль в грудной клетке (при ВП на фоне сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита интенсивность боли по шкале STCAEv3 в 53,6% достигала 3-го уровня, в 35,7% — 2-го, в 3,6% — 1-го уровня; в группе сравнения — 78% больных отмечали боль 1-го уровня, 22% — 2-го). При ВП у наркоманов на фоне вирусных гепатитов без ВИЧ-инфекции (8 пациентов) боль в грудной клетке 3-го уровня наблюдалась у одного больного, 2-го — у 4 (50%) и 1-го — у 2 пациентов.

Кровохарканье в группах с наркоманией имело место в 27,7% случаев (10 больных), из них в группе ВП+ВГ+ВИЧ — у 6 больных, в группе ВП+ВГ — у 4 ( $p>0,05$ ). В группе сравнения кровохарканья отмечено не было. Лихорадка в группах больных наркоманией в первые дни заболевания в большинстве случаев носила гектический характер. Длительность лихорадки составляла в среднем 46 дней при сопутствующей ВИЧ-инфекции и 21 день на фоне вирусных гепатитов без сопутствующей ВИЧ-инфекции ( $p=0,017$ ). В группе сравнения длительность лихорадки — 8 дней.

При объективном осмотре отмечались различные аускультативные феномены в виде ослабленного, жесткого или бронхиального дыхания. Кроме того, выслушивались различные дыхательные шумы (сухие и влажные хрипы, крепитация, шум трения плевры). Существенных различий по их частоте в группах не наблюдалось. Продолжительность выслушивания локальных влажных хрипов в группе больных ВП на фоне сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита практически не отличалась от таковой в группе ВП+ одна форма ХВГ и составила 20 дней. Наибольшая длительность сохранения аускультативных изменений (хрипов) наблюдалась у больных, у которых пневмония протекала на фоне сочетания ВИЧ-инфекции с двумя формами вирусного гепатита В и С (5 больных) — 25 дней ( $p<0,05$ ). В группе сравнения аускультативная симп-

томатика сохранялась в среднем в течение 10 дней ( $p<0,01$ ).

У большинства пациентов в группах с наркоманией наблюдалось выраженное тахипноэ, тахикардия и снижение артериального давления, что в целом отражает тяжелое течение пневмонии. Так, доля пациентов с выраженным тахипноэ (частота дыхания более 30 в мин в покое) составила 30,5% (у всех пневмония протекала на фоне сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита;  $p<0,001$ ). В группе сравнения выраженное тахипноэ не наблюдалось ни в одном случае. Артериальную гипотонию (АД менее 100/60 мм рт.ст.) наблюдали в 77,8% (28 больных), причем все случаи имели место на фоне сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита ( $p<0,01$ ); выраженную тахикардию (ЧСС свыше 110 в мин) — в 86,1%. В группе сравнения артериальная гипотония была отмечена в 2 случаях (5,6%), выраженная тахикардия — в 7 случаях (19,4%).

При анализе длительности заболевания с момента возникновения до разрешения (или значительного уменьшения проявления) основных клинико-рентгенологических симптомов (кашель, аускультативные феномены, инфильтрация легочной ткани и пр.) было установлено, что у большинства обследуемых пациентов с наркоманией она составляла более четырех недель, что, по литературным данным, является критерием затяжного течения пневмонии [6]. В группе больных ВП+ВИЧ+ВГ средняя продолжительность заболевания составила 46 дней, в группе ВП+ВГ — 37 дней ( $p<0,05$ ), в группе сравнения — 16 дней ( $p<0,01$ ).

У всех больных ВП с наркоманией имелись тяжелые легочные и/или внелегочные осложнения. Наиболее часто из легочных осложнений наблюдалась клиническая дыхательная недостаточность (ДН) II и III ст., у 4 пациентов-наркоманов (11,1%) развилась острая дыхательная недостаточность (ОДН). В группе сравнения ДН II была диагностирована в 2 случаях (5,6%).

У 21 (58,3%) пациента выявили односторонний плевральный выпот (одинаково часто в обеих группах с наркоманией), у 8 (22,2%) — двусторонний плеврит: на фоне ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита в 6 случаях (16,6%); в группе без ВИЧ-инфекции — в 2 случаях (5,6%;  $p<0,05$ ), у 9 (25%) — осумкование плеврального выпота [в группе ВП+ВГ — у 5 человек (13,8%); в группе ВП+ВИЧ+ВГ — у 4 человек (11,1%;  $p>0,05$ )]. У 16 пациентов (44,4%) развилась деструкция легочной ткани [в группе ВП+ВГ — у 4 (11,1%); в группе ВП+ВИЧ+ВГ — у 12 человек (33,3%;  $p<0,05$ )]. В группе сравнения односторонний плевральный выпот диагностировался в 3 случаях (8,3%), деструктивных осложнений не было.

Из внелегочных осложнений в группах с наркоманией у 8 больных (22,2%) диагностировался сепсис [в 7 случаях в группе ВП+ВИЧ+ВГ (87,5%); в 1 случае в группе ВП+ВГ (12,5%;  $p<0,05$ )], у 2 (5,6%) — септический шок; инфекционный эндокардит с поражением трехстворчатого клапана — у 8 пациентов (22,2%), из них 7 пациентов было с ВИЧ-инфекцией, 1 — без (87,5% и 12,5%;  $p<0,05$ ). В группе сравнения данных осложнений не наблюдалось.

В гемограмме в группах больных с наркоманией были обнаружены признаки анемии, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. Анемия различной степени тяжести выявлялась у

26 больных (72,2%), причем тяжелая степень анемии отмечалась у 8 пациентов (22,2%) на фоне сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита. В группе сравнения пациентов с анемией не было. Лейкоцитоз в периферической крови у больных ВП с наркоманией имел место в 72,2% случаев, лейкопения — в 5,6% (2 больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С). Высокая СОЭ (от 30 до 60 мм/ч) была характерна для обеих групп с наркоманией без статистически значимых различий. В группе сравнения лейкоцитоз отмечался у 32 пациентов (89%). Тромбоцитопения (менее  $180 \times 10^9/\text{л}$ ) выявлялась у 12 больных (33,3%) и достоверно чаще у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита, чем в группе с изолированным вирусным гепатитом (39,3% и 12,5%;  $p < 0,05$ ). В группе сравнения тромбоцитопении не было ни в одном случае.

При анализе биохимических показателей крови гипопропротеинемия выявлялась у трети пациентов с наркоманией (36,1%), достоверно чаще, чем в группе сравнения (8,3%;  $p < 0,001$ ). Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) было отмечено у большинства (30 больных), одинаково часто в обеих группах с наркоманией и достоверно чаще, чем в группе сравнения (13,8%;  $p < 0,001$ ). Кроме того, у 12 больных с наркоманией регистрировался высокий уровень мочевины с одновременным повышением уровня креатинина сыворотки крови, которые по мере разрешения пневмонии приближались к нормальным значениям. В группе сравнения повышения креатинина и мочевины не было.

В общем анализе мочи при поступлении в стационар у 16 больных наркоманией наблюдалась протеинурия различной степени выраженности (белок в моче от следов до 2,5 г/л, без достоверных различий в группах с наркоманией) и достоверно чаще, чем в группе сравнения [в 2 случаях (5,6%;  $p < 0,001$ )].

При рентгенологическом исследовании односторонняя локализация инфильтрации легочной ткани наблюдалась у 36 больных в группе сравнения (100%), у 21 больного наркоманией (58,3%). По распространенности инфильтративных изменений преобладали полисегментарные и долевыми пневмонии, субтотальные затенения обнаруживались в 3 случаях (во всех этих случаях пневмония протекала на фоне ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита). Двусторонние деструктивные изменения определялись в 44,4% случаев с наркоманией (у 16 пациентов) и достоверно чаще в группе ВП+ВИЧ+ВГ. В группе сравнения двусторонней локализации инфильтрации не было ни в одном случае.

Рентгенография органов грудной клетки перед выпиской пациентов из стационара показала, что полного восстановления пневматизации легочной ткани у больных наркоманией в результате лечения не отмечалось ни у одного больного. У 12 пациентов с деструктивными изменениями на фоне лечения наблюдалось уменьшение и опорожнение полостей, в той или иной степени уменьшение инфильтрации (33,3%), с чем они и переводились для дальнейшего лечения в терапевтические отделения по месту жительства. У всех этих больных наряду с уменьшением инфильтрации наблюдалось формирование постпневмонических локальных участков пневмофиброза. 9 больных (25%) в связи с осумкованием плеврального выпота были переведены

для дальнейшего лечения в отделение торакальной хирургии. В группе сравнения в 30 случаях (83,3%) наблюдалась положительная рентгенологическая динамика с выраженным повышением пневматизации легочной ткани, в 6 случаях (16%) формировались участки пневмофиброза.

В связи с тяжестью пневмонии на фоне наркомании в этих группах больных существенно отличалось лечение, в первую очередь, антибактериальное. В группе больных с наркозависимостью, как правило, приходилось не один раз производить замену антибактериального препарата в связи с его неэффективностью. Стартовыми препаратами были цефалоспорины 3—4-го поколения или аминопенициллины, комбинированные с ингибиторами бета-лактамаз (все препараты назначались парентерально). При деструктивной пневмонии добавляли линкомицин, в 77,8% случаев назначались фторхинолоны, аминогликозиды, карбапенемы. В группе сравнения в 94,4% случаев оказывалась эффективной стартовая терапия в виде цефалоспоринов 3-го поколения и пероральных макролидов.

Существенно отличалась и патогенетическая терапия. Необходимость в назначении коллоидных растворов для поддержания объема циркулирующей жидкости в группе пациентов с наркоманией возникла в 9 случаях (25%), в группе сравнения — в 1 случае (2,8%), растворов для уменьшения явлений интоксикации — в 32 случаях (89%), в группе сравнения — в 6 (16,7%). Дофамин для поддержания артериального давления потребовался в 5 случаях у пациентов с наркоманией, кортикостероиды — в 12 случаях (в группе сравнения необходимости в назначении данных групп препаратов не возникало). Для коррекции дыхательной недостаточности респираторная поддержка потребовалась в 11 случаях пневмоний у наркозависимых, в группе сравнения кратковременно использовался кислород в 1 случае. В качестве адъювантной терапии 9 наркозависимых пациентов получали гепарин в малых дозах, в группе сравнения антикоагулянты не назначались. Трансфузии свежезамороженной плазмы проводилась в 11 случаях при пневмонии на фоне наркозависимости. Отхаркивающие препараты назначались во всех анализируемых группах.

Трое наркозависимых больных с пневмонией умерло (все в ОРИТ), что составило 8,3%. 2 из них были госпитализированы в ОРИТ сразу из приемного покоя (1 скончался от инфекционно-токсического шока через 4 ч после госпитализации, второй — через двое суток по той же причине). Третий пациент был переведен туда через 2 дня после госпитализации в связи с развитием острой дыхательной недостаточности. Все пациенты из группы сравнения были выписаны с исходом «клиническое выздоровление».

Полученные результаты позволяют рассматривать наркозависимость, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекции как серьезные факторы, определяющие особенности пневмоний как экономические (достоверно большая продолжительность клинического случая), так и клинические (достоверно большая частота осложненного течения и неблагоприятных исходов). Это определяет особенности тактики и стратегии лечения пневмоний у лиц с наркозависимостью, ВИЧ-инфицированных, страдающих хроническими вирусными гепатитами и отражает актуальность разработки специальных

стандартов диагностики и лечения пневмоний у данной категории лиц.

#### Выводы

1. Клиническими особенностями внебольничной пневмонии у наркозависимых пациентов являются:

- тяжелое и затяжное течение (длительный лихорадочный период, длительное сохранение субъективных жалоб — кашля, одышки, слабости, боли в грудной клетке, аускультативных феноменов, рентгенологических изменений). Кроме того, более тяжелое течение наблюдалось в группе больных, пневмония у которых протекала на фоне сочетания ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита (более длительный и выраженный лихорадочный период, продолжительность выслушивания хрипов, выраженная интенсивность болей в грудной клетке, наличие признаков дыхательной и сосудистой недостаточности);

- развитие легочных и внелегочных осложнений, зачастую требующих проведения интенсивной терапии в отделении реанимации, что объясняется поздней обращаемостью за медицинской помощью, несвоевременной госпитализацией, а также наличием сопутствующей патологии — прежде всего ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, табакокурения, алкоголизма;

- развитие осложнений (острая дыхательная недостаточность, эмпиема плевры, деструкция легочной ткани, сепсис, септический шок, инфекционный эндокардит, полиорганная недостаточность), наиболее часто встречаемых в группе больных с ВИЧ-инфекцией на фоне вирусного гепатита.

2. По лабораторно-инструментальным данным характерными для пневмоний у наркозависимых пациентов являются:

- анемия средней и тяжелой степени (тяжелая — достоверно чаще в группе больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита), лейкоцитоз или лейкопения (у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита), высокая скорость оседания эритроцитов, тромбоцитопения (достоверно чаще при сочетании ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита), гипопропротеинемия, гиперазотемия, повышение уровня трансаминаз;

- частое развитие двустороннего поражения с деструкцией легочной ткани (достоверно чаще в группе с сочетанием ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита), частое осложнение плевральным выпотом (односторонний — одинаково часто в обеих группах, двусторонний — достоверно чаще в группе ВП+ВИЧ+ВГ);

- отсутствие полного восстановления пневматизации легочной ткани, длительное сохранение и медленное опорожнение деструктивных полостей, фиброзная трансформация изменений в легких во всех группах.

3. Существенно отличается тактика лечения в группе больных с наркозависимостью. Пневмония в этой группе пациентов значительно хуже поддается лечению антибиотиками, как правило, возникает необходимость в неоднократной смене антибактериального препарата в связи с его неэффективностью. Патогенетическая терапия при лечении пневмонии на фоне наркозависимости также отличается своей интенсивностью и разнообразием (дезинтоксикационная, коррекция гемореологических нарушений,

иммунозаместительная, противовоспалительная, антикоагулянтная).

4. Наличие наркозависимости, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции можно рассматривать как факторы риска неблагоприятного исхода пневмоний, в том числе и летального, что определяет необходимость своевременной адекватной коррекции лечебно-диагностической тактики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буверов, А.О. Апоптоз и повреждение ДНК лейкоцитов периферической крови у больных хроническим гепатитом / А.О. Буверов, Е.В. Тихонина, Е.Ю. Москалева [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 1 (прил. 9). — С.25.
2. Вовк, Е.И. Внебольничная пневмония в начале XXI века: плата за жизнь в большом городе / Е.И. Вовк, А.Л. Верткин // Лечащий врач. — 2008. — № 8. — С.63—65.
3. Игнатова, Г.Л. Клиническая картина и особенности бронхолегочной патологии у больных с наркотической и алкогольной зависимостью / Г.Л. Игнатова // Диагностика и лечение бронхолегочной патологии у больных с наркотической и алкогольной зависимостью. — Челябинск: Издат. дом «МедМатрикс», 2008.
4. Мавзютова, Г.А. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях / Г.А. Мавзютова, Р.М. Фазлыева, Е.Б. Тюрин // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 6. — С.605—612.
5. Чучалин, А.Г. Пневмония / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Н.Е. Чернеховская. — М.: Экономика и информатика, 2002. — 480 с.
6. URL: [http://www.rian.ru/beznarko\\_danger.html](http://www.rian.ru/beznarko_danger.html) (дата обращения 15.04.2011).
7. URL: <http://www.rian.ru/society.html> (дата обращения 15.04.2011).
8. URL: <http://www.rian.ru/spravka> (дата обращения 15.04.2011).

#### REFERENCES

1. Bueverov, A.O. Apoptoz i povrezhdenie DNK leukocitov perifericheskoj krovi u bol'nyh hronicheskim gepatitom / A.O. Bueverov, E.V. Tihonina, E.Yu. Moskaleva [i dr.] // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. — 2000. — № 1 (pril. 9). — S.25.
2. Vovk, E.I. Vnebol'nichnaya pnevmoniya v nachale XXI veka: plata za zhizn' v bol'shom gorode / E.I. Vovk, A.L. Vertkin // Lechaschii vrach. — 2008. — № 8. — S.63—65.
3. Ignatova, G.L. Klinicheskaya kartina i osobennosti bronholegochnoi patologii u bol'nyh s narkoticheskoi i alkogol'noi zavisimost'yu / G.L. Ignatova // Diagnostika i lechenie bronholegochnoi patologii u bol'nyh s narkoticheskoi i alkogol'noi zavisimost'yu. — Chelyabinsk: Izdat. dom «MedMatriks», 2008.
4. Mavzyutova, G.A. Osobennosti immunnyh narushenii pri vnebol'nichnyh pnevmoniyah / G.A. Mavzyutova, R.M. Fazlyeva, E.B. Tyurina // Medicinskaya immunologiya. — 2007. — T. 9, № 6. — S.605—612.
5. Chuchalin, A.G. Pnevmoniya / A.G. Chuchalin, A.I. Sinopal'nikov, N.E. Chernehovskaya. — M.: Ekonomika i informatika, 2002. — 480 s.
6. URL: [http://www.rian.ru/beznarko\\_danger.html](http://www.rian.ru/beznarko_danger.html) (дата обращения 15.04.2011).
7. URL: <http://www.rian.ru/society.html> (дата обращения 15.04.2011).
8. URL: <http://www.rian.ru/spravka> (дата обращения 15.04.2011).

## СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**ГУЛЬШАТ РАШАТОВНА ХАСАНОВА**, канд. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-инфекционист Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД, Казань, Россия, тел. (843)267-80-06, e-mail: gulshatra@mail.ru

**ОЛЕСЯ ИЛЬМИРОВНА БИККИНИНА**, аспирант кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-инфекционист Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД, Казань, Россия, тел. (843)238-17-43, e-mail: ofelia4@yandex.ru

**ЛИЛИЯ БУЛАТОВНА АКЧУРИНА**, аспирант кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-инфекционист Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД, Казань, Россия, тел. (843)238-17-43, e-mail: chulpan190885@mail.ru

**ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ АНОХИН**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, тел. (843)267-80-00, e-mail: anokhin56@mail.ru;

**ИЛЬДУС ИЛЬЯСОВИЧ АХМЕТОВ**, докт. мед. наук, зав. лабораторией молекулярной генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: genoterra@mail.ru

**Реферат.** Цель — оценить роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в процессе гиперактивации иммунной системы и прогрессирования заболевания и выявление возможного влияния полиморфизмов гена TLR4 на прогрессирование ВИЧ-инфекции. **Материал и методы.** Проведено клиническое исследование 232 человек с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (48,3% мужчины). Контрольную группу составили 26 здоровых добровольцев в возрасте от 23 до 55 лет [ $M \pm SD = (30,6 \pm 11,3)$  года]. Для оценки влияния полиморфизмов гена TLR4 на прогрессирование заболевания было проведено ретроспективное когортное исследование. Исследуемую группу составили 100 человек, у которых уровень  $CD_4^+$ -клеток в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции и начала диспансерного наблюдения в СПИД-центре был выше 350 в 1 мкл. Далее больные были поделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты, у которых в течение 5 лет наблюдения уровень  $CD_4^+$ -клеток стабильно держался выше 350 клеток в 1 мкл. Во 2-ю группу вошли пациенты, у которых в течение 5 лет наблюдения отмечено снижение  $CD_4^+$ -клеток ниже 350. Контрольную группу для молекулярно-генетического анализа составили 100 здоровых добровольцев. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Portable Statistica 8 и Epiinfo. **Результаты.** В группе из 232 ВИЧ-инфицированных пациентов выявлено статистически значимое повышение уровня эндотоксина, растворимого белка sCD14, интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , C-реактивного белка. Установлен протективный эффект мутантного G-аллеля полиморфизма 896 A/G (299Asp>Gly) гена TLR4 в отношении прогрессирования заболевания у женщин. **Выводы.** Темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции различны у отдельных больных. Важную роль в прогрессировании иммунодефицита играет гиперактивация иммунной системы.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, гиперактивация иммунной системы, полиморфизмы TLR4.

## SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND PROGRESSION OF HIV-INFECTION

**GULSHAT R. HASANOVA, OLESYA I. BIKKININA, LILIA B. AKCHURINA, VLADIMIR A. ANOKHIN, ILDUS I. AKHMETOV**

**Abstract.** Objective. To assess the role of endotoxin of gram-negative bacteria in the hyperactivation of the immune system and the progression of the disease and the identification of the possible impact of TLR4 gene polymorphisms on the progression of HIV infection. **Methods.** A clinical study of 232 people diagnosed with «HIV» (48,3% men) was performed. The control group consisted of 26 healthy volunteers aged 23 to 55 years ( $M \pm SD = 30,6 \pm 11,3$ ). A retrospective cohort study was performed to assess the impact of TLR4 gene polymorphisms on the progression of the disease. The study group included 100 people who were divided into 2 groups: Group 1 consisted of patients who have over 5 years of follow-level  $CD_4^+$  cells stably held above 350 cells in 1  $\mu$ L. The second group consisted of patients who have over 5 years of decreased  $CD_4^+$  cell counts below 350. The control group for the molecular genetic analysis consisted of 100 healthy volunteers. Statistical analysis of the data was performed using Portable Statistica 8 and Epiinfo. **Results.** In a group of 232 HIV-infected patients, a statistically significant increase in endotoxin sSD14 soluble protein, interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-reactive protein revealed. Demonstrated a protective effect of the mutant G-allele polymorphism 896 A/G (299Asp>Gly) gene TLR4 against disease progression in women. **Conclusion.** The rate of disease progression vary in individual patients. Immune hyperactivation plays an role in progression of the immunodeficit.

**Key words:** HIV-infection, hyperactivation of the immune system, TLR4 polymorphisms.

Уже в первые годы изучения эпидемии ВИЧ-инфекции было замечено, что у отдельных инфицированных людей (так называемых «нонпрогрессоров») заболевание прогрессирует медленно или не прогрессирует вовсе; таким пациентам удается безо всякого лечения поддерживать «нормальный» уровень CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток и соответственно избегать оппортунистических инфекций [1]. С появлением методов количественной детекции вируса стало очевидным, что часть больных может контролировать «вирусную нагрузку» на неопределяемом уровне в течение многих лет и в отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ). Эта категория больных получила название «элитные контроллеры» [2]. Чаще всего способность инфицированного человека контролировать «вирусную нагрузку» ассоциируется со стабильно высокими показателями CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток [3], однако и в этих случаях возможны исключения.

В 1988 г. Asher, Sheppard [4] и параллельно Grossman et al. [5] выдвинули гипотезу о решающей роли активации иммунной системы в патогенезе СПИДа. Согласно ей разрушение CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток является следствием не столько репликации в них вируса, сколько их предшествующей активации на фоне ВИЧ-инфекции. В настоящее время данная точка зрения поддерживается большинством исследователей, однако споры о том, что же вызывает гиперактивацию иммунной системы, продолжаются. В качестве одного из потенциальных активаторов иммунной системы рассматривается эндотоксин грамотрицательных бактерий, или липополисахарид (ЛПС). Следует отметить что результаты исследований по влиянию микробной транслокации и гиперэндотоксинемии на прогрессирование ВИЧ-инфекции, полученных в разных этнических группах людей, различаются между собой. В большинстве исследований, проведенных на североамериканском континенте, показана связь уровня ЛПС с гиперактивацией иммунной системы у ВИЧ-инфицированных людей [6, 7]. Итальянские исследователи (Troseid M. et al., 2010) выявили значимый параллельный рост концентрации ЛПС и HMGB1 (маркер тканевого некроза и иммунной активации) в крови больных ВИЧ-инфекцией, причем степень этого повышения имела расовые и этнические различия. Исследования, проведенные в Уганде, не выявили какой-либо ассоциации между уровнем циркулирующего ЛПС и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции [8]. Все это позволяет предполагать возможную значимость дополнительных факторов, влияющих на активность ЛПС в организме, в том числе генетически детерминированных особенностей реагирования организма на антигенные воздействия. Своего рода ключевым моментом во взаимодействии эндотоксина с эффекторными клетками является его связывание с Toll-like-рецептором 4 (TLR4) — первым открытым рецептором врожденного иммунитета [9]. Связывание ЛПС с CD14/TLR4-рецепторами моноцитов (макрофагов) приводит к выбросу растворимых CD<sub>14</sub>-рецепторов (sCD14) и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1β, интерлейкин-6) с запуском всего каскада воспалительных реакций. Именно они, эти реакции, и лежат в основе гиперактивации иммунной системы при хронической ВИЧ-инфекции [6, 10].

Известно, что полиморфизмы генов, кодирующих белки клеток иммунной системы, изменяют ответ организма на микробные лиганды. Наиболее изученными и функционально значимыми полиморфизмами TLR4 являются два

несинонимичных однонуклеотидных полиморфизма. При первом полиморфизме Asp299Gly (896A/G) происходит замена аспарагиновой кислоты на глицин. При втором — Thr399Ile (1196C/T) меняется треонин на изолейцин. Данные N.C. Arbour et al. (2000) обеспечили первое генетическое доказательство, что мутации в гене TLR4 ассоциированы с различиями в реакции на ЛПС у людей. Они показали, что общая косегрегированная миссенс-мутация (Asp299Gly, 896A/G, rs4986790; и Thr399Ile 1196C/T, rs4986791), затрагивающая экстраклеточный домен TLR4, ассоциирована со сниженным ответом на вдыхаемый ЛПС у людей [11]. В исследованиях с моделированием экспериментальной эндотоксинемии у людей было установлено, что Asp299Gly вызывал снижение активности воспалительных реакций на поздней стадии воспаления (от 6 до 24 ч после внутривенного введения ЛПС) [12]. В то же время опубликованы результаты исследований, опровергающих клиническую значимость этих полиморфизмов [13].

Целью нашего исследования явилась оценка роли эндотоксина грамотрицательных бактерий в процессе гиперактивации иммунной системы и прогрессирования заболевания и выявление возможного влияния полиморфизмов гена TLR4 на прогрессирование ВИЧ-инфекции.

**Материал и методы.** Все исследования проведены на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ (г. Казань) и на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет». Забор крови осуществлялся в амбулаторных условиях во время плановой диспансеризации пациентов.

Исследуемую группу составили 232 человека с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция». 48,3% из них были мужчины. Среднее содержание CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-лимфоцитов (M±SD) в исследуемой группе составило (286±215,1) кл/мкл. Из оппортунистических заболеваний регистрировались кандидоз (у 26,3% больных), туберкулез (у 15,5%), волосистая лейкоплакия языка (у 7,3% пациентов); 23,7% пациентов получали антиретровирусную терапию.

Контрольную группу составили 26 здоровых добровольцев в возрасте от 23 до 55 лет [M±SD=(30,6±11,3) года].

Для оценки влияния полиморфизмов гена TLR4 на прогрессирование заболевания нами было проведено ретроспективное когортное исследование. Исследуемую группу составили 100 человек, у которых уровень CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции и начала диспансерного наблюдения в СПИД-центре был выше 350 в 1 мкл. Ни у одного из этих пациентов на тот момент оппортунистические инфекции не регистрировались. Далее больные были поделены на 2 группы: в 1-ю группу (условно названную нами «медленные прогрессоры») вошли пациенты, у которых в течение 5 лет наблюдения уровень CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток стабильно держался выше 350 клеток в 1 мкл. Обязательным условием для включения в данную группу было отсутствие получения АРВТ в течение 5 лет наблюдения. Во вторую группу (названную нами «быстрые прогрессоры») вошли пациенты, у которых в течение 5 лет наблюдения отмечено снижение CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток ниже 350. Части этих пациентов по клинико-лабораторным показаниям впоследствии была назначена АРВТ. Краткая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Характеристика исследуемых групп

Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов	«Медленные прогрессоры», n=54	«Быстрые прогрессоры», n=46
Пол: мужчины женщины	36 (66,6%) 18 (33,3%)	24 (52%) 22 (48%)
Возраст, лет, M±SD	36±7,6	35±8
Среднее содержание CD <sub>4</sub> -лимфоцитов на момент начала наблюдения, кл/мкл, M±SD	654±144,2	611±265
Вирусная нагрузка на момент начала наблюдения, средний log копий/мл, M±SD	3,75±0,95	3,98±0,89

Контрольную группу для молекулярно-генетического анализа составили 100 здоровых добровольцев.

Определение ЛПС и маркеров воспаления. Концентрация ЛПС в сыворотке крови определялась с помощью ЛАЛ-теста (E-toxate, Sigma) в адаптированной к клиническим условиям модификации [14]. Для оценки концентрации ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  использовали тест-системы для иммуноферментного анализа производства «Вектор-бест», sCD<sub>14</sub> — производства «HyCult biotech». Концентрация С-реактивного белка (СРБ) определена латексным иммунотурбидиметрическим тестом (тест-система HORIBA ABX) с использованием биохимического анализатора «Pentra400».

Генотипирование. Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК испытуемых, выделенных сорбентным методом в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплексу «ДНК-сорб-В» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ). Биологическим материалом служил соскоб эпителиальных клеток ротовой полости. Генотипирование осуществляли методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (Frosst et al., 1995).

Для определения 896A>G полиморфизма гена TLR4 использовали двухпраймерную систему (прямой праймер: 5'-AGCATACTTAGACTACTACCTCCATG-3'; обратный праймер: 5'-GAGAGATTTGAGTTTCAATGTGGG-3'). Ампликоны длиной 190 пар нуклеотидов (п.н.) обрабатывались эндонуклеазой рестрикции Bsp19I, «Сиб-Энзим». А-аллелю соответствовал фрагмент длиной 190 п.н., G-аллелю — фрагменты 168 п.н. и 22 п.н.

Для определения 1196C>T полиморфизма гена TLR4 использовали двухпраймерную систему (прямой праймер: 5'-GGTTGCTGTTCTCAAAGTGATTTTGGGA GAA-3'; обратный праймер: 5'-GGAAATCCAGATGTTCTAGTTGTTCTAAGCC-3'). Ампликоны длиной 124 пар нуклеотидов (п.н.) обрабатывались эндонуклеазой рестрикции Hinf I, «СибЭнзим». С-аллелю соответствовал фрагмент длиной 124 п.н., Т-аллелю — фрагменты 95 п.н. и 29 п.н.

Анализ длин рестриционных фрагментов продуктов при исследовании обоих полиморфизмов проводили путем электрофоретического разделения в 6% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Portable Statistica 8 и Epiinfo. Для оценки связи между количественными признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, между количественными и качественными признаками — метод Кендал—Tau. Нормальность распределения количественного признака в вариационном ряду оценивалась с помощью

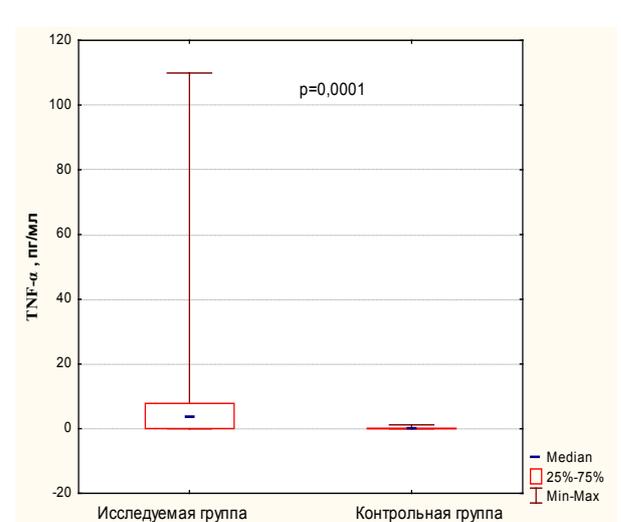
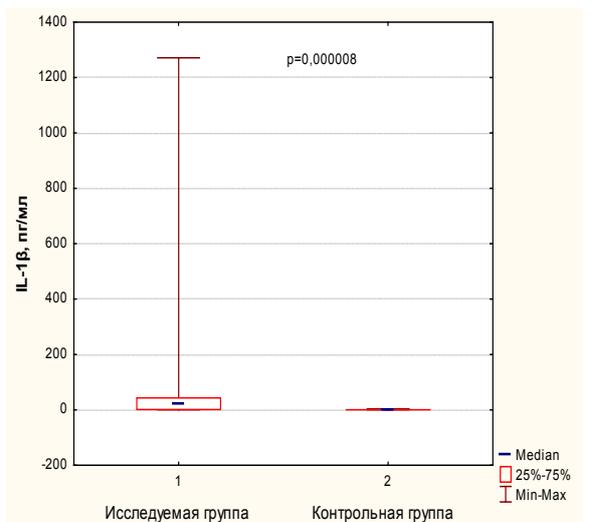
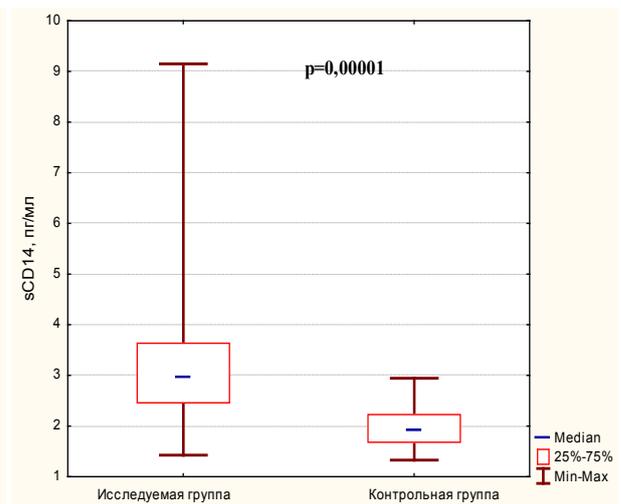
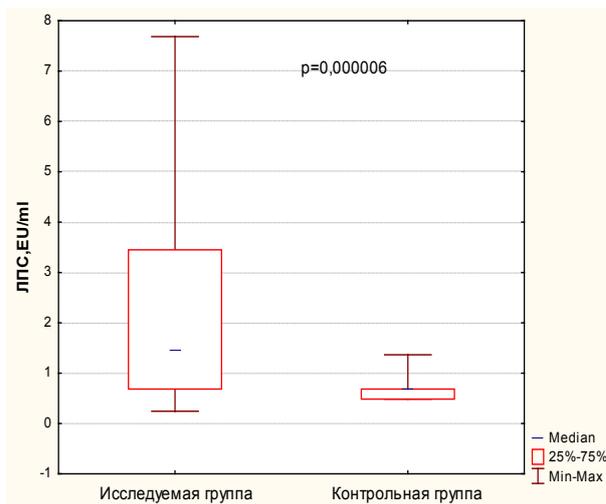
критерия Шапиро—Уилка. При сравнении двух непрерывных рядов данных использовали t-критерий Стьюдента. Значимость различий в частоте аллелей между сравниваемыми выборками определяли с использованием точного теста Фишера (для малых выборок). Для сравнения частот исходов высчитывались показатели «отношение шансов» (OR) и 95% доверительные интервалы. Для оценки возможной модификации эффекта и конфаундинга мы провели ранжирование группы по возрасту и полу с подсчетом взвешенного отношения шансов по Мантелю—Хензелю. Критический уровень статистической значимости  $p$  при проведении всех разделов исследования считали равным 0,05.

**Результаты их обсуждение.** У большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией (52,2 и 91% соответственно) как концентрация ЛПС, так и концентрация sCD<sub>14</sub> превышали наибольшие показатели, зарегистрированные нами в группе здоровых. При разделении больных на группы по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции (в соответствии с классификацией В.И. Покровского, 2001) и по стадиям иммуносупрессии (по классификации CDC) выявленная и статистически подтвержденная закономерность прослеживалась во всех группах пациентов. У значительной доли обследованных пациентов выявлены также сравнительно высокие показатели TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и СРБ (у 34,3, 63,2 и 25,6% больных соответственно). Средние значения всех вышеназванных показателей статистически значимо превышали показатели контрольной группы (рисунок).

Из общей группы были выделены больные с нарушениями стула в течение длительного времени (неустойчивый стул, жидкий стул до 4 раз в день, запоры). Выявлена достоверная взаимосвязь нарушений стула и концентрации ЛПС в сыворотке крови ( $r=0,12$ ,  $p=0,009$ ); при этом средняя концентрация ЛПС в группе больных с нарушениями стула статистически значимо превышала таковую в группе без таковых нарушений ( $M\pm SD=2,93\pm 2,42$  и  $2,07\pm 1,91$  соответственно;  $p=0,04$ ).

Не выявлено зависимости концентрации эндотоксина сыворотки от стадии заболевания, выраженности иммуносупрессии и наличия оппортунистических инфекций, что подтверждает, на наш взгляд, универсальность феномена гиперэндотоксинемии при ВИЧ-инфекции. Выявленная взаимосвязь между нарушениями стула и эндотоксинемией, может в какой-то мере служить доказательством «кишечного» происхождения ЛПС.

Установлена связь уровня sCD<sub>14</sub> (маркера взаимодействия ЛПС с эффекторными клетками) с клиническими и лабораторными маркерами иммуносупрессии. Выявлена обратная корреляция показателей CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток и концентрации sCD<sub>14</sub> у обследованных больных ( $r=-0,21$ ;  $p=0,046$ ). Для более точной оценки



Показатели ЛПС, sCD14, IL-1β и TNF-α в исследуемой и контрольной группах

проведено поперечное срезовое исследование со сравнением превалентностей случаев снижения уровня CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-лимфоцитов ≤200 клеток/мкл в двух группах: с уровнем sCD<sub>14</sub> >2,44 пг/мл (максимальный показатель контрольной группы) и с уровнем sCD<sub>14</sub> ≤2,44 пг/мл. Отношение превалентностей (PR) составило 2,709; 95%ДИ — 1,087—6,791. При этом в группе пациентов с показателями sCD<sub>14</sub> ≤2,44 уровень CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток был значимо выше, чем у пациентов с более высокими показателями sCD<sub>14</sub> (379,3±212,5 и 258±179,8 соответственно; p=0,016).

При разделении больных на группы в зависимости от наличия клинических признаков иммунодефицита (оппортунистических инфекций) также выявлена разница средних показателей sCD<sub>14</sub>: в группе пациентов с оппортунистическими заболеваниями уровень sCD<sub>14</sub> значимо превышал данный показатель пациентов без оппортунистических инфекций [(M±SD) 3,83±1,82 и 2,89±1,1 соответственно; p=0,0049].

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные связи эндотоксина с IL-1β (r=0,27; p=0,0007), sCD<sub>14</sub> с TNF-α (r=0,35; p=0,007), с количеством лейкоцитов крови (r=0,21; p=0,04), а также IL-1β с TNF-α (r=0,45; p=0,00012). Концентрация sCD<sub>14</sub> была также прямо пропорциональна уровню СРБ, СОЭ, температуре тела,

однако корреляционные связи не являлись статистически значимыми (r=0,16; p=0,15; r=0,19; p=0,08; r=0,08; p=0,49 соответственно).

В результате исследования полиморфизмов гена TLR4 получены следующие данные.

В контрольной группе генотипы по полиморфизму Asp299Gly (896A/G) распределились следующим образом: AA (87%), AG (13%) и GG (0%). Частота мутантного G-аллеля в контрольной выборке составила 6,5%. При анализе полиморфизма Thr399Ile (1196C/T) частота генотипа CC составила 87%, CT — 12%, TT — 1%. Частота мутантного T-аллеля в контрольной выборке составила 7%. Наблюдаемые распределения генотипов подчинялись равновесию Харди—Вайнберга [p=0,3641; χ<sup>2</sup>=2,021; df=2 — для полиморфизма Asp299Gly (896A/G) и p=0,4931; χ<sup>2</sup>=1,414; df=2 — для полиморфизма Thr399Ile (1196C/T)].

При анализе распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизмам Asp299Gly (896A/G) и Thr399Ile (1196C/T) гена TLR4 в общей выборке ВИЧ-инфицированных (n=100) были получены следующие результаты: наблюдаемое распределение генотипов AA (83%), AG (16%) и GG (1%) подчинялось равновесию Харди—Вайнберга (p=0,9314; χ<sup>2</sup>=0,1420; df=2). Частота G-аллеля в группе больных составила 9%, статистически значимо не отличаясь от частоты в

контрольной группе ( $p=0,455$ ). Наблюдаемое распределение генотипов СС (84%), СТ (15%) и ТТ (1%) также подчинялось равновесию Харди—Вайнберга ( $p=0,6047$ ;  $\chi^2=1,006$ ;  $df=2$ ). Частота Т-аллеля в общей группе больных составила 8,5%. Частоты Т-аллеля в группе ВИЧ-инфицированных и в контрольной группе статистически значимо не различались ( $p=0,47$ ).

Анализ частоты мутантных аллелей в подгруппах больных с разными темпами прогрессирования ВИЧ-инфекции выявил статистически значимые различия в частоте G-аллеля: в группе «медленных прогрессоров» она составила 13%, в группе «быстрых прогрессоров» — 4,3% (OR 0,3; 95% ДИ 0,0967-0,9628). При анализе частоты мутантного Т-аллеля значимые различия не выявлены. В группе «медленных прогрессоров» она составила 11,1%, в группе «быстрых прогрессоров» — 5,4% (OR — 0,46; 95%ДИ — 0,1556—1,358).

Проведен анализ возможной ассоциации факторов риска (наличие гетерозиготного и гомозиготного по мутантному аллелю генотипа) с исходом. В нашем случае это снижение уровня  $CD_4^+$ -лимфоцитов ниже 350 в течение 5 лет (что соответствует условию включения в группу «быстрых прогрессоров») (табл. 2). Из представленных данных видно, что в группе с мутантным генотипом GA и GG по полиморфизму Asp299Gly (896A/G) частота быстрого прогрессирования заболевания значительно ниже, чем в группе с основным генотипом (AA)(OR — 0,3; 95%ДИ — 0,09—0,9976).

Таблица 2

**Частота «дикого» и мутантного генотипов гена TLR4 по полиморфизму 896A/G в группах с разными вариантами прогрессирования ВИЧ-инфекции**

	«Быстрые прогрессоры»	«Медленные прогрессоры»	Показатель абсолютного риска, %
GA+GG, n=17	4	13	23,5
AA, n=83	42	41	50,6
Всего	46	54	

Аналогичный анализ по полиморфизму Thr399Ile (1196C/T) не выявил влияния мутации СТ и ТТ на темпы прогрессирования заболевания (OR — 0,4767; 95%ДИ — 0,1524—1,491).

Ранжирование больных по возрасту и полу показало, что возраст не являлся конфаундером или модификатором эффекта ни по одному из исследуемых полиморфизмов, тогда как пол оказался сильным модификатором эффекта при анализе данных по полиморфизму 896 A/G (299Asp>Gly): OR для подгруппы мужчин составил 0,592; 95%ДИ — 0,137—2,560; для женщин — 0,095; 95%ДИ — 0,10—0,888. Таким образом, заключение о протективном эффекте мутантного G-аллеля в полиморфизме 896 A/G (299Asp>Gly) может быть сделано нами только в отношении женщин.

В связи с потенциальными возможностями разработки методов контроля ВИЧ-инфекции феномен медленного прогрессирования ВИЧ-инфекции у отдельных пациентов находится в поле пристального внимания исследователей.

Факторы, влияющие на прогноз клинического течения инфекции, могут быть связаны с особенностями вируса и особенностями организма хозяина. Показана, к примеру, роль таких «вирусных» факторов, как субтип ВИЧ-1 [15], биотипы вируса, определяющие тропизм вируса к хемокиновым рецепторам [16]. Что же каса-

ется факторов, связанных с организмом «хозяина», медленное прогрессирование заболевания ассоциировано, к примеру, с делецией 32-й пары оснований гена CCR5-рецептора [17]. Общеизвестным и доказанным является тот факт, что высокая «вирусная нагрузка» является основным промотором снижения  $CD_4^+$ -клеток и прогрессирования ВИЧ-инфекции [18]. На данном постулате базируется обоснование эффективности антиретровирусной терапии — единственного известного на сегодня эффективного метода контроля течения ВИЧ-инфекции. Тем не менее имеется достаточно подтверждений тому, что контроль репликации вируса не всегда ассоциируется с отсутствием клинического прогресса болезни. К примеру, при достаточно длительном наблюдении «элитные контроллеры» также демонстрируют снижение  $CD_4^+$ -клеток с развитием оппортунистических инфекций [19]. Помимо этого показана возможность «непрогрессирования» болезни, несмотря на высокий уровень репликации вируса [20]. Феномен гиперактивации иммунной системы с последующим ее истощением рассматривается сегодня многими исследователями как один из ключевых в патогенезе иммунодефицита при ВИЧ-инфекции [10, 21]. Классической иллюстрацией, подтверждающей эту точку зрения, можно считать, в частности, многочисленные наблюдения о сравнительно благополучном течении инфекции вируса иммунодефицита у низших приматов — дымчатых мангобеев, у которых очень высокая «вирусная нагрузка» при отсутствии признаков повышенной активности иммунной системы не приводит к значимому прогрессированию иммунодефицита в течение многих лет наблюдения [22]. В то же время хроническая стимуляция иммунной системы в эксперименте на мышах способствует развитию оппортунистических заболеваний даже в отсутствие вирусной инфекции [23]. Установленная в нашем исследовании обратная корреляция уровня  $sCD_{14}$  с клиническими и лабораторными признаками иммуносупрессии позволяет рассматривать эндотоксин в качестве одного из факторов, способствующих гиперактивации и «истощению» иммунной системы при ВИЧ-инфекции.

Проведенное нами исследование выявило высокий уровень как сывороточного ЛПС, так и  $sCD_{14}$ , количество которого, как уже указывалось, отражает результат взаимодействия эндотоксина с клетками миелоидного ряда. Кишечник, вне всякого сомнения, самый емкий резервуар грамотрицательной бактериальной флоры в организме, что, наряду с доказанным ранее фактом ВИЧ-индуцированного повреждения кишечного барьера [6], позволяет говорить о том, что регистрируемая в данном случае эндотоксинемия «кишечного» происхождения. В проведенных нами ранее исследованиях установлена чрезвычайно высокая частота дисбиотических изменений в кишечнике у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что может также способствовать снижению колонизационной резистентности кишечника и микробной транслокации. Это подтверждается и выявленной нами связью частоты нарушения стула с гиперэндотоксинемией. Одновременно у пациентов, независимо от стадии их заболевания, регистрируются и высокие показатели уровня провоспалительных цитокинов, а также таких классических маркеров воспаления, как СРБ и СОЭ, подтверждающих выраженность системного воспалительного ответа, реализуемого, как известно, компонентами врожденного иммунитета. В отличие от данных, приводимых отдельными исследователями, мы не выявили статистически

значимых связей между концентрациями ЛПС и sCD<sub>14</sub>. Этот факт, по нашему мнению, может быть объяснен возможным связыванием ЛПС опсонинами, такими как антитела к ЛПС, липопротеиды высокой плотности и др., что может снижать биологическую активность эндотоксина. В то же время концентрация sCD<sub>14</sub> отражает «результативную» эндотоксинемию. Интересно, что для большинства оцениваемых нами показателей воспаления (TNF-α, СРБ, уровень лейкоцитов, СОЭ) зарегистрированы положительные корреляции именно с sCD<sub>14</sub>, а не с ЛПС.

Иначе говоря, результативность действия ЛПС на клетки миелоидного ряда, на наш взгляд, зависит не только от концентрации плазменного эндотоксина, но и от возможностей антиэндотоксиновых систем организма, которые могут кардинально различаться у отдельных больных, а также от генетически детерминированной восприимчивости TLR4 к эндотоксину. Полученные нами результаты исследования генетических полиморфизмов TLR4 четко демонстрируют протективный эффект мутантного генотипа 896A/G (299Asp>Gly) гена TLR4 в отношении прогрессирования заболевания в группе ВИЧ-инфицированных женщин. Это, в свою очередь, также подтверждает роль эндотоксинопосредованной активации иммунной системы в прогрессировании заболевания.

**Заключение.** ВИЧ-инфекция сопровождается гиперэндотоксинемией, ассоциированной с активацией воспалительных реакций в организме. Данный феномен является универсальным для ВИЧ-инфекции и, возможно, играет роль в прогрессировании заболевания, что подтверждается выявленной корреляцией между уровнем растворимого белка CD<sub>14</sub> (маркера активации моноцитов под действием эндотоксина) и лабораторными (снижение количества CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток), равно как и клиническими (наличие оппортунистических инфекций) признаками иммунодефицита. Мутантный генотип гена TLR4 по полиморфизму 896A/G (299Asp>Gly) ассоциирован с медленным прогрессированием заболевания у женщин. Полученные результаты позволяют рассматривать перспективы использования методов патогенетического лечения ВИЧ-инфекции, направленных на сдерживание избыточного поступления в кровотоки эндотоксина грамотрицательных бактерий и купирование системных воспалительных реакций. Исследование связи различных полиморфизмов гена TLR4 с активностью системных воспалительных реакций и прогрессированием ВИЧ-инфекции позволит прогнозировать прогрессирование заболевания у отдельных пациентов с максимальной индивидуализацией мероприятий по их диспансеризации и лечению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Pantaleo, G.* Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection / G. Pantaleo, S. Menzo, M. Vaccarezza [et al.] // *New. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, № 4. — P.209—216.
2. *Blankson, J.* Elite suppression of HIV-1 replication / J. Blankson, R. Siliciano // *Immunity.* — 2008. — Vol. 29, № 6. — P.845—847.
3. *Betts, M.R.* HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8<sup>+</sup> T cells / M.R. Betts, M.C. Nason, S.M. West [et al.] // *Blood.* — 2006. — Vol. 107, № 12. — P.4781—4789.
4. *Ascher, M.S.* AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis / M.S. Ascher, H.W. Sheppard // *Clin. Exp. Immunol.* — 1988. — Vol. 73, № 2. — P.165—167.
5. *Grossman, Z.* From HIV infection to AIDS: are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? / Z. Grossman, Z. Bentwich, R.B. Herverman // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1993. — Vol. 69, № 2. — P.123—135.
6. *Brenchley, J.M.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12, № 12. — P.1365—1371.
7. *Jiang, W.* Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection / W. Jiang, M.M. Lederman, P. Hunt [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 199, № 8. — P.1177—1185.
8. *Redd, A.D.* C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation / A.D. Redd, K.P. Eaton, X. Kong [et al.] // *J. AIDS.* — 2010. — Vol. 54, № 5. — P.556—559.
9. *Beignon, A.S.* Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions / A.S. Beignon, K. McKenna, M. Skoberne [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 11. — P.3265—3275.
10. *Marchetti, G.* Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4<sup>+</sup>T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy / G. Marchetti, G.M. Bellistri [et al.] // *AIDS.* — 2008. — Vol. 22, № 15. — P.2035—2038.
11. *Arbour, N.C.* TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N.C. Arbour, E. Lorenz, B.C. Schutte [et al.] // *Nature. Genet.* — 2000. — Vol. 25, № 2. — P.187—191.
12. *Marsik, C.* The Toll-Like Receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile Polymorphisms Influence the Late Inflammatory Response in Human Endotoxemia / C. Marsik, B. Jilma, C. Joukhadar // *Clinical Chemistry.* — 2005. — Vol. 51, № 11. — P.2178—2180.
13. *Ferwerda, B.* Functional Consequences of Toll-like Receptor 4 Polymorphisms / B. Ferwerda, M. McCall [et al.] // *Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14, № 5/6. — P.346—352.
14. *Яковлев, М.Ю.* Системная эндотоксинемию в физиологии и патологии человека: автореф. дис. ... докт. мед. наук / М.Ю. Яковлев; Российская академия мед. наук. — М., 1993. — 57 с.
15. *Vasan, A.* Different rates of disease progression of HIV type 1 infection in Tanzania based on infecting subtype / A. Vasan, B. Renjifo, E. Hertzmark [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42, № 6. — P.843—852.
16. *Fenyw, E.M.* Distinct replicative and cytopathic characteristics of human immunodeficiency virus isolates / E.M. Fenyw, L. Morfeldt-Menson, F. Chiodi [et al.] // *J. Virol.* — 1988. — Vol. 62, № 11. — P.4414—4419.
17. *Ioannidis, J.P.* Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data / J.P. Ioannidis, P.S. Rosenberg, J.J. Goedert [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 35, № 9. — P.782—795.
18. *Lyles, R.H.* Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study / R.H. Lyles, A. Mucoz, T.E. Yamashita [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 181, № 3. — P.872—880.
19. *Grabar, S.* Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV / S. Grabar, H. Selinger-Leneman, S. Abgrall [et al.] // *AIDS.* — 2009. — Vol. 23, № 9. — P.1163—1169.
20. *Okulicz, J.F.* Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study / J.F. Okulicz V.C. Marconi, M.L. Landrum [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 200, № 11. — P.1714—1723.
21. *Deeks, S.G.* Immune activation see point during early HIV infection predicts subsequent CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T-cell changes independent of viral load / S.G. Deeks, C.M. Kithen, L. Liu [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol. 104, № 4. — P.942—947.

22. *Silvestri, G.* Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterised by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia / G. Silvestri, D.L. Sodora, R.A. Koup [et al.] // *Immunity*. — 2003. — Vol. 18, № 3. — P.441—452.
23. *Tesselaar, K.* Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions / K. Tesselaar, R. Arens, G.M. van Schijndel [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4, № 1. — P.49—54.

## REFERENCES

1. *Pantaleo, G.* Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection / G. Pantaleo, S. Menzo, M. Vaccarezza [et al.] // *New. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, № 4. — P.209—216.
2. *Blankson, J.* Elite suppression of HIV-1 replication / J. Blankson, R. Siliciano // *Immunity*. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P.845—847.
3. *Betts, M.R.* HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells / M.R. Betts, M.C. Nason, S.M. West [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, № 12. — P.4781—4789.
4. *Ascher, M.S.* AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis / M.S. Ascher, H.W. Sheppard // *Clin. Exp. Immunol.* — 1988. — Vol. 73, № 2. — P.165—167.
5. *Grossman, Z.* From HIV infection to AIDS: are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? / Z. Grossman, Z. Bentwich, R.B. Herverman // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1993. — Vol. 69, № 2. — P.123—135.
6. *Brenchley, J.M.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12, № 12. — P.1365—1371.
7. *Jiang, W.* Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection / W. Jiang, M.M. Lederman, P. Hunt [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 199, № 8. — P.1177—1185.
8. *Redd, A.D.* C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation / A.D. Redd, K.P. Eaton, X. Kong [et al.] // *J. AIDS*. — 2010. — Vol. 54, № 5. — P.556—559.
9. *Beignon, A.S.* Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions / A.S. Beignon, K. McKenna, M. Skoberne [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 11. — P.3265—3275.
10. *Marchetti, G.* Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy / G. Marchetti, G.M. Bellistri [et al.] // *AIDS*. — 2008. — Vol. 22, № 15. — P.2035—2038.
11. *Arbour, N.C.* TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N.C. Arbour, E. Lorenz, B.C. Schutte [et al.] // *Nature. Genet.* — 2000. — Vol. 25, № 2. — P.187—191.
12. *Marsik, C.* The Toll-Like Receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile Polymorphisms Influence the Late Inflammatory Response in Human Endotoxemia / C. Marsik, B. Jilma, C. Joukhadar // *Clinical Chemistry*. — 2005. — Vol. 51, № 11. — P.2178—2180.
13. *Ferwerda, B.* Functional Consequences of Toll-like Receptor 4 Polymorphisms / B. Ferwerda, M. McCall [et al.] // *Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14, № 5/6. — P.346—352.
14. *Yakovlev, M.Yu.* Sistemnaya endotoksinemiya v fiziologii i patologii cheloveka: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk / M.Yu. Yakovlev; Rossiiskaya akademiya med. nauk. — M., 1993. — 57 s.
15. *Vasan, A.* Different rates of disease progression of HIV type 1 infection in Tanzania based on infecting subtype / A. Vasan, B. Renjifo, E. Hertzmark [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42, № 6. — P.843—852.
16. *Fenyw, E.M.* Distinct replicative and cytopathic characteristics of human immunodeficiency virus isolates / E.M. Fenyw, L. Morfeldt-Menson, F. Chiodi [et al.] // *J. Virol.* — 1988. — Vol. 62, № 11. — P.4414—4419.
17. *Ioannidis, J.P.* Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data / J.P. Ioannidis, P.S. Rosenberg, J.J. Goedert [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 35, № 9. — P.782—795.
18. *Lyles, R.H.* Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study / R.H. Lyles, A. Mucoz, T.E. Yamashita [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 181, № 3. — P.872—880.
19. *Grabar, S.* Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV / S. Grabar, H. Selinger-Leneman, S. Abgrall [et al.] // *AIDS*. — 2009. — Vol. 23, № 9. — P.1163—1169.
20. *Okulicz, J.F.* Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study / J.F. Okulicz, V.C. Marconi, M.L. Landrum [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 200, № 11. — P.1714—1723.
21. *Deeks, S.G.* Immune activation seen during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load / S.G. Deeks, C.M. Kithen, L. Liu [et al.] // *Blood*. — 2004. — Vol. 104, № 4. — P.942—947.
22. *Silvestri, G.* Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterised by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia / G. Silvestri, D.L. Sodora, R.A. Koup [et al.] // *Immunity*. — 2003. — Vol. 18, № 3. — P.441—452.
23. *Tesselaar, K.* Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions / K. Tesselaar, R. Arens, G.M. van Schijndel [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4, № 1. — P.49—54.

© Л.А. Балыкова, С.А. Ивянский, Н.В. Щекина, А.Н. Урзьева, И.А. Горбунова, 2013  
УДК 616.127-079.4

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И НЕВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА У ЮНОГО СПОРТСМЕНА (описание клинического случая)

**ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА БАЛЫКОВА**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии медицинского института ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия, тел. (8342) 35-30-02, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

**СТАНИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ ИВЯНСКИЙ**, канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры педиатрии медицинского института ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия, e-mail: stivdoctor@yandex.ru

**НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ЩЕКИНА**, врач отделения кардиологии Мордовской детской республиканской клинической больницы, Саранск, Россия, тел. 8-927-177-45-55

**АННА НИКОЛАЕВНА УРЗЬЕВА**, аспирант кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия, e-mail: anna1868601@mail.ru

**ИННА АНАТОЛЬЕВНА ГОРБУНОВА**, канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики Мордовской детской республиканской клинической больницы, Саранск, Россия, тел. 8-927-976-67-56

**Реферат.** В статье приведено описание клинического случая миокардита у юного спортсмена, требовавшего проведения дифференциального диагноза с крайней степенью специфических адаптационных изменений («спортивное сердце») и дезадаптационным ремоделированием («стрессорная кардиомиопатия»). Основными признаками, свидетельствовавшими в пользу миокардита, явились связанные с перенесенной вирусной инфекцией жалобы на усталость после нагрузки, нарушения реполяризации в сочетании с гипертрофией и дилатацией желудочков сердца с нарушением их функции, повышением уровня кардиоспецифических ферментов и титров антител к вирусу Эпштейна—Барр, миокарду и проводящей системе сердца, а также данные сцинтиграфии миокарда.

**Ключевые слова:** миокардит, дети-спортсмены, спортивное сердце.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY AND NONINFLAMMATORY MYOCARDITIS OF THE YOUNG ATHLETE (a clinical case)

**LARISA A. BALYKOVA, STANISLAV A. IVYANSKY, NATALIA V. SHEKINA, ANNA N. URZYAEVA, INNA A. GORBUNOVA**

**Abstract.** A case history of myocarditis in young athlete is presented. This case required the differential diagnosis with extreme specific adaptation changes (“athlete’s heart”) and dysadaptation remodeling (“stress-induced cardiomyopathy”). The main signs, indicating myocarditis were complains on fatigue after exercise connected with virus infection, repolarization disorders, myocardium hypertrophy, dilatation, systolic and diastolic dysfunction, high levels of cardiac enzymes and antibodies to Epstein—Barr virus and also myocardial scintigraphy results.

**Key words:** myocarditis, children athletes, athlete’s heart.

Возросшая популярность и повышение требований к детско-юношескому спорту обострили проблему его медицинского сопровождения [3]. И в самом пристальном внимании, несомненно, нуждается сердечнососудистая система (ССС) атлетов как наиболее значимая и уязвимая в процессе интенсивных нагрузок [2, 4]. До настоящего времени в детском и подростковом спорте не существует четких градаций изменений сердца, опосредованных физическим и стрессорным напряжением («спортивное сердце»), и некоторых структурных болезней миокарда — гипертрофической и дилатационной кардиомиопатий, миокардитов, аритмогенной дисплазии правого желудочка и др. [12, 13].

Эти состояния имеют сходные клинико-электрокардиографические проявления, но разный прогноз. При ремоделировании миокарда стрессорного

и физического перенапряжения он, как правило, благоприятный, тогда как органические заболевания сердца являются основной (до 56%) причиной фатальных событий в спорте [11], при этом доля миокардита в структуре смертности достигает 7% [7]. Ситуация усугубляется часто бессимптомным течением заболевания, и трагическая история Алексея Черепанова — наглядный тому пример. Это диктует необходимость тщательного контроля за состоянием ССС молодых атлетов, и при выявлении у них признаков, подозрительных на воспалительное поражение миокарда, — углубленного обследования для определения прогностической значимости этих нарушений и принятия решения об объеме физических нагрузок и лечебно-профилактических мероприятий [1,7]. Причем приниматься подобные решения должны лишь специалистами, имеющими

опыт работы со спортсменами, поскольку наличие у последних признаков ремоделирования сердца [2] может существенно затруднять постановку диагноза, что наглядно иллюстрирует наш клинический пример.

Мальчик А., 16 лет, вес 70 кг, рост 180 см. Член спортивного клуба «Мордовия», кандидат в юношескую сборную России по футболу. Стаж занятий спортом — 9 лет. Жалоб активно не предъявляет, но отмечает усталость после тренировок. Тренер констатирует некоторое снижение спортивных результатов.

Из анамнеза: изменения на ЭКГ в виде синусовой брадиаритмии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 52 ударов в мин выявлены в 2004 г. в возрасте 10 лет при профосмотре на базе врачебно-физкультурного диспансера. При углубленном обследовании на базе Мордовской детской республиканской клинической больницы диагностирована умеренная дилатация полостей обоих желудочков, малые аномалии развития сердца (пролапсы митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией I—II ст., аномальные трабекулы левого желудочка), а также сопутствующая патология: «хронический гайморит. Синдром Жильбера. Хронический холецистит. Дискинезия желчевыводящих путей. Лямблиоз». Жалоб не предъявлял, толерантность к физической нагрузке оставалась высокой. Изменения миокарда расценены как «спортивное сердце».

В дальнейшем в течение 4 лет размеры сердца оставались стабильными (таблица). Тренировался без ограничений (в последние 3 года — с интенсивностью 8—10 ч в неделю). Отмечал частые острые респираторные инфекции (по 6—8 эпизодов в год, в последние 2 года как минимум по 1—2 эпизода протекали с фебрильной лихорадкой, слабостью). Лечение по

поводу ОРВИ получал минимальное, чаще симптоматическое. Постоянно проживал в школе-интернате. При очередном обследовании на ЭКГ выявлена синусовая брадиаритмия с ЧСС до 46 в мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, что послужило поводом для углубленного обследования в условиях стационара.

#### Результаты обследования.

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ: ЧСС средняя днем — 61 в мин (38—116) ЧСС средняя ночью — 41 в мин (34—64). Циркадный индекс — 148%. На фоне синусового ритма выявлены эпизоды миграции водителя ритма — (39/сут), паузы ритма за счет синусовой брадиаритмии (2533/сут; в среднем 128/ч), одиночная наджелудочковая экстрасистолия (115/сут), пробежка наджелудочковой тахикардии (до 10 комплексов) — 1, паузы ритма более 2 с (максимально 2495 мс) — 15/сут. Эпизоды альтернации зубца Т (рис. 1), замедление интервала QTс до 520 мс (при норме до 460—470 мс).

Эхокардиография: дилатация и умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатация правого желудочка (ПЖ) (см. таблицу). Увеличение массы миокарда ЛЖ до 248 г и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ — до 130 г/м<sup>2</sup>. Пролапс митрального, аортального, трикуспидального клапанов с регургитацией I—II ст. Легкое снижение сократительной способности миокарда: фракция выброса ЛЖ и ПЖ на нижней границе нормы. Умеренное нарушение диастолической функции ЛЖ (соотношение скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения E/A — 2,3).

Проба с физической нагрузкой на велоэргометре — отрицательная. Нарушений ритма и проводимости, признаков ишемии миокарда не выявлено. Однако зафиксировано снижение (относительно результатов

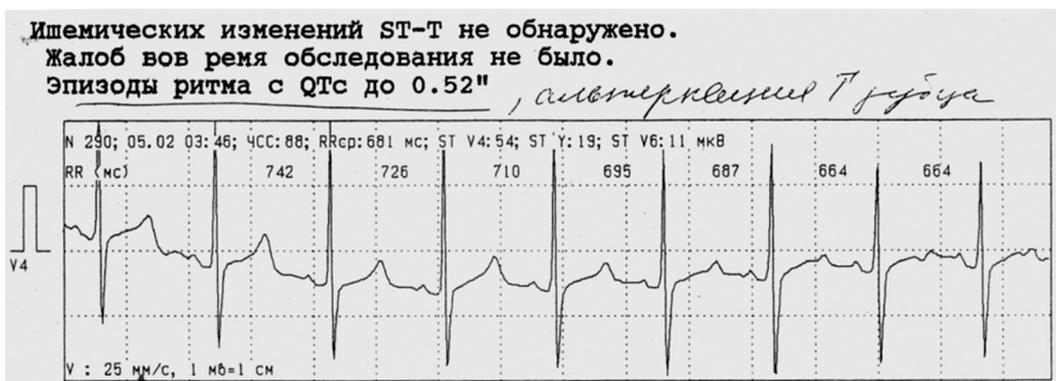


Рис. 1. Фрагмент холтеровского мониторирования пациента А. Альтернатива зубца Т

#### Показатели эхокардиографии больного А. в динамике

Дата	Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	Конечный систолический размер ЛЖ, мм	Фракция выброса ЛЖ, %	Толщина межжелудочковой перегородки, мм	Толщина задней стенки ЛЖ, мм	Правый желудочек, мм	Левое предсердие, мм
02.04	48/46	32	69	5	6	18/16	27
02.07	56/50	38	63	6	7	20	33/31
01.09	62/52	41	54	9	9	26/18	34/31
07.09	56/54	38	62	7	6	20/18	32

Примечание: через дробь (/) представлены нормативные значения показателей для спортсменов аналогичного пола, возраста и спортивной специализации [12, 13].

предыдущего тестирования) максимального потребления кислорода до 3,91 л/мин (против 4,84) и максимальной мощности нагрузки до 2,0 Вт/кг (против 2,4). При параллельной регистрации ЭКГ выявлено удлинение скорректированного интервала QT на пике пробы и в раннем восстановительном периоде выше 440 мс.

В общем анализе крови — без патологии. В биохимических анализах — повышение  $\gamma$ -глобулинов до 25%, серомукоида — до 0,4 Ед (при норме до 0,2), повышение СРБ до 10 (при норме до 6), креатинкиназы (КФК) — до 293 У/л (при норме до 190), тропонина I — 0,52 нг/мл (при норме до 0,1). Электролиты, глюкоза, холестерин, креатинин, мочевина — в пределах нормы, билирубин — 35 ммоль/л за счет непрямого. При иммунологическом обследовании выявлены антитела к антигенам рабочего миокарда и проводящей системы сердца в титре 1:320. Обнаружены антитела (IgM) к вирусу Эбштейна—Барр в титре 1:240.

С подозрением на вирусный миокардит подросток был направлен в Федеральный центр синкопальных состояний и сердечных аритмий ФМБА России. Консультирован профессором Л.М. Макаровым. Показана перфузионная томосцинтиграфия миокарда с Tc99m-тетрофосмином. Результаты. Выявлена зона снижения перфузии миокарда ЛЖ на верхушке и гипокинезия межжелудочковой перегородки, патологическая асинхрония базальных отделов, глубокое снижение параметров позднего наполнения, выраженная асинхрония боковой стенки ПЖ. Заключение: картина может соответствовать перенесенному или текущему миокардиту (рис. 2).

Подростку выставлен диагноз «подострый вирусный миокардит» и запрещены занятия спортом. Назначены нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак натрия с переходом на нимесулид до 1,5 мес), с противовирусной целью (внутривенный человеческий иммуноглобулин 0,5 г/кг, виферон в течение 3 мес), антиоксиданты (олиогогал Se) и энергообеспечивающие средства (элькар).

При проведении контрольного обследования (через 3 мес от начала терапии) — положительная динамика в виде исчезновения нарушений реполяризации (нормализация длительности интервала QTc и морфоло-

гии зубца T при ХМ и ВЭМ-пробе), уменьшение выраженности брадиаритмии (восстановление ЧСС ночью до 44 в мин, исчезновение пауз более 2 с), гипертрофии (снижение ИММ ЛЖ до 106 г/м<sup>2</sup>) и дилатации миокарда (уменьшение конечного диастолического размера ЛЖ до 58 мм), восстановления систолической (увеличение фракции выброса ЛЖ и ПЖ до 63—67%) и диастолической функции сердца, нормализации уровня КФК, тропонина I и иммунологических показателей.

По рекомендациям проф. Л.М. Макарова терапия продолжена еще на 3 мес. При повторном контрольном обследовании все показатели в пределах нормы. Пациенту разрешены тренировки с постепенным увеличением объема нагрузок.

Данное наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики воспалительного поражения миокарда и изменений невоспалительного характера, индуцированных интенсивной и длительной физической нагрузкой. Сердечное ремоделирование развивается преимущественно у молодых (до 25 лет) атлетов мужского пола, занятых в видах спорта, тренирующих качество выносливости, не ранее, чем через 2—3 года от начала интенсивных тренировок [2, 4]. Инструментальные проявления «спортивного сердца» (нарушения процессов реполяризации, аритмии и блокады проведения, дилатация и гипертрофия миокарда) сходны с таковыми для миокардитов и кардиомиопатий и требуют их исключения [6, 7, 12]. А также исключения врожденного или приобретенного синдрома удлиненного интервала QT [5].

Выявленные у пациента изменения: расстройства реполяризации, аритмии и паузы ритма при ХМ, эхокардиографические сдвиги (нарушение систолической и диастолической функции обоих желудочков сердца, их гипертрофия и дилатация), биохимические (повышенные уровни КФК и тропонина) и иммунологические (повышение титра антимиеокардиальных антител) нарушения, безусловно, не являются специфичными для миокардита и могут встречаться при спортивном ремоделировании, но достаточно быстро подвергаются обратному развитию при отводе от нагрузок [6].

В пользу миокардита у нашего пациента свидетельствовало наличие минимальных жалоб (которые могут широко варьировать от небольшого снижения

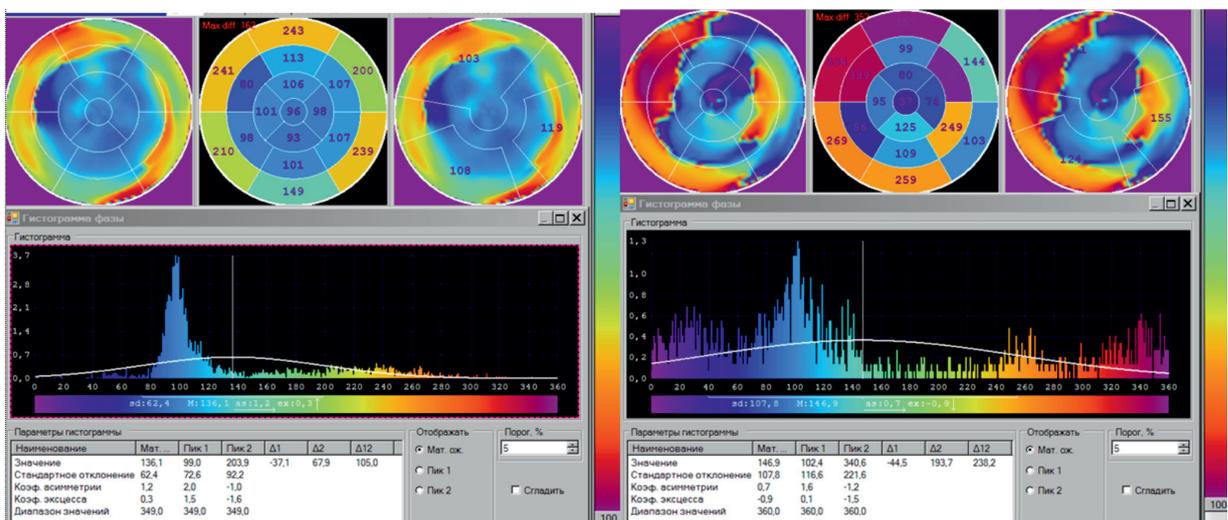


Рис. 2. Перфузионная томосцинтиграфия миокарда с Tc99m-тетрофосмином: слева — фаза левого желудочка, справа — правого желудочка (описание в тексте)

толерантности к физической нагрузке до признаков застойной сердечной недостаточности, аритмий и синкопальных состояний) [9], обнаружение антител к вирусу Эбштейна—Барр (который наряду с вирусами Коксаки В, простого герпеса, парво- и аденовирусами, является одним из наиболее частых возбудителей миокардита [4, 7]), повышение уровней кардиоспецифических ферментов и антимиеокардиальных антител в сочетании с достаточно стойкими морфологическими и электрофизиологическими сдвигами.

Золотым стандартом диагностики миокардита долгое время считалась эндомиокардиальная биопсия, но в последнее время предпочтение отдается неинвазивным методам визуализации — сцинтиграфии с галлием-67, индием-111 и технецием 99mTc и ядерно-магнитно-резонансной (ЯМР) томографии, в том числе с гадолинием [8, 10]. Последняя методика является наиболее информативной, однако практически недоступной, что дало нам возможность опираться на результаты томосцинтиграфии.

Таким образом, основные принципы диагностики миокардита у юных спортсменов в целом аналогичны таковым для лиц, ведущих обычный образ жизни, а скудность клинической симптоматики и отсутствие высокоспецифичных диагностических критериев делает болезнь недостаточно выявляемой в обеих категориях пациентов. Однако применительно к спортсменам в постановке диагноза следует, очевидно, проявлять чуть больше решимости, так как продолжение занятий спортом при наличии воспалительного поражения сердца в 1,5 раза повышает риск внезапной смерти [7]. Поэтому при прочих равных условиях (особенно подтвержденных современными методами визуализации) у профессионального спортсмена, по нашему мнению, стратегически верно склониться в пользу диагноза миокардита, чем отвергнуть его.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов, С.А. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу / С.А. Бойцов, И.П. Колос, П.И. Лидов, А.В. Смоленский [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2011. — Т. 7, № 6 (прил.). — С.1—60.
2. Гаврилова, Е.А. Спортивное сердце: стрессорная кардиопатия / Е.А. Гаврилова. — М.: Советский спорт. — 2007. — 286 с.
3. Поляев, Б.А. Избранные лекции по спортивной медицине: учеб. издание / Б.А. Поляев. — М.: РАСМИРБИ, 2008. — Т. 2 — 224 с.
4. Alasti, M. Heart and Athlete / M. Alasti, B. Omidvar, M.H. Jadbabaei // J. Tehran Heart Cent. — 2010. — Vol. 5, № 1. — P.1—8.
5. Basavarajaiah, S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes / S. Basavarajaiah, M. Wilson, G. Whyte [et al.] // European Heart Journal. — 2007. — Vol. 28. — P.2944—2949.
6. Basavarajaiah, S. Physiological left ventricular hypertrophy or hypertrophic cardiomyopathy in an elite adolescent athlete: role of detraining in resolving the clinical dilemma / S. Basavarajaiah, M. Wilson, S. Junagde [et al.] // Br. J. Sports Med. — 2006. — Vol. 40. — P.727—729.
7. Basso, C. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity / C. Basso, E. Carturan, D. Corrado, G. Thiene // Cardiol. Clin. — 2007. — Vol. 25. — P.423—429.
8. Baughman, K.L. Diagnosis of myocarditis: Death of the Dallas criteria / K.L. Baughman // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P.593—595.

9. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P.2073—2082.
10. Friedrich, M.G. For the International Consensus Group on Cardiovascular MR in Myocarditis Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53, № 17. — P.1475—1487.
11. Maron, B.J. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980—2006 / B.J. Maron, J.J. Doerer, T.S. Haas [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P.1085—1092.
12. Sharma, S. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in junior elite athletes: Relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy / S. Sharma, B.J. Maron, S. Firoozi, [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. — Vol. 40, № 8. — P.1431—1436.
13. Uberoi, A. Interpretation of the Electrocardiogram of Young / A. Uberoi, R. Stein, M.V. Perez [et al.] // Athletes Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 746—757.

## REFERENCES

1. Boicov, S.A. Nacional'nye rekomendacii po dopusku sportmenov s otkloneniyami so storony serdechno-sosudistoi sistemy k trenirovochno-sorevnovatel'nomu processu / S.A. Boicov, I.P. Kolos, P.I. Lidov, A.V. Smolenskii [I dr.] // Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. — 2011. — T. 7, № 6 (pril.). — S.1—60.
2. Gavrilova, E.A. Sportivnoe serdce: stressornaya kardiopatiya / E.A. Gavrilova. — M.: Sovetskii sport. — 2007. — 286 s.
3. Polyayev, B.A. Izbrannye lekci po sportivnoi medicine: ucheb. izdanie / B.A. Polyayev. — M.: RASMIРBI, 2008. — T. 2 — 224 s.
4. Alasti, M. Heart and Athlete / M. Alasti, B. Omidvar, M.H. Jadbabaei // J. Tehran Heart Cent. — 2010. — Vol. 5, № 1. — P.1—8.
5. Basavarajaiah, S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes / S. Basavarajaiah, M. Wilson, G. Whyte [et al.] // European Heart Journal. — 2007. — Vol. 28. — P.2944—2949.
6. Basavarajaiah, S. Physiological left ventricular hypertrophy or hypertrophic cardiomyopathy in an elite adolescent athlete: role of detraining in resolving the clinical dilemma / S. Basavarajaiah, M. Wilson, S. Junagde [et al.] // Br. J. Sports Med. — 2006. — Vol. 40. — P.727—729.
7. Basso, C. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity / C. Basso, E. Carturan, D. Corrado, G. Thiene // Cardiol. Clin. — 2007. — Vol. 25. — P.423—429.
8. Baughman, K.L. Diagnosis of myocarditis: Death of the Dallas criteria / K.L. Baughman // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P.593—595.
9. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P.2073—2082.
10. Friedrich, M.G. For the International Consensus Group on Cardiovascular MR in Myocarditis Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53, № 17. — P.1475—1487.
11. Maron, B.J. Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980—2006 / B.J. Maron, J.J. Doerer, T.S. Haas [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P.1085—1092.
12. Sharma, S. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in junior elite athletes: Relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy / S. Sharma, B.J. Maron, S. Firoozi, [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. — Vol. 40, № 8. — P.1431—1436.
13. Uberoi, A. Interpretation of the Electrocardiogram of Young / A. Uberoi, R. Stein, M.V. Perez [et al.] // Athletes Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 746—757.

## СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТОКСИЧЕСКОГО ШОКА У БОЛЬНОГО СКАРЛАТИНОЙ

**ХАЛИТ САУБАНОВИЧ ХАЕРТЫНОВ**, канд. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия,  
тел. 8-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

**ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ АНОХИН**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия,  
e-mail: anokhin56@mail.ru

**ЛИЛИЯ МАСГУТОВНА АБИЛЬМАГЖАНОВА**, зав. изоляционно-диагностическим отделением  
Детской республиканской клинической больницы, Казань, Россия, тел. 8-987-296-38-83,  
e-mail: L.Ziyatdinova@tatar.ru

**МИЛЯУША ИЛЬДУСОВНА ИСМАГИЛОВА**, врач-педиатр изоляционно-диагностического отделения  
Детской республиканской клинической больницы, Казань, Россия

**Реферат.** В статье описан клинический случай развития синдрома токсического шока у девочки 7 лет на фоне скарлатины. Рассмотрены возможные причины развития синдрома токсического шока и его клинические проявления.

**Ключевые слова:** стрептококковая инфекция, скарлатина, синдром токсического шока.

## THE CASE OF TOXIC SHOCK SYNDROM IN A PATIENT WITH SCARLET FEVER

**KHALIT S. KHAERTYNOV, VLADIMIR A. ANOKHIN, LILIA M. ABILMAZHGANOVA, MILAUSHA I. ISMAGILOVA**

**Abstract.** This article describes a clinical case of toxic shock syndrome in 7 years old girl with scarlet fever. Possible causes of toxic shock syndrome and its clinical manifestations assessed.

**Key words:** streptococcal diseases, scarlet fever, toxic shock syndrome.

Причиной одной из самых распространенных бактериальных инфекций человека традиционно считается  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А. Стрептококковая инфекция формирует большое число клинических форм: от поверхностных, типа тонзиллофарингита и рожи, до глубоких (некротический фасциит, менингит, пневмония, перитонит), токсин-опосредованных (скарлатина, синдром токсического шока) и иммунопатологических вариантов (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит и др.) [2, 3]. Особое место в их числе занимает скарлатина. Это единственная форма инфекции, ответственная за массовую, вспышечную заболеваемость среди детей. По данным А.Р. Katz и D.M. Morens, до 80% случаев современной скарлатины приходится на возраст от 4 до 8 лет [9]. Болезнь развивается у пациентов, не имеющих как антибактериального, так и антитоксического иммунитета [1]. Несмотря на преобладание нетяжелых и неосложненных форм скарлатины в настоящее время, риск развития осложнений и летальных исходов по-прежнему сохраняется. Одним из самых опасных осложнений болезни считается синдром стрептококкового токсического шока (ССТШ), летальность при котором достигает 80% [7]. Именно он характеризует, согласно существующим отечественным классификациям, «токсическую» или «токсико-септическую» формы скарлатины.

В основе ССТШ лежит реакция организма на попадание в кровотоки бактериальных токсинов стрептококка типа энтеротоксинов В и С, но в первую очередь так называемого токсина стрептококкового токсического шока (TSST-1). Являясь мощными суперантигенами, они способствуют массивному выбросу в ткани провоспалительных цитокинов, формирующих

системный воспалительный ответ [6]. Бурная реакция со стороны практически всех органов и систем на токсины стрептококка получила сленговое определение (?) «цитокиновый шторм». Он и рассматривается многими исследователями в качестве основной причины возникновения септического шока [4, 12, 15]. Определенная роль в патогенезе стрептококкового токсического шока (СТШ) принадлежит другим патогенным факторам микроба, в частности, М-белку, эритрогенным токсинам, суперантигену Sa [5].

Считается, что такого рода реакция на токсины возбудителя ассоциирована с использованием пациентами нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Имеются указания на прием большими НПВС еще на догоспитальном этапе, на что обратил внимание D.Stevens, впервые предположивший существование связи этих двух явлений [14]. Известно, что кроме влияния на экспрессию циклооксигеназы, НПВС обладают также рядом дополнительных фармакологических эффектов, в частности, подавляют хемотаксис, фагоцитоз, высвобождение кислородных радикалов, играющих существенную роль в немедленных реакциях врожденного иммунитета. На экспериментальных моделях и здоровых добровольцах показано, что назначение НПВС (в частности, ибупрофена) в присутствии бактериального эндотоксина способствует повышению сывороточной концентрации интерлейкина-6 и особенно фактора некроза опухолей (ФНО) [10, 13]. Как было отмечено выше, именно этим провоспалительным цитокином отводится основная роль в развитии септического шока.

Клиническая картина СТШ обычно характеризуется проявлениями выраженной интоксикации, лихорадки, энцефалопатии (нарушение сознания разной степени выраженности, возможны проявления агрессивности),

прогрессирующей гипотензии, почечной недостаточности (олигоанурия, повышения уровня в крови креатинина и мочевины, гемоглобинурия), синдрома ДВС, острого респираторного дистресс-синдрома (РДС). Считается, что лабораторные признаки поражения почек при стрептококковом септическом шоке появляются рано и часто предшествуют артериальной гипотензии [2, 5]. СТШ, вызванный БГСА, превосходит септический шок любой другой этиологии по тяжести клинической картины, скорости нарастания гипотензии и органных поражений, уровню летальности [5]. В отличие от сходного в ряде проявлений стафилококкового токсического шока ССТШ практически всегда протекает с явлениями бактериемии.

Ниже приводим собственные наблюдения синдрома токсического шока у больного скарлатиной.

Больная О., 7 лет, поступила в ДРКБ МЗ РТ по линии «санитарной авиации» в крайне тяжелом состоянии из инфекционной больницы г. Набережные Челны. Тяжесть состояния была обусловлена общетоксическими проявлениями и полиорганной недостаточностью. При переводе ребенок находился на ИВЛ.

Анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне кольпита, первых срочных родов на 40-й нед гестации. Масса тела при рождении 3280 г, длина 52 см. Психосоциальное развитие ребенка в последующие годы соответствовало возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ, ветряная оспа, трахеобронхит. Наследственность не отягощена.

Анамнез заболевания. Заболела остро 14.09.12: повысилась температура тела до 38°C, на коже лица, рук и ног, туловища появилась мелкоточечная сыпь на гиперемизированном фоне, которая на следующий день стала ярче. Отмечалась многократная рвота желудочным содержимым, интенсивные боли в горле при глотании, подъем температуры тела до 39°C. Принимала панadol, на фоне которого отмечалось кратковременное снижение температуры. В тот же день была осмотрена в инфекционной больнице г. Набережные Челны. Кроме лихорадки и сыпи практически по всему телу обнаружены изменения в зеве в виде яркой гиперемии миндалин, которые были увеличены до II степени, в лакунах имели место гнойные наложения. Из эпидемиологического анамнеза: за 3—4 дня до заболевания была в контакте со школьницей, у которой была диагностирована «лакунарная ангина». На основании клинико-эпидемиологических данных был выставлен диагноз «скарлатина» и рекомендовано амбулаторное лечение — амоксициллин, супрастин, полоскание ротоглотки раствором фурацилина. Однако улучшения в состоянии больной не отмечалось. На 4-й день болезни появилась обильная милиарная сыпь, сохранялись жалобы на боли в горле, язык описан как «малиновый», периодически отмечался подъем температуры тела до 39°C, слабость, аппетит отсутствовал, нарушений мочеиспускания не было.

На 5-й день болезни состояние больной резко ухудшилось — лихорадка до 40°C, появилась рвота «кофейной гущей», была вызвана бригада «скорой помощи», доставившая больную в инфекционную больницу г. Набережные Челны, где та находилась в течение последующих 3 дней. При госпитализации состояние больной расценено как тяжелое, за счет проявлений интоксикации, обильной сыпи и геморрагического синдрома. Больная вялая, заторможена, но в созна-

нии, менингеальные знаки отрицательные. На коже туловища и конечностей обильная, преимущественно милиарная сыпь, а также элементы геморрагических петехиальных высыпаний в основном на сгибательных поверхностях рук. Дыхание проводилось по всем полям легких, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот округлой формы, не вздут, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень увеличена и выступает из-под края реберной дуги на 4 см. Селезенка увеличена на 1 см. Отмечалось снижение диуреза.

В общем анализе крови — выраженный лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови — гипопропротеинемия (уровень общего белка — 51 г/л), повышение уровня СРБ до 25 мг/л, активности трансаминаз до 200 ЕД, уровней мочевины (16 ммоль/л) и креатинина (380 мкмоль/л), нарушение показателей гемостаза в виде тромбоцитопении ( $40 \times 10^9/\text{л}$ ), увеличения времени свертывания крови (до 10 мин по Сухареву) и снижения протромбинового индекса (до 35%).

На 6-й день болезни состояние больной ухудшилось, отмечалось нарастание признаков почечной недостаточности (анурия), проявлений синдрома ДВС (по желудочному зонду отделяемое типа «кофейной гущи», нарастание геморрагической сыпи, кровоточивость из мест инъекций), циркуляторных нарушений (мраморность кожных покровов, акроцианоз, пульс слабого наполнения и напряжения, артериальная гипотензия, АД 80/40 мм рт.ст.). Имела место картина динамично развивающегося РДС (тахипноэ до 24 в мин, одышка смешанного характера, снижение сатурации гемоглобина кислородом до 85%), в связи с чем больная была переведена на ИВЛ.

Лечение включало проведение инфузий глюкозо-солевых растворов, антибактериальную терапию (цефтриаксон), дексаметазон, дофамин, гемостатическую терапию (переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы крови, введение дицинона). Из-за тяжести состояния на 7-й день болезни ребенок для дальнейшего лечения был переведен в ДРКБ г. Казани с диагнозом «скарлатина, токсическая форма. Полиорганная недостаточность. Синдром-ДВС. Септический шок. Острая почечная недостаточность».

С 20.09.12 по 06.10.12 больная находилась в реанимационном отделении ДРКБ. Тяжесть состояния при госпитализации была обусловлена картиной острой почечной недостаточности (олигурический период), синдромом ДВС, интоксикацией. Было проведено обследование, выявившее в ОАК ускоренное СОЭ до 35 мм/ч, признаки анемии средней степени тяжести (уровень гемоглобина 86 г/л), в биохимическом анализе крови — повышение уровня СРБ, ASL-O (713,0 ЕД/мл), прокальцитонина (33,4 нг/мл), мочевины и креатинина. В общем анализе мочи — протеинурия, лейкоцитурия и эритроцитурия. На ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 136 в мин, положение электрической оси сердца нормальное. УЗИ сердца: пролапс митрального клапана 1-й степени с легкой регургитацией. Недостаточность митрального клапана 1-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Ложная хорда левого желудочка. В посевах из зева выделены грибы рода *Candida*. Посев мокроты из трахеи роста микрофлоры не дал. УЗИ почек: почки увеличены, удвоение органа слева. Пиелозктазия с обеих сторон, утолщение паренхимы. УЗИ

плевральных полостей: свободная жидкость, которая на фоне лечения перестала визуализироваться. УЗИ брюшной полости: выявлена свободная жидкость в брюшной полости. Рентгенография органов грудной клетки: неравномерная пневматизация легочных полей; бронхосудистый рисунок усилен, обогащен, деформирован в медиальных отделах. Корни легкого не расширены. В левой плевральной полости выпот. Слева синус завуализирован. Тень верхнего средостения смещена влево. Эндоскопическое исследование трахеобронхиального дерева выявило двусторонний гнойно-геморрагический трахеобронхит. Проведена санация трахеобронхиального дерева.

Проведено следующее лечение: оксигенотерапия, антибактериальная терапия (меронем, сульперазон), инфузионная терапия, гемостатическая терапия, альбумин, кортикостероиды (преднизолон), лазикс, дофамин, трамал, креон, биопрепараты. На 23-й день болезни после стабилизации состояния ребенок переведен в изоляционно-диагностическое отделение (ИДО) ДРКБ.

Состояние ребенка при переводе в ИДО сохранялось тяжелым, за счет проявлений почечной недостаточности (полиурический период). Самочувствие не нарушено. Температура тела в пределах нормальных величин. Кожные покровы с мелкопластинчатым шелушением. На слизистых ротовой полости творожистые наложения (орофарингеальный кандидоз). Подкожно-жировой слой развит слабо, распределен равномерно. Тургор мягких тканей, эластичность кожи удовлетворительные. Отеков нет. Изменений со стороны костно-мышечной системы нет. Лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, выслушиваются проводные хрипы. Перкуторный звук над легкими легочной. Признаков дыхательной недостаточности нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, доступен пальпации во всех отделах. Печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Стул у ребенка оформленный. Диурез восстановился.

На фоне проводимого лечения состояние больной улучшилось: самочувствие стало удовлетворительным. В анализах крови воспалительная реакция купировалась, явления гиперкератоза на коже разрешились, уровень СРБ, мочевины, креатинина, показатели гемостаза нормализовались, мочевого синдром исчез, исчезли явления анасарки, оставалась сниженной концентрационная способность почек.

Выписана с улучшением 20.10.12 на 37-й день болезни от начала заболевания.

Окончательный диагноз: «скарлатина, токсико-септическая форма. Полиорганная недостаточность. ИТШ. РДС. ОПН, олигоанурическая стадия. Геморрагический синдром. Анемия средней степени тяжести».

Таким образом, мы имели дело со случаем скарлатины, протекавшей в токсико-септической форме, проявившейся синдромом стрептококкового токсического шока. До настоящего времени такого рода клинические формы регистрировались очень редко (скарлатина сегодня протекает, как правило, легко). СТШ более характерен для глубоких вариантов стрептококкового заболевания типа некротического фасциита или миозита. При скарлатине отсутствует значимый массив некротизированной ткани, содержащий большое количество возбудителя и его токсина, что исключает эту составляющую патогенеза шока. Более того, по

понятным причинам в наблюдаемом нами случае исключен вариант так называемого «тампонного шока», хорошо известного с 80-х гг. XX века и связанного с инфицированием средств женской гигиены. Типичная клиника болезни у семилетнего ребенка с триадой характерных диагностических симптомов: ангина, сыпь и интоксикация не оставили у нас сомнений в диагнозе. Дополнительным моментом, подтверждающим стрептококковую природу болезни, стал высокий уровень антистрептолизина О.

Клиника токсической инфекции с очевидностью указывает на ведущее значение в развитии именно такой формы болезни низкого (или отсутствующего вовсе) антитоксического иммунитета. При описании клиники и принципов лечения тяжелой скарлатины вспоминаются ставшие уже сегодня историей методы лечения больных гетерологичной антитоксической сывороткой. В «допенициллиновую» эру сыворотка была единственным эффективным терапевтическим воздействием и надеждой на благоприятный исход (больничная летальность при скарлатине еще в начале XX в. доходила до 30—40%!). Прекрасно, что наблюдаемый случай закончился для больной выздоровлением. В этом заслуга врачей отделения реанимации и интенсивной терапии, использовавших арсенал современных противошоковых препаратов. Более того, мы не склонны настаивать на «возврате» к существовавшей ранее серотерапии, но тем не менее нормальный человеческий иммуноглобулин был бы эффективным дополнением лечения шоковых состояний при генерализованных бактериальных инфекциях. Об этом говорит и здравый смысл, и опыт работы наших выдающихся предшественников.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева, Н.В. Скарлатина у взрослых / Н.В. Астафьева, А.А. Еровиченко, В.В. Оськина, М.А. Бурчик // Лечащий врач. — 2002. — № 3.
2. Белов, Б.С. Современные аспекты А-стрептококковых инфекций / Б.С. Белов // Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3, № 4.
3. Брико, Н.И. Распространенность и клинко-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококком группы А в России / Н.И. Брико, В.И. Покровский, Д.А. Клейменов // Терапевтический архив. — 2009. — № 11. — С.5—9.
4. Козлов, В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность / В.К. Козлов. — СПб., 2010. — 148 с.
5. Малый, В.П. Стрептококковые инфекции в практике клинициста / В.П. Малый // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2012. — № 4. — С.25—33.
6. Cleary, P.P., Kaplan E.L., Handley J.P. [et al.] // Lancet. — 1992. — Vol. 339 — P.518—521.
7. Demers, B., Simor A.E., Vellend H. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 16 (6). — P.792—800.
8. Hervald, H., Collin M., Muller-Esterl W., Bjorck L. // J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 184. — P.665—673.
9. Katz, A.R. Severe streptococcal infections in historical perspective / A.R. Katz, D.M. Morens // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 14(1) — P.298—307.
10. Martich, G.D., Danner R.L., Ceska M., Suffredini A.F. // J. Exp. Med. — 1991. — 173. — P.1021—1024.
11. Norrby-Teglund, A., Kotb M. // J. Med. Microbiol. — 2000. — Vol. 49 (10). — P.849—852.
12. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss I.E. Karl // The New Eng. J. of Med. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
13. Spinaz, G.A., Bloesch D., Keller U. [et al.] // J. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 163. — P.89—95.

14. *Stevens, D.L.* // Clin. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 21 (4). — P.977—980.
  15. *Wang, H.* The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // Am. J. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 26 (6). — P.711—715.
- REFERENCES**
1. *Astaf'eva, N.V.* Skarlatina u vzroslyh / N.V. Astaf'eva, A.A. Erovichenko, V.V. Os'kina, M.A. Burchik // Lechaschii vrach. — 2002. — № 3.
  2. *Belov, B.S.* Sovremennye aspekty A-streptokokkovykh infekcii / B.S. Belov // Consilium medicum. Infekcii i antimikrobnaya terapiya. — 2001. — T. 3, № 4.
  3. *Briko, N.I.* Rasprostranennost' i kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika zabolevanii, vyzyvayemykh streptokokkom grupy A v Rossii / N.I. Briko, V.I. Pokrovskii, D.A. Kleimenov // Terapevticheskii arhiv. — 2009. — № 11. — S.5—9.
  4. *Kozlov, V.K.* Citokinoterapiya: patogeneticheskaya napravlennost' pri infekcionnykh zabolevaniyakh i klinicheskaya effektivnost' / V.K. Kozlov. — SPb., 2010. — 148 s.
  5. *Malyi, V.P.* Streptokokkovye infekcii v praktike klinitsista / V.P. Malyi // Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya. — 2012. — № 4. — S.25—33.
  6. *Cleary, P.P., Kaplan E.L., Handley J.P.* [et al.] // Lancet. — 1992. — Vol. 339 — P.518—521.
  7. *Demers, B., Simor A.E., Vellend H.* [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 1993. — Vol. 16 (6). — P.792—800.
  8. *Hervald, H., Collin M., Muller-Esterl W., Bjorck L.* // J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 184. — P.665—673.
  9. *Katz, A.R.* Severe streptococcal infections in historical perspective / A.R. Katz, D.M. Morens // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 14(1) — P.298—307.
  10. *Martich, G.D., Danner R.L., Ceska M., Suffredini A.F.* // J. Exp. Med. — 1991. — 173. — P.1021—1024.
  11. *Norby-Teglund, A., Kotb M.* // J. Med. Microbiol. — 2000. — Vol. 49 (10). — P.849—852.
  12. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss I.E. Karl // The New Eng. J. of Med. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
  13. *Spinas, G.A., Bloesch D., Keller U.* [et al.] // J. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 163. — P.89—95.
  14. *Stevens, D.L.* // Clin. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 21 (4). — P.977—980.
  15. *Wang, H.* The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // Am. J. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 26 (6). — P.711—715.

## **ТРУДНОСТИ И ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ**

**ТАТЬЯНА ВСЕВОЛОДОВНА МАТВЕЕВА**, докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23

**ЭДУАРД ЗАКИРЗЯНОВИЧ ЯКУПОВ**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 272-03-40, e-mail: ed\_yakupov@mail.ru

**ИРИНА ФАРИТОВНА ХАФИЗОВА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23, e-mail: sclerdissem@mail.ru

**АЛЬБИНА РАИСОВНА ХАКИМОВА**, врач-невролог Научно-исследовательского центра по рассеянному склерозу ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23, e-mail: dralbina@mail.ru

**РЕГИНА ФАНУДАРОВНА МУЛЛАЯНОВА**, врач-невролог Научно-исследовательского центра по рассеянному склерозу ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. (843) 237-93-23, e-mail: murefa@mail.ru

**ЛЕЙСАН АЛЬМЕРОВНА ХАЛИТОВА**, врач-невролог неврологического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» Минздрава РТ, Казань, Россия

**Реферат.** Источником диагностических ошибок при герпесвирусной инфекции, протекающей с поражением нервной системы, является ее редкость. Имеет значение также недостаточная информированность врачей о клинических формах и вариантах течения герпесвирусной нейроинфекции, методах диагностики, отсроченность или отсутствие нейровизуализационных изменений. В статье проводится анализ трудностей и ошибок, с которыми приходилось сталкиваться при подходе к диагнозу герпесвирусной инфекции.

**Ключевые слова:** герпесвирусная нейроинфекция.

## **DIFFICULTIES AND MISTAKES OF DIAGNOSING IN HERPETIC NEUROINFECTION**

**TATYANA V. MATVEEVA, EDUARD Z. YAKUPOV, IRINA F. KHAFIZOVA, ALBINA R. KHAKIMOVA, REGINA F. MULLAYANOVA, LEYSAN A. KHALITOVA**

**Abstract.** Cause of diagnostic mistakes in herpes virus infection with affection of the nervous system, is its rarity, lack of awareness of physicians about the clinical forms and variants of the herpes virus neuroinfections, methods of diagnosis, delayed or absence of neuroimaging changes. The article analyzes the difficulties and mistakes encountered during the approach to the diagnosis of herpes virus infections.

**Key words:** herpesvirus neuroinfection.

Наиболее частыми возбудителями герпесвирусной нейроинфекции служат вирусы простого герпеса I двух типов (ВПГ-1, ВПГ-2), варицелла-зостер вирус (В-3), Эпштейна—Барр вирус (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6), вирус хронической усталости (ВГЧ-7), вирус саркомы Капоши (ВГЧ-8). Возбудители герпесвирусных инфекций имеют свойства пожизненно персистировать в организме человека. В условиях вызванной ими глубокой иммуносупрессии они могут быть причинами локальных и генерализованных процессов, включающих различные варианты поражений нервной системы и внутренних органов (Коломиец А.Г. и др., 1990; Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В., 1999; Протас И.И., 2000; Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л., 2005). Как показал наш опыт, источником диагностических ошибок при герпесвирусной инфекции, протекающей с поражением

нервной системы, является ее достаточно большая редкость. Имеет значение также недостаточная информированность врачей о клинических формах и вариантах течения герпесвирусной нейроинфекции, методах диагностики, отсроченность или отсутствие нейровизуализационных изменений. К сожалению, к одной из причин несвоевременной постановки диагноза следует отнести недостаточное внимание врачей к сбору анамнеза, недооценка составляющих его сведений, поступление больного в коматозном состоянии, невнимательный осмотр или неверная трактовка обнаруженной симптоматики.

Ниже мы остановимся на анализе трудностей и ошибок, с которыми нам приходилось сталкиваться при подходе к диагнозу герпесвирусной инфекции. Среди ошибочных диагнозов наиболее характерными были диагнозы: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и рассеянный склероз, лейкоэнцефалит.

У ряда больных с кожными проявлениями опоясывающего лишая, не учитывалась вероятность вовлечения в процесс нервной системы.

Острый герпетический энцефалит с типичной четко очерченной клинической картиной заболевания, как правило, не требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями нервной системы (Протас И.И., 2000). Однако диагноз ОНМК был выставлен при поступлении двум нашим пациентам. В обоих случаях причиной ошибок было отсутствие анамнеза и указание родственников на остроту развития процесса. Не обнаруживались также инфекционные проявления, которые могли бы насторожить врача, изменения на МРТ. У первого и второго больного ведущей была симптоматика, свидетельствующая о поражении структур задней черепной ямки, что, наряду с приведенными данными, позволяло предполагать ОНМК в вертебробазиллярной системе. Первый больной погиб через несколько часов после поступления, и диагноз острого герпетического энцефалита был выставлен посмертно. У второй больной лишь на вторые сутки пребывания в стационаре удалось выяснить, что пациентка чувствовала себя нездоровой в течение недели и в этот период у нее регистрировались неправоности поведения, периодические подъемы температуры до субфебрильных цифр. В последующем развилась типичная клиника ОГЭ. Какие были допущены ошибки в данном случае, можно ли было у больной предположить нейроинфекцию? Основная ошибка — это то, что при поступлении не были опрошены родственники, не были в достаточной степени оценены психические отклонения. Сознание больной было сохранным, она выполняла элементарные необходимые для самообслуживания действия, но контакт с ней был практически невозможен. Она при отсутствии общемозговой симптоматики не могла изложить жалоб, ответить на вопросы, не ориентировалась в окружающей обстановке и времени. Вместе с тем неврологическая симптоматика была представлена неуверительной атаксией при выполнении координационных проб. Перечисленное соответствовало энцефалитическому синдрому, который был недооценен.

У пациентки с подтвержденным лабораторными исследованиями диагнозом «острый герпетический менингоэнцефалит» острое развитие левосторонней пирамидной симптоматики привело к диагностике ОНМК. Не был учтен анамнез — больной «разболелся» в течение недели, изменилось его поведение, имело место повышение температуры, периодически до фебрильных цифр. При поступлении менингеальный синдром был полным — была выражена ригидность затылочных мышц; лицо и верхние отделы грудной клетки были гиперемированы, температура — 38°C. Присутствовал энцефалитический синдром, который выражался в отсутствии речевого контакта: больной произносил отдельные бессмысленные слова; имело место психомоторное возбуждение. Острому нарушению мозгового кровообращения не соответствовала не только характеристика менингеального синдрома, но и характеристика остро развившегося неврологического дефицита, который был представлен лишь легким центральным парезом без двигательных нарушений и не соответствовал общему тяжелому состоянию больного.

ОНМК выставляется больным офтальмическим герпесом с отсроченной контралатеральной гемиплегией, возбудителем которого является ВВЗ. Патоморфоло-

гической находкой у данного рода больных является сочетание инфаркта в мозге и некрозирующего грануломатозного ангиита мозговых и менингеальных артерий. Предположить заболевание позволяет наличие у пациента рецидивирующего офтальмического герпеса, острое развитие фациобрехиального синдрома (наиболее часто поражаются ветви средней мозговой артерии) спустя неделю и более после очередного обострения офтальмогерпеса, цитоз в СМЖ и увеличенное содержание белка. В нашей практике наблюдались двое больных в возрасте 22 и 65 лет. Первый страдал часто обостряющимся офтальмическим герпесом, второй — ганглионитом гассерова узла. И первому и второму пациентам выставлялся диагноз ОНМК и драматический эффект имела терапия виролексом (зовираксом).

Значительную трудность для диагностики представляет собой так называемый «нерезко выраженный герпетический энцефалит с очаговой микросимптоматикой и благоприятным течением». Больные с данной формой герпетического энцефалита или просматриваются, или им выставляется диагноз «рассеянный склероз». Основанием для постановки данного диагноза служит рассеянная органическая симптоматика, имитирующая многоочаговое поражение нервной системы. Предположить у пациента нейроинфекцию позволяет нередкий дебют заболевания с невралгии лицевого нерва, выраженная цереброастения (больные предпочитают находится в постели); наличие менингеального синдрома. На МРТ обнаруживаются мелкие, чаще единичные очажки округлой формы в разных отделах головного мозга.

Вовлечение в процесс структур спинного мозга мы наблюдали у пациентки с опоясывающим лишаем, обширными высыпаниями, охватившими переднезаднюю поверхность грудной клетки от Th4 до Th12 слева. Больной выставлялся диагноз «опоясывающий лишай с обширными высыпаниями». Однако при неврологическом осмотре у нее выявлялся сегментарный участок выпадения чувствительности в паравертебральной области 5×10 см на уровне Th6 до Th10 справа, повышение коленных и ахилловых рефлексов, что послужило поводом для предположения герпетического миелита, на МРТ спинного мозга обнаружено два очага в среднегрудном отделе спинного мозга.

Хроническая герпетическая инфекция (ХГИ) при жизни диагностируются чрезвычайно редко (Завалишин И.А. и др., 2011). Больным ХГИ наиболее часто выставляются диагнозы болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие, болезнь Крейтцфельда—Якоба, лейкоэнцефалит и подобное. Клинические варианты ХГИ отличаются многообразием (Протас И.И., 2000). Ведущим в клинике хронического герпетического энцефалита (ХГЭ) считается прогрессирующая деменция, проявляющаяся в амнестическом и психотическом вариантах слабоумия. Продуктивных психопатологических расстройств не наблюдается. К перечисленному присоединяются отклонения со стороны высших мозговых функций, признаки локального неврологического дефицита. Летальный исход наступает спустя 2—3 года от начала заболевания. Одним из ведущих симптомов ХГЭ является длительная (до нескольких месяцев) упорная лихорадка с подъемами температуры до субфебрильных и реже фебрильных (38—38,5°) цифр на начальных этапах болезни. Она, как правило, предшествует неврологическим проявлениям. Последнее, а

также обнаруживаемый у ряда больных менингеальный синдром могут служить доказательствами инфекционного процесса. Данные МРТ, ликворологического исследования не показательны. Редко МРТ-картина больных ХГИ напоминает лейкоэнцефалит. Решающим в диагностике может быть исследование биоптатов мозга. При хроническом ГМЭ (Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л., 2005) описаны периваскулярные мононуклеарные инфильтраты в коре и белом веществе головного мозга, склероз мягкой мозговой оболочки с лимфоидно-гистиоцитарно-плазмоклеточной инфильтрацией, отложения солей кальция в стенках сосудов, склероз Вирхова—Робеновских пространств. В коре регистрируются сморщенные и гиперхромные нейроны, очаги выпадения нейронов, глиофиброз, микроглиальные узелки, нейрофагия, пролиферация эндотелия. При обострении ХГЭ появляются разных размеров некротические участки, в ядрах нейронов и глиальных клетках — тельца Каудри.

Мы наблюдали одного больного ХГЭ, диагноз которому при жизни не был поставлен. Он был выставлен только после гистологической находки — обнаружения телец Каудри. Ошибка в данном случае крылась в редкости данной патологии, необычной для невролога клинической картины заболевания — преобладания прогрессирующих психических нарушений (больной был пожилым, и его состояние расценивалось как состояние пациента с сенильной деменцией).

У другой нашей больной ХГИ и с клинической картиной энцефаломиелорадикулополиневропатии энцефалитический синдром был представлен выраженными когнитивно-мнестическими нарушениями; миелитический — смешанным парапарезом (центральный и периферическим); радикулярный — корешковыми болями в грудном и поясничном отделах, синдром поражения периферических нервов — двусторонней невропатией зрительных нервов, аксональным и демиелинизирующим поражением периферических нервов нижних конечностей. Больная наблюдалась и обследовалась в разных лечебных учреждениях города. Выставлялись диагнозы ОРЭМ, оптикомиелит, рассеянный склероз. Диагноз ХГИ был вероятен в связи с тем, что больная страдала на протяжении многих лет хроническим генитальным герпесом с частыми обострениями. Дебют заболевания у нее пришелся на очередное обострение, в период обострения было длительное повышение температуры, заболевание имело прогрессивное течение с обострениями, которые также ассоциировались с обострениями генитального герпеса, имело место вовлечение в процесс внутренних органов (печени), что характерно для ХГИ, неоднократно фиксировались повышенные значения IgG. Мы не утверждаем правильность поставленного нами диагноза ХГИ (высокое содержание IgG не показатель текущей инфекции), однако этим примером мы бы хотели подчеркнуть и трудность постановки диагноза ХГИ, и необходимость учета очень многих данных при его постановке.

В данной статье мы не останавливались на инструментальной и лабораторной диагностике герпесвирусных инфекций, но обратили внимание на трудности их диагностики и на причинах наиболее частых ошибок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский, И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.А. Каспарков, В.Н. Гребенюк. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.

2. Дифференциальная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / под ред. Г.А. Акимова, М.М. Одинака.
3. Исаков, В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: руководство для врачей / В.А. Исаков, В.В. Борисова, Д.В. Исаков. — СПб.: Лань, 1999. — 192 с.
4. Коломиец, А.Г. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека / А.Г. Коломиец, Ю.К. Малевич, Н.Д. Коломиец [и др.]. — М.: Наука и техника, 1986. — 262 с.
5. Коломиец, А.Г. Диагностика и принципы терапии герпетических поражений центральной нервной системы: метод. рекомендации / А.Г. Коломиец, И.И. Протас, М.К. Недьведь [и др.]. — Минск, 1990. — 37 с.
6. Лобзин, Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб., 2001. — 128 с.
7. Львов Н.Д. Разработка лечебных противовирусных препаратов и диагностических тест-систем: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Д. Львов. — М., 1992. — 72 с.
8. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
9. Протас, И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия): руководство для врачей / И.И. Протас. — Минск, 2000. — 176 с.
10. Протас, И.И. Варианты герпетических энцефаломиелитов / И.И. Протас, А.Г. Коломиец, С.А. Гузов [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1988. — № 2 — С.33—37.
11. Протас, И.И. Клинический полиморфизм герпетических поражений ЦНС / И.И. Протас, А.Г. Коломиец, Е.Н. Пономарева [и др.] // Клиническая медицина. — 1989. — № 2 — С.33—37.
12. Уманский, К.Г. Острые некротические энцефалиты у взрослых / К.Г. Уманский, Ю.П. Рудометов, Е.П. Деконенко [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1983. — № 5 — С.696—702.
13. Хронические нейроинфекции / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 560 с.
14. Цинзерлинг, В.А. Поражение нервной системы при герпесе / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина // Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей многопрофильных стационаров. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — С.237—271.
15. Booss, J. Viral encephalitis (pathology, diagnosis and management) / J. Booss, M. Ezini. — London, 1986. — 365 p.
16. Koskiniemi, V.L. Herpes encephalitis is a disease of middle and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis / V.L. Koskiniemi, H. Piiparinen, L. Mannonen [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1996. — Vol. 60. — P.174—178.
17. Lachhuber, C. Necrotizing herpes simplex encephalitis as the cause of progressive dementia syndrome / C. Lachhuber, F. Zebehuber, K. Jellinger [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol. 120. — P.1272—1282.

## REFERENCES

1. Barinskii, I.F. Herpes: etiologiya, diagnostika, lechenie / I.F. Barinskii, A.K. Shubladze, A.A. Kasparkov, V.N. Grebenok. — M.: Medicina, 1986. — 272 s.
2. Differentsial'naya diagnostika nervnykh boleznei: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. G.A. Akimova, M.M. Odinaaka.
3. Isakov, V.A. Herpes: patogenezi i laboratornaya diagnostika: rukovodstvo dlya vrachei / V.A. Isakov, V.V. Borisova, D.V. Isakov. — SPb.: Lan', 1999. — 192 s.
4. Kolomic, A.G. Virus prostogo herpesa i ego rol' v patologii cheloveka / A.G. Kolomic, YU.K. Malevich, N.D. Kolomic [i dr.]. — M.: Nauka i tehnika, 1986. — 262 s.
5. Kolomic, A.G. Diagnostika i principy terapii herpeticheskikh porazhenii central'noi nervnoi sistemy: metod. rekomendacii / A.G. Kolomic, I.I. Protas, M.K. Ned'ved' [i dr.]. — Minsk, 1990. — 37 s.

6. Lobzin, Yu.V. Meningity i encefality / Yu.V. Lobzin, V.V. Pilipenko, Yu.N. Gromyko. — SPb., 2001. — 128 s.
7. L'vov N.D. Razrabotka lechebnyh protivogerpetcheskikh preparatov i diagnosticheskikh test-sistem: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / N.D. L'vov. — M., 1992. — 72 s.
8. Meil, D. Immunologiya / D. Meil, Dzh. Brostoff, D.B. Rot, A. Roitt. — M.: Logosfera, 2007. — 568 s.
9. Protas, I.I. Gerpetcheskii encefalit (klinika, patogenez, terapiya): rukovodstvo dlya vrachei / I.I. Protas. — Minsk, 2000. — 176 s.
10. Protas, I.I. Varianty gerpetcheskikh encefalomyelitov / I.I. Protas, A.G. Kolomec, S.A. Guzov [i dr.] // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. — 1988. — № 2 — S.33—37.
11. Protas, I.I. Klinicheskii polimorfizm gerpetcheskikh porazhenii CNS / I.I. Protas, A.G. Kolomec, E.N. Ponomareva [i dr.] // Klinicheskaya medicina. — 1989. — № 2 — S.33—37.
12. Umanskii, K.G. Ostrye nekroticheskie encefality u vzroslykh / K.G. Umanskii, YU.P. Rudometov, E.P. Dekonenko [i dr.] // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. — 1983. — № 5 — S.696—702.
13. Hronicheskie neuroinfekcii / pod red. I.A. Zavalishina, N.N. Spirina, A.N. Boiko. — M.: GEOTAR-Media, 2011. — 560 s.
14. Cinzerling, V.A. Porazhenie nervnoi sistemy pri gerpese / V.A. Cinzerling, M.L. Chuhlovina // Infekcionnye porazheniya nervnoi sistemy: voprosy etiologii, patogenez i diagnostiki: rukovodstvo dlya vrachei mnogoprofil'nykh stacionarov. — SPb.: ELBI-SPb, 2005. — S.237—271.
15. Booss, I. Viral encephalitis (pathology, diagnosis and management) / I. Booss, M. Ezini. — London, 1986. — 365 p.
16. Koskiniemi, V.L. Herpes encephalitis is a disease of middle and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis / V.L. Koskiniemi, H. Piiparinen, L. Mannonen [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 1996. — Vol. 60. — P.174—178.
17. Lachhuber, C. Necrotizing herpes simplex encephalitis as the cause of progressive dementia syndrome / C. Lachhuber, F. Zebehuber, K. Jellinger [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol. 120. — P.1272—1282.

## ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ЦЕЛИАКИИ

**АЭЛИТА АСХАТОВНА КАМАЛОВА**, докт. мед. наук, доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ГДО ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: aelitakamalova@gmail.com

**МАРГАРИТА ОЛЕГОВНА ПИРОГОВА**, ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ГДО ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: margarita.pirogova@gmail.com.

**Реферат.** В обзоре приводятся исторические аспекты диагностики целиакии, начиная с первого описания заболевания английским врачом S. Gee до открытия серологических и генетических маркеров. Отражена трансформация подходов к классификации и диагностике целиакии с течением времени и появлением новых данных. Сделан акцент на современных рекомендациях Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике целиакии (2012 г.).

**Ключевые слова:** диагностика целиакии, дети, рекомендации ESPGHAN, глютенная энтеропатия.

## EVOLUTION OF CELIAC DISEASE DIAGNOSIS AND THERAPY APPROACHES

**AELITA A. KAMALOVA, MARGARITA O. PIROGOVA**

**Abstract.** The article reviews the history of the celiac disease diagnostic approaches from the first description made by S. Gee till development serological and genetic tests. Transformation of classification and diagnosis is described according to current data. Current guidelines of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition for the diagnosis of coeliac disease (2012) are discussed.

**Key words:** diagnosis of celiac disease, children, ESPGHAN guidelines.

**В**ведение  
Целиакия (глютенная энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги—Гертера—Гейбнера, кишечный инфантилизм и др.) — иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном у генетически предрасположенных лиц. Целиакия характеризуется обратимой атрофической энтеропатией и развитием ряда так называемых глютензависимых клинических симптомов. Под понятием «глютен» обычно понимают все токсичные для больных целиакией белки злаковых: глютен (пшеница), секалин (рожь), хордеин (ячмень) и авенин (овес).

Заболевание впервые описано в 1888 г. английским врачом S. Gee. Он выделил синдром, который встречался преимущественно у детей от 1 до 5 лет и проявлялся наличием зловонного объемного неоформленного стула серого цвета и синдромом мальабсорбции [1]. В 1908 г. С. Herter описал аналогичное состояние и назвал его кишечным инфантилизмом. В 1950 г. голландский педиатр W. Dicke связал развитие целиакии у детей с токсическим влиянием пшеницы на слизистую тонкой кишки [2, 3].

Целиакия распространена во всем мире. По данным Всемирной ассоциации гастроэнтерологов, частота глютенной энтеропатии в различных популяциях колеблется от 1:100 до 1:300 [4]. В России предполагаемая частота целиакии составляет 1:1000, но до настоящего времени масштабные эпидемиологические исследования не проводились. Заболевание выявляется намного реже, чем встречается. Так, в Европе отношение диагностированных случаев к недиагностированным составляет от 1:5 до 1:13 [4].

Недиагностированная целиакия может привести к серьезным последствиям, таким как: злокачественные заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности лимфома тонкой кишки, необъяснимое бесплодие, остеопороз, нарушение роста, аутоиммунные заболевания, которые возникают в десять раз чаще у взрослых пациентов с целиакией, чем в общей популяции [4, 5]. По некоторым данным, у пациентов с невыявленной целиакией риск смерти до 4 раз выше по сравнению с общей популяцией [6].

### Классификация целиакии

Существует несколько вариантов классификации целиакии. Большинство авторов сходится во мнении о необходимости выделения типичной, атипичной и скрытой (бессимптомной) формы [4, 7, 8].

Типичная форма характеризуется наличием явных гастроинтестинальных симптомов (диарея, полифекалия, стеаторея, изменение аппетита, рвота, увеличение окружности живота, метеоризм, боли в животе) и различными проявлениями синдрома мальабсорбции (гипопротеинемия, дефицит веса, анемия, гипокальциемия и др.). Манифестация целиакии возможна после инфекционного заболевания (острой кишечной или респираторной инфекции), которое является провоцирующим фактором, а также без связи с каким-либо заболеванием [7].

Атипичная (она же малосимптомная, внекишечная) форма характеризуется слабовыраженными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта или их отсутствием. На первое место в клинике выходят проявления нарушения всасывания одного или нескольких нутриентов: длительно текущая анемия,

остеопороз, нарушение строения эмали зубов, низкий рост и др. [7, 8].

При скрытой («молчащей») целиакии определяются серологические маркеры заболевания, и имеют место характерные гистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки. Клинические признаки болезни при этом отсутствуют. Эта форма нередко выявляется при обследовании родственников больных целиакией [7, 8, 9, 10]. При изучении состава пристеночной микрофлоры у пациентов с типичной и атипичной формами были обнаружены различия, что позволило предположить, что кишечная микрофлора оказывает влияние на развитие той или иной формы целиакии [11].

Согласно рабочему протоколу диагностики и лечения целиакии у детей, принятому на XVII Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2010) [7], выделяются также периоды заболевания:

1. Латентный период — период от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания.

2. Период клинической манифестации, который может продолжаться много лет и характеризуется наличием клинических симптомов целиакии разной степени выраженности.

3. Период начальной ремиссии (клиническая ремиссия), который начинается после введения строгой безглютеновой диеты, продолжается 3—6 мес и характеризуется уменьшением выраженности основных клинических симптомов заболевания при сохранении повышенных уровней серологических маркеров и атрофических изменений слизистой тонкой кишки.

4. Период неполной ремиссии (клинико-серологическая ремиссия), который продолжается после 3—6 мес строгой безглютеновой диеты и характеризуется купированием основных симптомов заболевания, нормализацией серологических маркеров при сохранении отдельных морфофункциональных нарушений в слизистой оболочке тонкой кишки.

5. Период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия) характеризуется отсутствием клинических симптомов целиакии и полной нормализацией лабораторных показателей, структуры и функции слизистой тонкой кишки.

6. Период декомпенсации, наблюдающийся при несоблюдении безглютеновой диеты [7].

В предшествующем рабочем протоколе (Москва, 2004) в классификации выделялись варианты течения целиакии: осложненное, неосложненное и рефрактерное течение заболевания [8].

Термины «вторичная целиакия», «синдром целиакии» «ушли» в прошлое. Целиакия — всегда первичное заболевание, на сегодняшний день не поддающееся радикальному излечению, хотя достижим высокий уровень качества жизни при строгом соблюдении диеты. Ранее существовавшее мнение о возможности полного излечения вводило в заблуждение врача и пациента и нередко приводило к необоснованной отмене безглютеновой диеты [7, 8].

Некоторыми авторами по аналогии с латентным периодом (период от начала введения глютена в пищевую рацион до манифестации заболевания) выделяется латентная форма целиакии, при которой определяются генетические маркеры (HLA-DQ2 или DQ8 гаплотипы), нет выраженной энтеропатии, а клинические проявления заболевания и серологические маркеры могут присутствовать либо отсутствовать [8, 9]. Кроме того,

есть мнение о существовании потенциальной целиакии, когда имеются специфические антитела и характерные HLA без гистологических изменений в биоптатах [12]. Симптомы при этой форме могут присутствовать или отсутствовать, а в дальнейшем может развиваться глютензависимая энтеропатия. Выделение данных форм достаточно спорно. По мнению Т.Е. Лавровой и других авторов, за «латентными» или «потенциальными» формами целиакии часто скрывается гастроинтестинальная аллергия к белкам злаков [13].

#### **Диагностика целиакии**

##### *Исторические аспекты*

Через несколько лет после выявления причины целиакии, связанной с токсическим действием пшеницы на слизистую тонкой кишки, в 1958 г. E. Berger описал антиглиадиновые антитела (АГА) у больных целиакией [14]. Вскоре после этого была предложена пероральная биопсия тонкой кишки для диагностики данного заболевания.

В 1969 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGAN) были постулированы следующие положения относительно целиакии: целиакия — это пожизненная непереносимость глютена; при первичной биопсии наблюдается атрофия ворсинок слизистой тонкой кишки; атрофия обратима — «проходит» при соблюдении безглютеновой диеты и вновь «возвращается» после введения в пищу глютена. В 1979 г. ESPGAN уточнены гистологические критерии: для целиакии характерно полное или практически полное отсутствие ворсинок слизистой тонкой кишки. При менее выраженных изменениях рекомендована повторная биопсия после нагрузки глютеном и поиск других причин. Упоминается о наличии транзиторной (от нескольких недель до нескольких месяцев) непереносимости глютена, схожей по патогенезу с непереносимостью белка коровьего молока. В отличие от целиакии, при транзиторной непереносимости безглютеновая диета назначается только на определенное время. Для того чтобы избежать ошибки при постановке диагноза, было рекомендовано проводить биопсию 3-кратно: в момент постановки диагноза, на фоне диеты (должно быть явное улучшение гистологической картины) и после провокации глютеном (должен быть «возврат» к атрофии). Эти критерии диагностики целиакии принято называть «классическими критериями» ESPGAN [15].

Продолжалось изучение возможностей серологической диагностики целиакии. В 1983 г. Chorzeliski et al. описали эндомизальные антитела (ЕМА) [16]. Чувствительность и специфичность определения данных маркеров для диагностики целиакии в сравнении с антиглиадиновыми антителами были выше [16]. Но оценка ЕМА достаточно трудоемка, и техническое исполнение предполагает использование препаратов пищевода обезьян или пуповины человека. В 1997 г. немецкая группа ученых (Dieterich et al.) идентифицировала антитела с использованием нового, нетканевого субстрата, который был представлен в виде очищенной трансглутаминазы [14]. Эти антитела по используемому субстрату получили название тканевых трансглутаминазных антител (tTG, tTG) и могли определяться иммуноферментным анализом [14].

В 1990 г. в связи с появлением новых данных Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) пересмотрело критерии диагностики целиакии [17]. Был рекомендован следующий алгоритм: при подозрении на целиакию

проводится исследование уровня эндомизиальных антител и/или антител к тканевой трансглутаминазе класса А (с параллельным определением содержания общего уровня иммуноглобулина А, а в случае его снижения — определение специфических антител класса G). При наличии положительных маркеров проводится биопсия, в случае характерных гистологических изменений диагноз целиакии подтверждается и дополнительного проведения биопсии не требуется. Провокация рекомендована лишь в спорных случаях. Эти критерии диагностики целиакии получили название «пересмотренных критериев» ESPGHAN и используют по сей день [17].

#### *Диагностика целиакии сегодня*

Согласно Рабочему протоколу диагностики целиакии (Москва, 2010), постановка диагноза проводится в 4 этапа [6]:

1-й этап. Клинико-анамнестический.

2-й этап. Серологический.

3-й этап. Гистологический.

4-й этап. Генетический (при необходимости).

#### *Клинико-анамнестический этап*

На первом этапе необходимо ответить на вопрос: кому показано обследование? Во-первых, это пациенты с типичными для целиакии симптомами: хроническая диарея, обильный зловонный стул, вздутие живота, потеря веса, сопровождающиеся другими диспептическими жалобами и синдромом мальабсорбции. Во-вторых, как отмечает большинство авторов [5, 7, 18, 19], должны быть обследованы дети с симптомами, относящимися к проявлениям атипичной целиакии: неподдающаяся стандартному лечению анемия, остеопороз, нарушение строения эмали зубов, алопеция, частые стоматиты, периферическая нейропатия, необъяснимая гипертрансаминаземия, синдром хронической усталости, синдром раздраженной кишки, хронические поносы или запоры, задержка физического и/или полового развития. В одном из исследований было показано, что около 40% детей с рахитом страдают целиакией [20]. В-третьих, обследование желательно проводить детям с так называемыми «ассоциированными с целиакией» заболеваниями: сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит, аутоиммунная патология печени, селективный дефицит иммуноглобулина А, болезнь Дауна, синдромы Шерешевского—Тернера и Вильямса, а также родственникам первой линии родства, больных целиакией [4, 7, 21, 22]. Для близких родственников риск целиакии составляет почти 10% [4].

#### *Серологическая диагностика*

Антиглиадиновые антитела. В настоящее время не рекомендуется определение антиглиадиновых антител (АГА) в связи с их недостаточной специфичностью [4]. Исключение составляют дети до 2 лет, у которых определение антител к тканевой трансглутаминазе (ТкТГ) менее чувствительно, что обуславливает необходимость исследования показателей антител как к ТкТГ, так и АГА [23]. Антитела класса IgG менее специфичны в постановке диагноза целиакии, чем IgA, и могут давать ложноположительный результат (к примеру, при язвенном колите и болезни Крона) [23]. Кроме того, изолированное повышение уровня IgG к глиадину скорее свидетельствует о наличии гиперчувствительности к глютену либо о наличии дефицита общего IgA [13]. Принимая во внимание тот факт, что IgA-дефицит у

пациентов с целиакией встречается в 10—15 раз чаще, чем у людей без целиакии, многие авторы рекомендуют определять специфические IgG и IgA [24].

Антитела к тканевой трансглутаминазе и эндомизиуму являются достаточно чувствительными и специфичными маркерами целиакии. Определяются антитела к ТкТГ иммуноферментным методом ELISA, также в последние годы упоминается быстрый магнито-электрохимический иммуносенсорный метод [25, 26, 27]. В связи с их недостаточной чувствительностью у детей до 2 лет некоторые авторы считают перспективным исследование антител к деамидированному пептидам глиадину в данной возрастной категории [6, 28]. В то же время данные о специфичности и чувствительности метода определения антител к деамидированному глиадину для диагностики целиакии весьма противоречивы [29, 30, 31]. Некоторые исследователи считают, что определение антител класса IgA к деамидированному глиадину эффективно для выявления целиакии в группе пациентов с заболеваниями печени [32].

Интересными представляются публикации, в которых отмечено, что обнаружение IgA к ТкТГ в капиллярной крови экспресс-методом сопоставимо по своей чувствительности и специфичности с определением ТкТГ и ЕМА в венозной крови [33, 34]. Несмотря на недостатки метода (ложноотрицательные результаты при дефиците общего иммуноглобулина А и меньшая чувствительность у детей до 2 лет), этот тест широко используется как скрининг.

#### *Морфологическая диагностика*

Золотым стандартом диагностики целиакии до настоящего времени остается морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки тонкой кишки. Некоторые исследователи отмечают специфичные для целиакии эндоскопические признаки: уплощение циркулярных складок двенадцатиперстной кишки, их поперечная исчерченность (фестончатость), ячеистый рисунок или микродулярная структура [23]. Хотя данный критерий в связи с низкой его чувствительностью не используется в диагностике целиакии как самостоятельный, обнаружение перечисленных изменений при эндоскопическом обследовании по поводу разных причин, не связанных с подозрением на целиакию, может явиться показанием для проведения биопсии [4, 23]. Для диагностики целиакии необходимо исследовать хотя бы один биоптат из луковицы двенадцатиперстной кишки и биоптаты из ее нисходящей части (не менее четырех биоптатов) [35].

Первой классификацией морфологических изменений тонкой кишки при целиакии является классификация Marsh [36]:

1-й тип (инфильтративный) — ворсинки и крипты нормального строения, повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов. Такая картина может наблюдаться у больных целиакией в стадии ремиссии при небольшой погрешности в диете и у родственников первой линии родства.

2-й тип (гипертрофический) — ворсинки не изменены, крипты углублены, повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов. Может наблюдаться у больных герпетиформным дерматитом без энтеропатии и при умеренной нагрузке глютенем больных целиакией в ремиссии.

3-й тип (гипотрофический) — сглаживание ворсинок и углубление крипт, характерно для нелеченой целиакии.

G. Oberhuber разделил 3-й тип строения слизистой на 3 степени по выраженности атрофии [37]:

3a — легкая степень атрофии и патологическое увеличение интраэпителиальных лимфоцитов;

3b — умеренная атрофия ворсинок и патологическое увеличение интраэпителиальных лимфоцитов;

3c — тотальная атрофия ворсинок и патологическое увеличение интраэпителиальных лимфоцитов.

Необходимо отметить, что обнаруженные морфологические изменения, в том числе атрофия легкой и умеренной степени, могут наблюдаться при других заболеваниях, например, при аллергии к белкам коровьего молока и сои, лямблиозе, иммунодефицитных состояниях.

Существуют и другие модификации оценки гистологической картины слизистой тонкой кишки. Так, G.R. Cogazza et al. (2007) предложили новую классификацию, в которой гистологические изменения слизистой тонкой кишки разделены на 3 категории: неатрофические (класс А) и атрофические (класс В и С). Класс А характеризуется увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов (более 25 на 100 энтероцитов), что наилучшим образом диагностируется с использованием иммуногистохимических методов. Класс В предполагает соотношение ворсинка : крипта менее 3:1 и наличие ворсинок, а при классе С ворсинки не определяются [38].

По данным Ю.А. Лыскова и соавт., при морфологическом исследовании биоптата слизистой тонкой кишки необходимо проведение морфометрии с целью уточнения понятий «атрофия» и «гипотрофия» ворсинок. Нормальная высота ворсинок составляет 300—400 мкм (эутрофия), гипотрофия определяется при высоте ворсинки 200—300 мкм, атрофия — 50—200 мкм [39]. Для нелеченой целиакии характерна атрофия ворсинок (высота менее 200 мкм), удлинение крипт (более 300 мкм), снижение коэффициента ворсинка : крипта (менее 0,8) и увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (более 40%) [13].

В настоящее время оценка степени атрофии проводится согласно классификации Marsh—Oberhuber.

#### *HLA-типирование*

У 95—98% пациентов с целиакией определяются гетеродимеры DQ2 (HLA-DQA1×05 — DQB1×02) и/или DQ8 (HLA-DQA1×03 — DQB1×0302). Генетические маркеры считаются достаточно чувствительными, но малоспецифичными, так как могут определяться и у здоровых людей. По наличию DQ2 или DQ8 нельзя установить диагноз целиакии, поскольку только у 36—53% носителей этих генов развивается заболевание, но их отсутствие позволяет исключить целиакию [21, 22, 40]. В то же время обнаружение у пациента DQ2 или DQ8 в сочетании с серологическими маркерами ТкТГ и/или ЕМА позволяет с высокой вероятностью предсказать целиакию [41]. Возможно проведение HLA-типирования для формирования группы «генетического риска» среди родственников больных целиакией [7].

#### *Провокационный тест*

Провокационная проба проводится при затруднении в постановке диагноза, например, если пациент на момент обследования уже соблюдает безглютеновую диету, и по морфологическим данным на фоне диеты нельзя поставить диагноз.

Провокация глютеном может проводиться только у детей старше 3 лет.

В ходе провокационного теста расширяют диету на срок до 6 мес при условии наблюдения врачом за

состоянием пациента. Через 6 мес от начала провокации или раньше, в случае появления симптомов заболевания, проводится повторное гистологическое и серологическое исследование и окончательно решается вопрос о правильности диагноза.

Ежедневная доза глютена при проведении провокации должна составлять не менее 10 г, что соответствует приблизительно 150 г пшеничной муки или 250 г пшеничного хлеба. Целиакия подтверждается, если через 6 мес несоблюдения безглютеновой диеты или ранее, наряду с манифестацией клинических симптомов, ухудшается состояние слизистой оболочки тонкой кишки и повышаются уровни специфических для целиакии антител в крови до диагностически значимых величин [7].

#### **Диагностика целиакии — вперед в будущее**

Согласно последним рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике целиакии (2012), в некоторых случаях (когда проведение биопсии по какой-либо причине невозможно) допускается постановка диагноза целиакии без морфологического исследования при наличии характерных симптомов и в обязательном порядке следующих лабораторных показателей: высокие титры IgA к тканевой трансглутаминазе (более 10 норм), положительные результаты ЕМА и наличие гетеродимеров HLA DQ2 и/или DQ8 [42] (рис. 1). Некоторые исследования подтверждают прямую зависимость между уровнем антител к тканевой трансглутаминазе и степени атрофических изменений слизистой кишечника [43].

На рис. 2 представлен алгоритм ведения бессимптомных индивидуумов из групп риска по развитию целиакии, позволяющий выделить пациентов, которым показано эндоскопическое исследование с последующей биопсией слизистой двенадцатиперстной кишки [42].

#### **Лечение**

В 1888 г. S. Gee писал о целиакии: «Если и есть какое-либо лечение при этом заболевании, то это должна быть особая диета». Gee исключал из питания детей с целиакией молоко, так как наблюдал ухудшение после его приема, а также фрукты и овощи. Им был отмечен положительный эффект от диеты на основе мидий [1]. После открытия W. Dicke в основе лечения целиакии стала безглютеновая диета. Строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты обеспечивает высокое качество жизни больного, адекватное физическое и интеллектуальное развитие, а также предотвращает развитие осложнений [44, 45]. Элиминация глютена из пищи приводит к восстановлению строения и функции слизистой оболочки тонкой кишки, купированию симптомов заболевания, снижению уровня серологических маркеров. Специфические антитела могут использоваться для контроля соблюдения диеты [46, 47, 48].

Из рациона пациентов с целиакией должны быть исключены все продукты, содержащие пшеницу, рожь, ячмень и овес. По некоторым данным, авенин овса нетоксичен для большинства людей с целиакией, но в связи с контаминацией пшеничной мукой его также необходимо исключить [4]. В одном российском исследовании отмечена взаимосвязь дебюта заболевания именно с введением в пищу овсяной каши [23]. Рекомендованный приемлемый для пациентов с целиакией уровень глютена составляет не более 20 мг на 1 кг сухого продукта (<20 ppm) [3, 21].

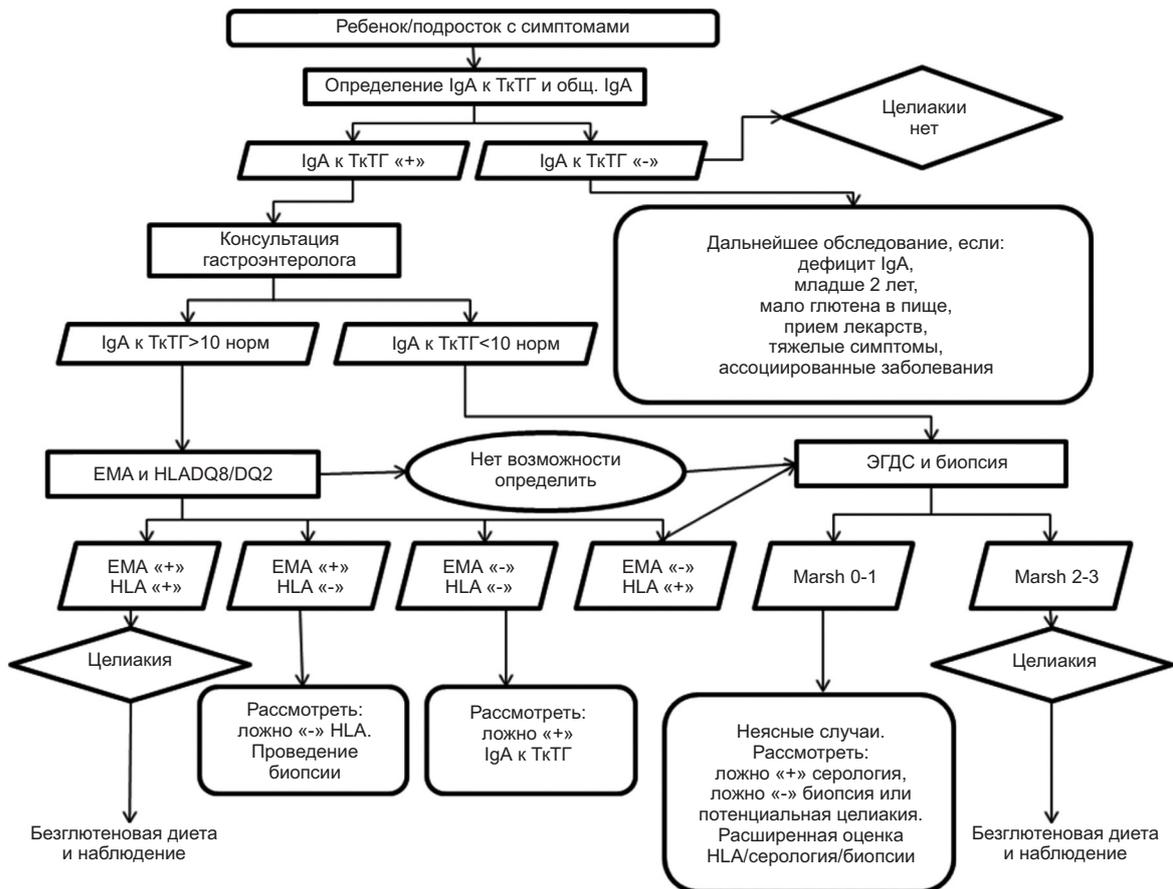


Рис. 1. Алгоритм ведения детей с типичными для целиакии симптомами [42]

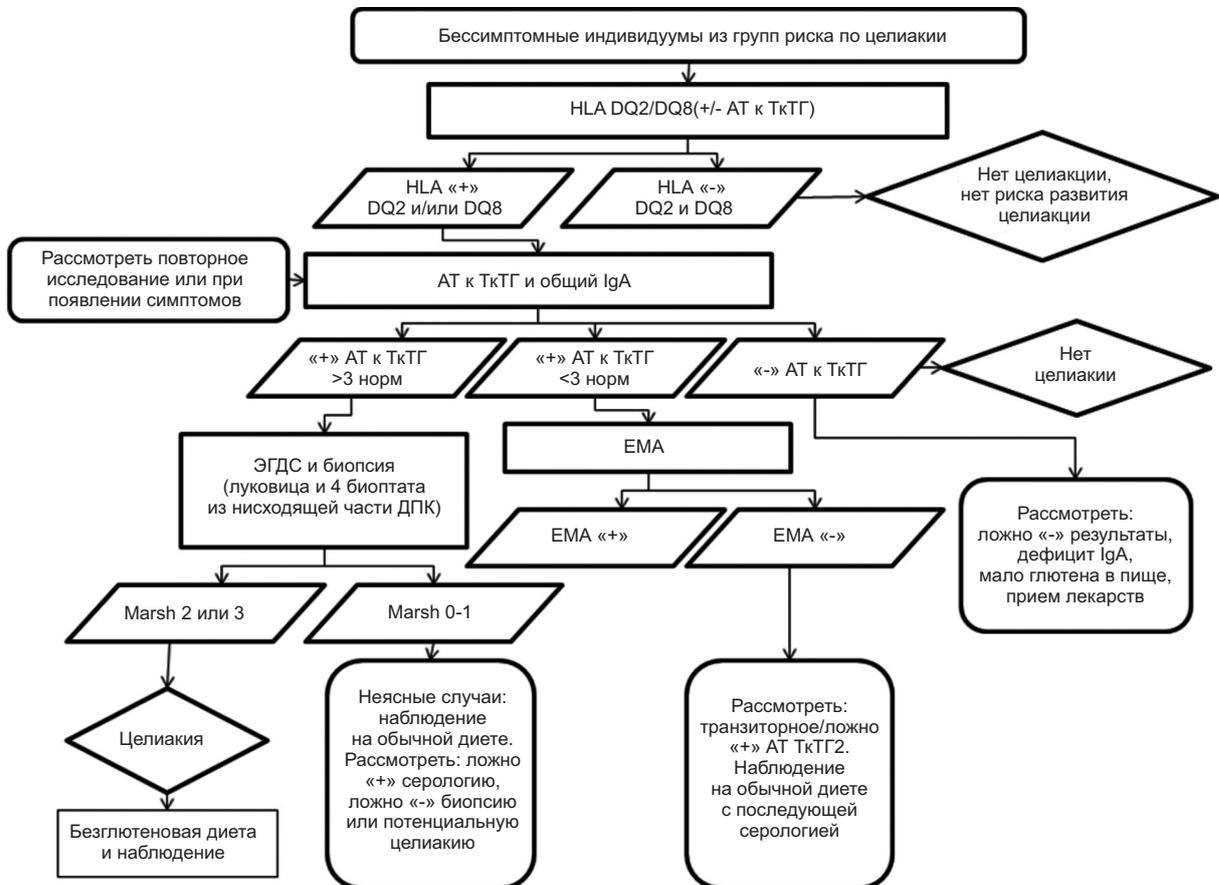


Рис. 2. Алгоритм ведения бессимптомных индивидуумов из групп риска по целиакии [42]

В связи с вышеизложенным возникает вопрос: Нужно ли назначать безглютеновую диету при наличии серологических маркеров (антитела к тканевой трансглутаминазе, антиэндомизимальные антитела) и отсутствии атрофии слизистой тонкой кишки? Ученые из Финляндии попытались ответить на этот вопрос, проведя клиническое исследование с участием пациентов, имевших положительные титры антиэндомизимальных антител и изменения слизистой тонкой кишки, соответствующие Marsh 1-2. Часть больных получала глютеносодержащие продукты, другая часть находилась на безглютеновой диете. Во второй группе пациентов наблюдалось купирование симптомов заболевания, снижение титров специфических антител и улучшение структуры слизистой. В первой группе, получавшей глютеносодержащие продукты, изменения слизистой прогрессировали, симптомы и повышенные титры антител сохранялись. Авторы сделали вывод о необходимости соблюдения пожизненной безглютеновой диеты пациентами с положительными антиэндомизимальными антителами даже без атрофии слизистой тонкой кишки [49]. По нашему мнению, данный тезис нуждается в тщательной верификации, так как положительные титры специфических антител без атрофии слизистой могут свидетельствовать об аллергии к глютену, а не о целиакии. Следовательно, такие пациенты нуждаются в безглютеновой диете только на определенный срок. При сомнении в диагнозе необходимо через 6—12 мес после назначения диеты провести провокационную пробу и только при положительном результате (появлении атрофии ворсинок) ставить диагноз целиакии и назначать пожизненную безглютеновую диету.

#### Альтернативные подходы к лечению целиакии

В настоящее время ведется поиск других способов лечения целиакии:

1) ферментная терапия: использование пролил-эндопептидазы для расщепления глютена и снижения его токсичности. Так, в исследовании, посвященном пробиотикам (штамм VSL#3), доказывається, что эти бактерии способны к гидролизу пептидов глиадина, участвующих в патогенезе целиакии;

2) генетическая модификация глютена для его детоксикации;

3) иммуномодулирующая терапия: селективное ингибирование тканевой трансглутаминазы в слизистой оболочке тонкой кишки, применение антител к интерлейкину-15 и др.;

4) восстановление кишечного барьера: ингибирование белка зонулина, регулирующего кишечную проницаемость;

5) использование специфической вакцины для развития толерантности к глютену [16, 50].

Данные разработки весьма перспективны, и, возможно, в скором будущем постулат о единственном способе лечения целиакии в виде соблюдения диеты будет пересмотрен.

#### Заключение

Таким образом, диагностика целиакии — процесс, состоящий из нескольких этапов. При подозрении на целиакию проводится серологическая диагностика: рекомендуется определять антитела к тканевой трансглутаминазе классов А и G (как наиболее специфичный тест), а пациентам младше 2 лет — дополнительно исследование антиглиадиновых антител А и G (как более чувствительный тест в этом возрасте). При положительном результате обязательно эндоскопическое

исследование с последующей биопсией слизистой тонкой кишки. При выявлении атрофической энтеропатии выставляется диагноз целиакии и назначается пожизненная безглютеновая диета. Очень важно провести биопсию до назначения диеты, так как на фоне элиминации глютена гистологическая картина постепенно возвращается к норме. Поставить окончательный диагноз в том случае, если ребенок приходит на первую биопсию, уже находясь на диете, представляется сложным: при отсутствии атрофии ворсинок у такого ребенка с подозрением на целиакию показано проведение провокационной пробы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gee, S.J. On the coeliac affection / S.J. Gee // St. Bartholomew's Hospital Report. — 1888. — Vol. 24. — P.17—20.
2. Van Berge-Henegouwen, M. Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P.1473—1475.
3. Захарова, И.Н. Целиакия у детей: диагностика и лечение / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. — 2008. — № 1. — С.20—25.
4. Bai, J. WGO-OMGE / J. Bai, E. Zeballos, M. Fried [et al.] Practice Guideline Celiac Disease. — 2005. — Vol. 10. — P.1—8.
5. Machado, A.P. Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // J. Reprod. Med. — 2013. — Vol. 58 (1—2). — P.61—66.
6. Rubio-Tapia, A. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137(1). — P. 88—93.
7. Бельмер, С.В. Рабочий протокол диагностики и лечения целиакии у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилина [и др.] // XVII Конгресс детских гастроэнтерологов России. — М., 2010.
8. Бельмер, С.В. Целиакия у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилина [и др.] // Стандарты диагностики и лечения: XI Конгресс детских гастроэнтерологов России Санкт-Петербург, май 2010. — М., 2004.
9. Setty, M. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // Mol. Diagn. Ther. — 2008. — Vol. 12(5). — P.289—298.
10. Osmancevic, L. Frequency of serological tests positive findings for celiac disease at the first relative of children with celiac disease / L. Osmancevic, S. Terzic // Med. Arh. — 2011. — Vol. 65 (6). — P.354—356.
11. Wacklin, P. The Duodenal Microbiota Composition of Adult Celiac Disease Patients Is Associated with the Clinical Manifestation of the Disease / P. Wacklin, K. Kaukinen, E. Tuovinen [et al.] // Inflamm Bowel Dis. — 2013, Mar. 8. [Epub ahead of print].
12. Ludvigsson, J.F. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / J.F. Ludvigsson, D.A. Leffler, J.C. Bai [et al.] // Gut. — 2012. — February 22. [Epub ahead of print].
13. Лаврова, Т.Е. Нозологические варианты непереносимости глютена / Т.Е. Лаврова // Педиатрическая фармакология. — 2006. — № 2. — С.66—69.
14. Вохмянина, Н.В. Возможности и проблемы современной лабораторной диагностики целиакии (лекция) / Н.В. Вохмянина // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 11. — С.25—33.
15. Mcneish, A.S. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) / A.S. Mcneish, H.K. Harms, J. Rey [et al.] // Archives of Disease in Childhood. — 1979. — Vol. 54. — P.783—786.
16. Ladinser, B. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method / B. Ladinser, E. Rossipal, K. Pittschieler // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P.776—778.

17. Walker, S.J.A. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease / S.J.A. Walker [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 909—911.
18. Vajro, P. Meta-Analysis: Pediatric Celiac Disease, Cryptogenic Hypertransaminasemia, and Autoimmune Hepatitis / P. Vajro, G. Paoella, G. Maggiore, G. Giordano // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
19. Murray, J.A. Association Between Celiac Disease and Iron Deficiency in Caucasians, but not Non-Caucasians / J.A. Murray, S. McLachlan, P.C. Adams // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Feb. 12. [Epub ahead of print].
20. Assiri, A. Celiac disease presenting as rickets in Saudi children / A. Assiri, A. Saeed, A. Alsarkhy // Ann. Saudi. Med. — 2013. — Vol. 33(1). — P.49—51.
21. Catassi, C. Celiac Disease / C. Catassi, A. Fasano // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24(6). — P.687—691.
22. Bakker, S.F. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: Clinical and genetic characteristics / S.F. Bakker, M.E. Tushuizen, W.H. Stokvis-Brantsma [et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — Feb 12. [Epub ahead of print].
23. Касаткина, Е.Н. Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Касаткина. — М., 2012. — 24 с.
24. Kumar, V. Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis? / V. Kumar, M. Jarzabek-Chorzelska, J. Sulej [et al.] // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. — 2002. — Vol. 9, № 6. — P.1295—1300.
25. Adornetto, G. An ELIME assay for the rapid diagnosis of coeliac disease / G. Adornetto, G. Volpe, A. De Stefano [et al.] // Anal. Bioanal. Chem. — 2012. — Vol. 403(4). — P.1191—1194.
26. Dulay, S. Electrochemical detection of celiac disease-related anti-tissue transglutaminase antibodies using thiol based surface chemistry / S. Dulay, P. Lozano-Sánchez, E. Iwuoha [et al.] // Biosens. Bioelectron. — 2011. — Mar. 3. [Epub ahead of print].
27. Rosales-Rivera, L.C. Electrochemical immunosensor detection of anti-gliadin antibodies from real human serum / L.C. Rosales-Rivera, J.L. Acero-Sanchez, P. Lozano-Sánchez [et al.] // Biosens. Bioelectron. — 2011. — Vol. 26(11). — P.4471—4476.
28. Mubarak, A. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age / A. Mubarak, F.H. Gmelig-Meyling, V.M. Wolters [et al.] // APMIS. — 2011. — Vol. 119(12). — P.894—900.
29. Parizade, M. Positive Deamidated Gliadin Peptide Antibodies and Negative Tissue Transglutaminase IgA Antibodies in a Pediatric Population: To Biopsy or Not To Biopsy / M. Parizade, B. Shainberg // Clin. Vaccine Immunol. — 2010. — Vol. 17(5). — P.884—886.
30. Mozo, L. Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients / L. Mozo, J. Gyms, E. Escanlar // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2012. — Vol. 55(1). — P.50—55.
31. Olen, O. Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease / O. Olen, A.H. Gudjynsdottir, L. Browaldh [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2012. — Vol. 55(6). — P.695—700.
32. Gatselis, N.K. IgA antibodies against deamidated gliadin peptides in patients with chronic liver diseases / N.K. Gatselis, K. Zachou, G.L. Norman [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2012. — Vol. 413. — P.19—20.
33. Raivio, T. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method / T. Raivio, K. Kaukinen, E. Nemes // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24. — P.147—154.
34. Kotze, L.M. da S. A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring / L.M. da S. Kotze, A.P. Rodrigues, L.R. Kotze // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15(35). — P.4423—4428.
35. Sharma, A. Duodenal bulb biopsy in children for the diagnosis of coeliac disease: Experience from Perth, Australia / A. Sharma, C. Mews, G. Jevon, M. Ravikumara // J. Paediatr. Child Health. — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
36. Marsh, M.N. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge / M.N. Marsh // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P.111—114.
37. Oberhuber, G. The histopathology of coeliac disease: time for a standardised report scheme for pathologist / G. Oberhuber [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11. — P.1185—1194.
38. Corazza, G.R. Comparison of the interobserver reproducibility with different histological criteria used in coeliac disease / G.R. Corazza [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P.838—843.
39. Лысиков, Ю.А. Достоверность эндоскопической диагностики. Сообщение 2. Заболевания тонкой кишки / Ю.А. Лысиков, Т.А. Малицына, Е.А. Рославецва [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2006. — Т. 4, № 5. — С.17—21.
40. Freeman, H.J. Recent advances in celiac disease / H.J. Freeman, A. Chopra, M.T. Clandinin, A.B.R. Thomson // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17(18). — P.2259—2272.
41. Clouzeau-Girard, H. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? / H. Clouzeau-Girard, L. Rebouissoux, J.L. Taupin [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 52(6). — P.729—733.
42. Husby, S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo [et al.] // JPGN. — 2012. — Vol. 54(1). — P.136—160.
43. Nenna, R. Anti-transglutaminase immunoreactivity and histological lesions of the duodenum in coeliac patients / R. Nenna, C. Tiberti, L. Petrarca // Int. Immunol. — 2013. — Feb. 26. [Epub ahead of print].
44. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vizquez // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
45. Paul, S.P. Clinical update: coeliac disease in children / S.P. Paul, J. Johnson, H.R. Speed // Community Pract. — 2013. — Vol. 86(1). — P.35—37.
46. Laserna-Mendieta, E.J. A proposed reference change value for an IgA anti-tissue transglutaminase immunoassay to improve interpretation of serial results in celiac patients / E.J. Laserna-Mendieta, D. Pineda-Tenor, J. Timyn-Zapata [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2013. — Mar. 4. [Epub ahead of print].
47. Бельмер, С.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. Педиатрия. — 2012. — № 8. — С.56—60.
48. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vazquez [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
49. Kurppa, K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study / K. Kurppa, P. Collin, M. Viljamaa [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136(3). — P.816—823.
50. De Angelis, M. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue / M. de Angelis, C.G. Rizzelli, A. Fasano [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1762(1). — P.80—93.

## REFERENCES

1. Gee, S.J. On the coeliac affection / S.J. Gee // St. Bartholomew's Hospital Report. — 1888. — Vol. 24. — P.17—20.

2. *Van Berge-Henegouwen, M.* Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // *Gut*. — 1993. — Vol. 34. — P.1473—1475.
3. *Zaharova, I.N.* Celiakiya u detei: diagnostika i lechenie / I.N. Zaharova, N.A. Korovina, T.E. Borovik [i dr.] // *Consilium medicum. Pediatriya*. — 2008. — № 1. — С.20—25.
4. *Bai, J.* WGO-OMGE / J. Bai, E. Zeballos, M. Fried [et al.] Practice Guideline Celiac Disease. — 2005. — Vol. 10. — P.1—8.
5. *Machado, A.P.* Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // *J. Reprod. Med.* — 2013. — Vol. 58 (1—2). — P.61—66.
6. *Rubio-Tapia, A.* Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137(1). — P. 88—93.
7. *Bel'mer, S.V.* Rabochii protokol diagnostiki i lecheniya celiakii u detei / S.V. Bel'mer, Yu.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // XVII Kongress detskikh gastroenterologov Rossii. — M., 2010.
8. *Bel'mer, S.V.* Celiakiya u detei / S.V. Bel'mer, Yu.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // Standarty diagnostiki i lecheniya: XI Kongress detskikh gastroenterologov Rossii Sankt-Peterburg, mai 2010. — M., 2004.
9. *Setty, M.* Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // *Mol. Diagn. Ther.* — 2008. — Vol. 12(5). — P.289—298.
10. *Osmancevic, L.* Frequency of serological tests positive findings for celiac disease at the first relative of children with celiac disease / L. Osmancevic, S. Terzic // *Med. Arh.* — 2011. — Vol. 65 (6). — P.354—356.
11. *Wacklin, P.* The Duodenal Microbiota Composition of Adult Celiac Disease Patients Is Associated with the Clinical Manifestation of the Disease / P. Wacklin, K. Kaukinen, E. Tuovinen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2013, Mar. 8. [Epub ahead of print].
12. *Ludvigsson, J.F.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / J.F. Ludvigsson, D.A. Leffler, J.C. Bai [et al.] // *Gut*. — 2012. — February 22. [Epub ahead of print].
13. *Lavrova, T.E.* Nozologicheskie varianty neperenosimosti glyutena / T.E. Lavrova // *Pediatricheskaya farmakologiya*. — 2006. — № 2. — S.66—69.
14. *Vohmyanina, N.V.* Vozmozhnosti i problemy sovremennoi laboratornoi diagnostiki celiakii (lekciya) / N.V. Vohmyanina // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. — 2004. — № 11. — S.25—33.
15. *Mcneish, A.S.* The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) / A.S. Mcneish, H.K. Harms, J. Rey [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. — 1979. — Vol. 54. — P.783—786.
16. *Ladinser, B.* Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method / B. Ladinser, E. Rossipal, K. Pittschlieler // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P.776—778.
17. *Walker, S.J.A.* Revised criteria for diagnosis of coeliac disease / S.J.A. Walker [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — Vol. 65. — P. 909—911.
18. *Vajro, P.* Meta-Analysis: Pediatric Celiac Disease, Cryptogenic Hypertransaminasemia, and Autoimmune Hepatitis / P. Vajro, G. Paoletta, G. Maggiore, G. Giordano // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
19. *Murray, J.A.* Association Between Celiac Disease and Iron Deficiency in Caucasians, but not Non-Caucasians / J.A. Murray, S. McLachlan, P.C. Adams // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Feb. 12. [Epub ahead of print].
20. *Assiri, A.* Celiac disease presenting as rickets in Saudi children / A. Assiri, A. Saeed, A. Alsarkhy // *Ann. Saudi. Med.* — 2013. — Vol. 33(1). — P.49—51.
21. *Catassi, C.* Celiac Disease / C. Catassi, A. Fasano // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24(6). — P.687—691.
22. *Bakker, S.F.* Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: Clinical and genetic characteristics / S.F. Bakker, M.E. Tushuizen, W.H. Stokvis-Brantsma [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* — 2013. — Feb 12. [Epub ahead of print].
23. *Kasatkina, E.N.* Kliniko-laboratornaya harakteristika razlichnykh form celiakii v zavisimosti ot geneticheskikh markerov zabolevaniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / E.N. Kasatkina. — M., 2012. — 24 s.
24. *Kumar, V.* Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis? / V. Kumar, M. Jarzabek-Chorzelska, J. Sulej [et al.] // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. — 2002. — Vol. 9, № 6. — P.1295—1300.
25. *Adornetto, G.* An ELIME assay for the rapid diagnosis of coeliac disease / G. Adornetto, G. Volpe, A. De Stefano [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2012. — Vol. 403(4). — P.1191—1194.
26. *Dulay, S.* Electrochemical detection of celiac disease-related anti-tissue transglutaminase antibodies using thiol based surface chemistry / S. Dulay, P. Lozano-Sánchez, E. Iwuoha [et al.] // *Biosens. Bioelectron.* — 2011. — Mar. 3. [Epub ahead of print].
27. *Rosales-Rivera, L.C.* Electrochemical immunosensor detection of antigliadin antibodies from real human serum / L.C. Rosales-Rivera, J.L. Acero-Sanchez, P. Lozano-Sánchez [et al.] // *Biosens. Bioelectron.* — 2011. — Vol. 26(11). — P.4471—4476.
28. *Mubarak, A.* Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age / A. Mubarak, F.H. Gmelig-Meyling, V.M. Wolters [et al.] // *APMIS*. — 2011. — Vol. 119(12). — P.894—900.
29. *Parizade, M.* Positive Deamidated Gliadin Peptide Antibodies and Negative Tissue Transglutaminase IgA Antibodies in a Pediatric Population: To Biopsy or Not To Biopsy / M. Parizade, B. Shainberg // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2010. — Vol. 17(5). — P.884—886.
30. *Mozo, L.* Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients / L. Mozo, J. Gyme., E. Escanlar // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55(1). — P.50—55.
31. *Olen, O.* Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease / O. Olen, A.H. Gudjynsdýttir, L. Browaldh [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55(6). — P.695—700.
32. *Gatselis, N.K.* IgA antibodies against deamidated gliadin peptides in patients with chronic liver diseases / N.K. Gatselis, K. Zachou, G.L. Norman [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2012. — Vol. 413. — P.19—20.
33. *Raivio, T.* Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method / T. Raivio, K. Kaukinen, E. Nemes // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P.147—154.
34. *Kotze, L.M. da S.* A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring / L.M. da S. Kotze, A.P. Rodrigues, L.R. Kotze // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15(35). — P.4423—4428.
35. *Sharma, A.* Duodenal bulb biopsy in children for the diagnosis of coeliac disease: Experience from Perth, Australia / A. Sharma, C. Mews, G. Jevon, M. Ravikumara // *J. Paediatr. Child Health.* — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
36. *Marsh, M.N.* Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge / M.N. Marsh // *Gut*. — 1990. — Vol. 31. — P.111—114.
37. *Oberhuber, G.* The histopathology of coeliac disease: time for a standardised report scheme for pathologist / G. Oberhuber [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11. — P.1185—1194.
38. *Corazza, G.R.* Comparison of the interobserver reproducibility with different histological criteria used in coeliac disease / G.R. Corazza [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P.838—843.

39. Lysikov, Yu.A. Dostovernost' endoskopicheskoi diagnostiki. Soobschenie 2. Zabolevaniya tonkoi kishki / Yu.A. Lysikov, T.A. Malicyna, E.A. Roslavceva [i dr.] // Voprosy detskoj dietologii. — 2006. — Т. 4, № 5. — С.17—21.
40. Freeman, H.J. Recent advances in celiac disease / H.J. Freeman, A. Chopra, M.T. Clandinin, A.B.R. Thomson // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17(18). — P.2259—2272.
41. Clouzeau-Girard, H. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? / H. Clouzeau-Girard, L. Rebouissoux, J.L. Taupin [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 52(6). — P.729—733.
42. Husby, S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo [et al.] // JPGN. — 2012. — Vol. 54(1). — P.136—160.
43. Nenna, R. Anti-transglutaminase immunoreactivity and histological lesions of the duodenum in coeliac patients / R. Nenna, C. Tiberti, L. Petrarca // Int. Immunol. — 2013. — Feb. 26. [Epub ahead of print].
44. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vizquez // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
45. Paul, S.P. Clinical update: coeliac disease in children / S.P. Paul, J. Johnson, H.R. Speed // Community Pract. — 2013. — Vol. 86(1). — P.35—37.
46. Laserna-Mendieta, E.J. A proposed reference change value for an IgA anti-tissue transglutaminase immunoassay to improve interpretation of serial results in celiac patients / E.J. Laserna-Mendieta, D. Pineda-Tenor, J. Timyn-Zapata [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2013. — Mar. 4. [Epub ahead of print].
47. Bel'mer, S.V. Celiakiya: ishody i novye podhody k diagnostike / S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina // Lechaschii vrach. Pediatriya. — 2012. — № 8. — С.56—60.
48. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vazquez [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
49. Kurppa, K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study / K. Kurppa, P. Collin, M. Viljamaa [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136(3). — P.816—823.
50. De Angelis, M. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue / M. de Angelis, C.G. Rizzelli, A. Fasano [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1762(1). — P.80—93.

© И.В. Николаева, Л.А. Купчихина, 2013

УДК 616.34-008.87-053.3-085

## ПРОБИОТИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

**ИРИНА ВЕНЕДИКТОВНА НИКОЛАЕВА**, докт. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-900-326-03-48, e-mail: IrinaNicolaeva@mail.ru  
**Л.А. КУПЧИХИНА**, врач-инфекционист, региональный менеджер ООО «Тева», Москва, Россия, тел. (495)-644-22-34, e-mail: kupchihina@list.ru

**Реферат.** Представлен обзор литературы по использованию пробиотиков у новорожденных и детей грудного возраста. Кишечная микрофлора грудных детей является наиболее благоприятной средой для пробиотической коррекции в связи с тем, что она находится в процессе формирования и представляет неустойчивую микробиологическую систему. В статье отражены результаты исследований по изучению профилактической и терапевтической эффективности пробиотиков при инфекционных и неинфекционных заболеваниях у грудных детей, а также представлена современная стратегия назначения пробиотиков у детей данной возрастной группы.

**Ключевые слова:** пробиотики, новорожденные, грудные дети.

## PROBIOTICS USE IN NEONATES AND INFANTS (literature review)

**IRINA V. NIKOLAEVA, L.A. KUPCHIKHINA**

**Abstract.** The article reviews using probiotics in neonates and infants. The intestinal microflora of infants is the most favorable environment for the probiotic correction, due to the fact that it is in the stage of formation and is unstable microecological system. The paper includes the results of studies on the preventive and therapeutic efficacy of probiotics in infectious and non-infectious diseases in infants, and presents a modern strategy of probiotic's use in children of this age group.

**Key words:** probiotics, neonates, infants.

В последние годы пробиотические препараты все чаще применяются в комплексной терапии различных заболеваний, ассоциированных с нарушением микробной экологии ребенка. Пробиотики — это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина

через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры [1, 15]. Высокая эффективность пробиотиков в предупреждении и лечении различных заболеваний детского возраста продемонстрирована в работах многих исследователей. В течение последних 10 лет пробиотики широко использовались у детей в лечении инфекционных, аллергических, аутоиммунных и гастроэнтерологических заболеваний [44]. Доказана

эффективность пробиотиков в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, синдрома раздраженного кишечника, вирусных диарей, энтеропатогенных эшерихиозов, антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [2, 4, 29]. Пробиотики также широко применяются в педиатрии с целью профилактики острых кишечных и респираторных инфекций [18, 39].

Согласно требованиям ВОЗ (2002), пробиотики должны быть: фено- и генотипически классифицируемыми, кислотоустойчивыми, обладать способностью к адгезии к кишечному эпителию, иметь доказанную эффективность и безопасность [17]. Только доказавшие свою клиническую эффективность в плацебо-контролируемых исследованиях штаммы микроорганизмов могут быть использованы для производства пробиотиков. В состав современных пробиотиков включены различные штаммы индигенной микрофлоры человека (*Bifidobacteriae bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescents*, *B. lactis*, *L. rhamnosus* GG, *L. gasseri*, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *L. plantarum*, *L. johnsonii*, *L. casei* u *paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. fermentum*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*), а также непатогенные спорообразующие бактерии (*B. subtilis*, *B. cereus*) и дрожжевые грибы (*Saccharomyces boulardii*).

Спектр эффектов пробиотиков на жизнедеятельность человеческого организма включает: нормализацию состава кишечной микрофлоры (КМФ), повышение колонизационной резистентности к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, регуляцию локального и системного иммунитета, снижение проницаемости слизистой кишечника, повышение продукции SIgA [23]. Пробиотические микроорганизмы прямо конкурируют с патогенной флорой за питательные вещества и сайты адгезии, вырабатывают метаболиты, подавляющие ее рост (антибиотикоподобные вещества, органические кислоты, протеазы, короткоцепочечные жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода, пироглютамат). Многие пробиотические штаммы бактерий обладают прямым антиоксидантным действием и способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины патогенных микроорганизмов. Стимуляция иммунного ответа под действием пробиотиков проявляется повышением фагоцитарной активности и увеличением содержания IgA, Т-киллеров, концентрации интерферона, повышением выработки муцина, что приводит к снижению проницаемости слизистой оболочки [6, 19]. Пробиотики способны корригировать синтез противовоспалительных цитокинов [22, 43].

Кишечная микрофлора новорожденного является наиболее благоприятной средой для пробиотической коррекции. Первичная микробная колонизация новорожденного ребенка начинается в процессе родов и зависит от многих факторов при определяющей роли микрофлоры матери и окружающей среды. Известно, что процесс формирования кишечной микрофлоры может нарушаться под действием различных факторов: антибактериальная терапия матери и ребенка, недоношенность, кесарево сечение, искусственное или парентеральное питание и др. [22, 31]. У глубоко недоношенных детей имеются дополнительные неблагоприятные факторы: незрелость кишечника, недостаточная экспозиция материнской микрофлоры,

задержка энтерального питания, высокий риск контаминации госпитальной микрофлорой. Назначение пробиотиков новорожденным из групп риска в ранний неонатальный период может оказать благотворное воздействие на процесс формирования кишечной микрофлоры. В настоящее время доказана эффективность различных пробиотиков в предупреждении развития заболеваний неонатального периода: некротизирующего энтероколита (НЭК), сепсиса, различных форм внутрибольничных инфекций [10, 14]. Пробиотики, применяемые в периоде новорожденности, могут также предупреждать заболевания, которые манифестируют в более поздние периоды детства (аллергия, атопия, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет I типа) [3, 27, 36].

Пробиотики оказывают существенное влияние на состав формирующейся кишечной микрофлоры у новорожденных детей. Так, в исследовании E. Sepp et al. (1993) введение новорожденным детям *Lactobacillus casei* штамма GG в дозе 1010—1011 КОЕ в сут в течение первых 2 нед жизни приводило к достоверному возрастанию (по сравнению с детьми контрольной группы, не получавших пробиотик) численности бифидо- и лактобактерий на 3—4-й день жизни, причем достоверные различия между группами сохранялись до 1 мес. Результаты исследования H. Kitajima et al. (1997) свидетельствуют о том, что раннее введение пробиотических штаммов *B. breve* детям с низкой массой тела при рождении стимулирует колонизацию кишечника бифидобактериями и формирование нормальной КМФ. P. Panigrahi et al. (2007) изучали колонизацию кишечника детей, рожденных путем кесарева сечения [33]. Синбиотический препарат, включающий *Lactobacillus plantarum* и фруктоолигосахариды, получали доношенные новорожденные дети, начиная с возраста одного-трех дней в течение 7 дней. Контрольную группу составили 12 новорожденных, получавших плацебо. У детей, получавших синбиотик, колонизация лактобактериями выявлялась в возрасте 3, 7, 14, 21 и 28 дней достоверно чаще, а содержание грамтрицательных бактерий было достоверно ниже, чем в контрольной группе. A. Mautova et al. (1982) выявили снижение содержания Гр- и повышение количества Гр+ бактерий после получения новорожденными в течение 4 нед суспензии *Bifidobacterium bifidum* и *L. acidophilus* [26]. Проспективное исследование, в котором участвовали 249 недоношенных детей, выявило, что использование пробиотиков (*L. reuteri*, *L. rhamnosus*) эффективно снижает частоту колонизации ЖКТ грибами рода *Candida*, а также частоту развития позднего сепсиса и неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей. У детей, получавших *L. reuteri*, значительно реже развивались желудочно-кишечные симптомы, и у них были короче сроки госпитализации по сравнению с детьми, получавшими *L. rhamnosus*, и детьми группы плацебо. У детей, получавших пробиотики, отмечалось более быстрое прекращение парентерального питания, и при достижении возраста 1 год они значительно реже имели отклонения в неврологическом статусе, чем дети контрольной группы [41].

Многочисленные исследования показали, что пробиотики снижают инфекционную заболеваемость у новорожденных и грудных детей. Данный эффект, по-видимому, связан с повышением колонизационной резистентности слизистых к колонизации и трансло-

кации бактерий и продуктов их жизнедеятельности, а также иммуномодулирующей активностью пробиотиков. Результаты рандомизированного контролируемого испытания, проведенного J.C. Picaud et al. (2010), продемонстрировали 30% снижение частоты развития инфекционных болезней у грудных детей, получавших с периода новорожденности смесь, содержащую фруктоолигосахариды, *Bifidobacterium longum* 107 КОЕ/гр и *Streptococcus thermophilus* 106 КОЕ/гр, в сравнении с детьми, получавшими стандартную смесь [32].

Эффективность применения пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний у младенцев продемонстрирована в рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании с длительным введением в молочную смесь штаммов *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus reuteri* грудным детям. У младенцев достоверно уменьшалась длительность лихорадки, становились короче эпизоды диареи, сокращались показания к антибактериальной терапии. В этом исследовании был выявлен более значительный профилактический эффект лактобацилл по сравнению с бифидобактериями [46]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного S. Rautava et al. (2009), свидетельствуют о том, что пробиотики *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium lactis* BB-12 могут рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства снижения частоты возникновения острого среднего отита, рецидивирующих инфекций дыхательных путей и использования антибиотиков у детей первого года жизни [33].

В настоящее время доказано, что пробиотики становятся важной составной частью терапии желудочно-кишечных заболеваний у младенцев и детей. Пробиотики (*Lactobacillus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii*) наиболее эффективны в профилактике и лечении вирусных диарей и антибиотикоассоциированной диареи (ААД). Бифидосодержащие пробиотики оказывают профилактический эффект в отношении острых желудочно-кишечных заболеваний [5, 36, 42]. Терапевтическая эффективность пробиотиков при острых кишечных инфекциях (ОКИ) имеет штамм специфический и дозозависимый эффект. Наибольший терапевтический эффект в лечении ОКИ получен при введении пробиотических микроорганизмов в суточной дозе > 10<sup>10</sup> КОЕ, причем наиболее выраженный эффект пробиотиков выявлен у детей с вирусным гастроэнтеритом при условии раннего начала лечения [39]. В рандомизированном, двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании выявлено, что *Lactobacillus rhamnosus* GG сокращает продолжительность и тяжесть инфекционной диареи у младенцев и детей раннего возраста [16, 41]. Доказано, что *L. rhamnosus*, *L. reuteri* и *B. lactis* BB-12 эффективны в терапии вирусной диареи. Для диареи, вызванной *C. difficile*, пробиотиком выбора являются дрожжи *Saccharomyces boulardii* [11]. Метаанализ четырех РКИ с общим числом участников 464 показал, что пробиотики также эффективны в лечении затяжной диареи у детей и сокращают ее продолжительность в среднем на 4 дня [7].

Доказана эффективность пробиотиков в профилактике развития ААД у грудных детей. В недавно опубликованном Кокрановском систематическом обзоре

проанализировано 16 исследований (3432 участника) по изучению эффективности разных пробиотиков (*Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces* spp., а также их комбинаций) в предупреждении развития антибиотикоассоциированной диареи. Показано, что высокие дозы пробиотиков (≥5 млрд КОЕ/день) снижают риск развития ААД у детей (ОР 0,40 [95% ДИ: 0,29—0,55]) [21]. Результаты метанализа, в которое были включены 6 плацебоконтролируемых РКИ показали, что применение пробиотиков в сравнении с плацебо снижает риск развития ААД у детей с 28,5% до 11,9%. Снижение риска ААД было связано с применением *Lactobacillus* GG (RR 0,3; 95%ДИ от 0,15 до 0,6), *S. boulardii* (RR 0,2; 95%ДИ 0,07—0,6), или комбинации *B. lactis* и *Str. thermophilus* (ОР 0,5; 95%ДИ от 0,3 до 0,95) [37].

F. Savino et al. (2007) при проведении рандомизированного слепого проспективного исследования установили, что в кишечной микрофлоре у детей, страдающих коликами, снижен популяционный уровень лактобактерий и более часто присутствуют анаэробные грамотрицательные микроорганизмы. Назначение 100 млн живых бактерий *L. reuteri* в течение 7 дней значительно снизило частоту и интенсивность приступов кишечных колик у 95% младенцев по сравнению с группой детей, где только 7% ответили на терапию симетиконом в дозе 60 мг/сут [37]. В пилотном исследовании, проведенном F. Indrio et al. (2009), изучено влияние пробиотического препарата *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 в дозе 108 КОЕ/сут в течение 30 дней на частоту развития желудочно-кишечных дисфункций у 30 младенцев, рожденных на 34-й нед беременности. Результаты исследования показали, что у недоношенных новорожденных, получавших *L. reuteri*, улучшилась пищевая толерантность, уменьшились срыгивания и длительность кишечных колик [20].

Нарушение процессов кишечной колонизации является одним из основных факторов развития НЭК у недоношенных детей. Выявлены особенности состава кишечной микрофлоры у детей с НЭК, что проявлялось меньшим видовым разнообразием кишечных микроорганизмов, увеличением численности *Proteobacteria* > 50% от общего бактериального состава [9]. Систематические обзоры рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) показали, что использование пробиотиков у недоношенных новорожденных снижает заболеваемость НЭК на 30%, причем концепция штаммоспецифических эффектов пробиотиков по выводам авторов не имеет существенного значения в профилактике данного заболевания [13]. По результатам метанализа, проведенного Q. Wang et al. (2012), пробиотики существенно снижают риск развития некротизирующего энтероколита (RR = 0,33; 95%ДИ 0,24—0,46) и летальность среди недоношенных (RR = 0,56; 95%ДИ 0,43—0,73) [45].

В настоящее время имеются доказательства эффективности пробиотиков для профилактики и лечения аллергических заболеваний у детей. Введение пренатально матерям и их детям в течение первого полугодия жизни *Lactobacillus* GG снижало риск развития атопического дерматита (АД) на 50% [22]. Значительное улучшение кожного процесса при АД отмечено у детей, получавших смесь, содержащую *L. rhamnosus* или *B. animalis* ssp. [25].

Аналогичные результаты были получены при использовании *L. rhamnosus* в сочетании с *L. reuteri*, а также *Lactobacillus fermentum* [35, 47]. При применении «пробиотического коктейля», состоящего из *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactococcus lactis*, в течение первых 3 мес жизни значительно снизилась частота развития экземы у младенцев из группы высокого риска [28].

У новорожденных и детей грудного возраста при выборе пробиотика следует руководствоваться следующими принципами. Выбор препарата, содержащего бифидобактерии или лактобактерии, должен проводиться в соответствии с доминированием тех или иных видов в данной возрастной группе, а также данными литературы о доказанной эффективности конкретных пробиотических штаммов в лечении и (или) профилактике отдельных заболеваний. Следует помнить о том, что при большинстве патологических состояний у новорожденных и грудных детей клинико-лабораторный эффект пробиотика является штаммоспецифическим и не может распространяться на другие виды или другие штаммы того же вида. Тем не менее в некоторых клинических ситуациях могут быть эффективными разные пробиотические микроорганизмы [8]. Целым рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой пробиотических микроорганизмов, способных осуществлять значимое действие, считается суточная доза  $\geq 10^7$  КОЕ/гр [36]. Однако, по данным других исследователей, доза пробиотиков у детей может быть значительно выше. Так, по рекомендациям G.C. Deshpande et al. (2011) эффективная суточная доза пробиотических микроорганизмов может достигать даже у недоношенных детей  $3 \times 10^9$  КОЕ/сут. Большинство исследователей применение пробиотиков у недоношенных рекомендует только с началом энтерального питания, при этом нежелательно использовать пробиотики, содержащие более двух или трех штаммов, у новорожденных с экстремально низкой массой в связи с повышенным риском транслокации из-за существенного увеличения общей дозы пробиотических штаммов [12]. Не рекомендуется применение пробиотиков у детей в критическом состоянии, во время острого заболевания (сепсис, НЭК, перинатальная асфиксия) в связи с отсутствием доказательств их эффективности и безопасности в данных клинических ситуациях, а также из-за риска развития пробиотического сепсиса. В литературе описаны случаи сепсиса, вызванного пробиотическими штаммами лактобацилл, бифидобактерий, *S. boulardii* у детей из групп риска [12]. Следует помнить также о том, что существует потенциальный риск передачи устойчивости к антибиотикам от пробиотических штаммов патогенным бактериям и до настоящего времени не изучен вопрос долгосрочного воздействия пробиотиков на кишечный микробиом человека.

Таким образом, пробиотики в настоящее время стали неотъемлемой частью терапии и профилактики широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний у новорожденных и детей грудного возраста. На основании данных, полученных в ходе исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, разработана определенная стратегия назначения пробиотиков в данной возрастной группе детей, что позволяет персонализировать пробиотическую терапию и сделать ее максимально эффективной при различных клинических ситуациях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко, В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // Журнал микробиол. — 2004. — № 1. — С.84—92.
2. Урсова, Н.И. Применение пробиотиков в комплексной терапии хеликобактерассоциированных гастродуоденитов у детей / Н.И. Урсова, Е.А. Соцкова, О.Р. Миронова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2003. — Т. 13, № 3.
3. Цветкова, Л.Н. Пробиотики — вчера, сегодня, завтра / Л.Н. Цветкова // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — С.62—68.
4. Alam, N.H. Treatment of infectious diarrhea in children / N.H. Alam, H. Ashraf // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, № 3. — P.151—165.
5. Allen, S.J. Probiotics for treating acute infectious diarrhea / S.J. Allen, E.G. Martinez, G.V. Gregorio [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — № 11.
6. Bengmark, S. Colonic food: pre- and probiotics / S. Bengmark // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, № 1. — P.5—7.
7. Bernaola Aponte, G. Carreazo Pariasca N.Y., Rojas Galarza R.A. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children / G. Bernaola Aponte, C.A. Bada Mancilla // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Vol. 10, № 11. — CD007401.
8. Boyle, R.J. — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; Robins-Browne, R. — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; Probiotic use in clinical practice: what are the risks? / M.L.K. Tang // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83, № 6. — P.1256—1264.
9. Claud, E.P. Neonatal Necrotizing Enterocolitis — Inflammation and Intestinal Immaturity / E.P. Claud // Antiinflamm. Antiallergy Agents. Med. Chem. — 2009. — Vol. 8, № 3. — P.248—259.
10. Dani, C. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study / C. Dani, R. Biadaoli, G. Bertini [et al.] // Biol. Neonate. — 2002. — Vol. 82, № 2. — P.103—108.
11. De Vrese, M. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea / M. de Vrese, P.R. Marteau // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137, № 3. — P.803—811.
12. Deshpande, G. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, A. Keil, S. Patole // BMC Medicine. — 2011. — № 9. — P.92—105.
13. Deshpande, G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole [et al.] // Pediatrics. — 2010. — № 125. — P.921—930.
14. Deshpande, G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole, M. Bulsara // Pediatrics. — 2010. — № 125. — P.921—930.
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [WHO web site]. October 4, 2001. Available. — URL: [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics). Accessed May 4, 2012.
16. Guarino, A. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea / A. Guarino, A. Lo Vecchio, R.B. Canani // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 25, № 1. — P.18—23.
17. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. — London, Ontario, Canada, 2002.
18. Hatakka, K. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—a double-blind, placebo-controlled randomised study / K. Hatakka, K. Blomgren, S. Pohjavuori [et al.] // Clin. Nutr. — 2007. — № 26. — P.314—321.
19. Hochman, J.A. The role of small bowel bacterial overgrowth in infantile colic / J.A. Hochman, C. Simms // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 147, № 3. — P.410—411.

20. *Indrio, F.* The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns / F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 152, № 6. — P.801—806.
21. *Johnston, B.C.* Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 9, № 11.
22. *Kalliomaki, M.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi [et al.] // *The Lancet.* — 2001. — Vol. 357, № 9262. — P.1076—1079.
23. *Kennedy, R.J.* Probiotics / R.J. Kennedy, S.J. Kirk, K.R. Gardiner // *Br. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88, № 7. — P.1018—1019.
24. *Kitajima, H.* Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial / H. Kitajima, Y. Sumida, R. Tanaka [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 1997. — № 76. — P.101—107.
25. *Majamaa, H.* Probiotics: a novel approach in the management of food allergy / H. Majamaa, E. Isolauri // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 1997. — Vol. 99, № 2. — P.179.
26. *Mautone, A.* Induced colonization of Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus acidophilus in hospitalized newborn infants [in Italian] / A. Mautone, R. Monno, P. Palmieri [et al.] // *Minerva Pediatr.* — 1982. — № 34. — P.245—250.
27. *Neu, J.* Probiotics: protecting the intestinal ecosystem? / J. Neu, R. Caicedo // *J. Pediatr.* — 2005. — № 147. — P.143—146.
28. *Niers, L.* The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study) / L. Niers, R. Martin, G. Rijkers [et al.] // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64, № 9. — P.1349—1358.
29. *Nikfar, S.* Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / S. Nikfar, R. Rahimi, F. Rahimi [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* — 2008. — Vol. 51, № 12. — P.1775—1780.
30. *Panigrahi, P.* Long-term Colonization of a Lactobacillus plantarum Synbiotic Preparation in the Neonatal Gut / P. Panigrahi, S. Parida, L. Pradhan [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* — 2008. — Vol. 47, № 1. — P.45—53.
31. *Penders, J.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118, № 2. — P.511—521.
32. *Picaud, J.C.* Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study / J.C. Picaud, V. Chapalain, D. Paineau [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2010. — № 99. — P.1695—1700.
33. *Rautava, S.* Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // *Br. J. Nutr.* — 2009. — № 101. — P.1722—1726.
34. *Romo, M.G.* Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by Candida in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome / M.G. Romo, D.M. Romeo, L. Trovato [et al.] // *J. Perinatol.* — 2011. — Vol. 31, № 1. — P.63—69.
35. *Rosenfeldt, V.* Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt, E. Benfeldt, S.D. Nielsen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 2003. — Vol. 111, № 2. — P.389.
36. *Saavedra, J.M.* Clinical applications of probiotic agents / J.M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, № 6. — P.1147—1151.
37. *Savino, F.* Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study / F. Savino, E. Pelle, E. Palumeri [et al.] // *Pediatrics.* — 2007. — № 119. — P.124—130.
38. *Sepp, E.* Effect of Lactobacillus casei strain GG administration on the gastrointestinal microbiota of newborns / E. Sepp, M. Mikelsaar, S. Salminen // *Microbial Ecol. Health Dis.* — 1993. — № 6. — P.309—314.
39. *Szajewska, H.* Use of probiotics in children with acute diarrhea / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *Paediatr. Drugs.* — 2005. — Vol. 7, № 2. — P.111—122.
40. *Szajewska, H.* Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Ruszczynski, A. Radzikowski // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P.367—372.
41. *Szajewska, H.* Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children / H. Szajewska, A. Skyrka, M. Ruszczynski, D. Gieruszczak-Biaiek // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, № 8. — P.871—881.
42. *Szajewska, H.* Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 33, № 2. — P.17—25.
43. *Trinchieri, G.* Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells / G. Trinchieri // *Immunol. Today.* — 1993. — № 14. — P.335—338.
44. *Vanderhoof, J.A.* Current and potential uses of probiotics / J.A. Vanderhoof, R.J. Young // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — № 93. — P.33—37.
45. *Wang, Q.* Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials / Q. Wang, J. Dong, Y. Zhu // *J. Pediatr. Surg.* — 2012. — Vol. 47, № 1. — P.241—248.
46. *Weizman, Z.* Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115, № 1. — P.5—9.
47. *Weston, S.* Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial / S. Weston, A. Halbert, P. Richmond, S.L. Prescott // *Archives of Disease in Childhood.* — 2005. — Vol. 90, № 9. — P.892—897.

## REFERENCES

- Bondarenko, V.M.* Disbiozy i preparaty s probioticheskoi funkciei / V.M. Bondarenko, A.A. Vorob'ev // *Zhurnal mikrobiol.* — 2004. — № 1. — S.84—92.
- Ursova, N.I.* Primenenie probiotikov v kompleksnoi terapii helikobakterassotsirovannykh gastroduodenitov u detei / N.I. Ursova, E.A. Sockova, O.R. Mironova [i dr.] // *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii.* — 2003. — T. 13, № 3.
- Cvetkova, L.N.* Probiotiki — vchera, segodnya, zavtra / L.N. Cvetkova // *Voprosy sovremennoi pediatrii.* — 2006. — S.62—68.
- Alam, N.H.* Treatment of infectious diarrhea in children / N.H. Alam, H. Ashraf // *Paediatr. Drugs.* — 2003. — Vol. 5, № 3. — P.151—165.
- Allen, S.J.* Probiotics for treating acute infectious diarrhea / S.J. Allen, E.G. Martinez, G.V. Gregorio [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — № 11.
- Bengmark, S.* Colonic food: pre- and probiotics / S. Bengmark // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, № 1. — P.5—7.
- Bernaola Aponte, G.* Carreazo Pariasca N.Y., Rojas Galarza R.A. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children / G. Bernaola Aponte, C.A. Bada Mancilla // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 10, № 11. — CD007401.
- Boyle, R.J.* — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; *Robins-Browne, R.* — URL: <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/1256.full-aff-1>; Probiotic use in clinical practice: what are the risks? / M.L.K. Tang // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83, № 6. — P.1256—1264.
- Claud, E.P.* Neonatal Necrotizing Enterocolitis — Inflammation and Intestinal Immaturity / E.P. Claud // *Antiinflamm. Antiallergy Agents. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 8, № 3. — P.248—259.
- Dani, C.* Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study / C. Dani, R. Biadaioli, G. Bertini [et al.] // *Biol. Neonate.* — 2002. — Vol. 82, № 2. — P.103—108.

11. De Vrese, M. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea / M. de Vrese, P.R. Marteau // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137, № 3. — P.803—811.
12. Deshpande, G. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, A. Keil, S. Patole // BMC Medicine. — 2011. — № 9. — P.92—105.
13. Deshpande, G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole [et al.] // Pediatrics. — 2010. — № 125. — P.921—930.
14. Deshpande, G. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates / G. Deshpande, S. Rao, S. Patole, M. Bulsara // Pediatrics. — 2010. — № 125. — P.921—930.
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [WHO web site]. October 4, 2001. Available. — URL: [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics). Accessed May 4, 2012.
16. Guarino, A. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea / A. Guarino, A. Lo Vecchio, R.B. Canani // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 25, № 1. — P.18—23.
17. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. — London, Ontario, Canada, 2002.
18. Hatakka, K. Treatment of acute otitis media with probiotics in otitis-prone children—a double-blind, placebo-controlled randomised study / K. Hatakka, K. Blomgren, S. Pohjavuori [et al.] // Clin. Nutr. — 2007. — № 26. — P.314—321.
19. Hochman, J.A. The role of small bowel bacterial overgrowth in infantile colic / J.A. Hochman, C. Simms // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 147, № 3. — P.410—411.
20. Indrio, F. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns / F. Indrio, G. Riezzo, F. Raimondi [et al.] // J. Pediatr. — 2009. — Vol. 152, № 6. — P.801—806.
21. Johnston, B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik // Cochrane Database Syst. Rev. — 2011. — Vol. 9, № 11.
22. Kalliomaki, M. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi [et al.] // The Lancet. — 2001. — Vol. 357, № 9262. — P.1076—1079.
23. Kennedy, R.J. Probiotics / R.J. Kennedy, S.J. Kirk, K.R. Gardiner // Br. J. Surg. — 2001. — Vol. 88, № 7. — P.1018—1019.
24. Kitajima, H. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial / H. Kitajima, Y. Sumida, R. Tanaka [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 1997. — № 76. — P.101—107.
25. Majamaa, H. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy / H. Majamaa, E. Isolauri // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 1997. — Vol. 99, № 2. — P.179.
26. Mautone, A. Induced colonization of Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus acidophilus in hospitalized newborn infants [in Italian] / A. Mautone, R. Monno, P. Palmieri [et al.] // Minerva Pediatr. — 1982. — № 34. — P.245—250.
27. Neu, J. Probiotics: protecting the intestinal ecosystem? / J. Neu, R. Caicedo // J. Pediatr. — 2005. — № 147. — P.143—146.
28. Niers, L. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study) / L. Niers, R. Martin, G. Rijkers [et al.] // Allergy. — 2009. — Vol. 64, № 9. — P.1349—1358.
29. Nikfar, S. Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / S. Nikfar, R. Rahimi, F. Rahimi [et al.] // Dis. Colon. Rectum. — 2008. — Vol. 51, № 12. — P.1775—1780.
30. Panigrahi, P. Long-term Colonization of a Lactobacillus plantarum Synbiotic Preparation in the Neonatal Gut / P. Panigrahi, S. Parida, L. Pradhan [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. — 2008. — Vol. 47, № 1. — P.45—53.
31. Penders, J. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118, № 2. — P.511—521.
32. Picaud, J.C. Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study / J.C. Picaud, V. Chapalain, D. Paineau [et al.] // Acta Paediatr. — 2010. — № 99. — P.1695—1700.
33. Rautava, S. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // Br. J. Nutr. — 2009. — № 101. — P.1722—1726.
34. Romo, M.G. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by Candida in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome / M.G. Romo, D.M. Romeo, L. Trovato [et al.] // J. Perinatol. — 2011. — Vol. 31, № 1. — P.63—69.
35. Rosenfeldt, V. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt, E. Benfeldt, S.D. Nielsen [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2003. — Vol. 111, № 2. — P.389.
36. Saavedra, J.M. Clinical applications of probiotic agents / J.M. Saavedra // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73, № 6. — P.1147—1151.
37. Savino, F. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study / F. Savino, E. Pelle, E. Palumeri [et al.] // Pediatrics. — 2007. — № 119. — P.124—130.
38. Sepp, E. Effect of Lactobacillus casei strain GG administration on the gastrointestinal microbiota of newborns / E. Sepp, M. Mikelsaar, S. Salminen // Microbial Ecol. Health Dis. — 1993. — № 6. — P.309—314.
39. Szajewska, H. Use of probiotics in children with acute diarrhea / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // Paediatr. Drugs. — 2005. — Vol. 7, № 2. — P.111—122.
40. Szajewska, H. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Rusczyński, A. Radzikowski // J. Pediatr. — 2006. — № 149. — P.367—372.
41. Szajewska, H. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children / H. Szajewska, A. Skyrka, M. Rusczyński, D. Gieruszczak-Biaiek // Aliment Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 25, № 8. — P.871—881.
42. Szajewska, H. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials / H. Szajewska, J.Z. Mrukowicz // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — Vol. 33, № 2. — P.17—25.
43. Trinchieri, G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells / G. Trinchieri // Immunol. Today. — 1993. — № 14. — P.335—338.
44. Vanderhoof, J.A. Current and potential uses of probiotics / J.A. Vanderhoof, R.J. Young // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2004. — № 93. — P.33—37.
45. Wang, Q. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials / Q. Wang, J. Dong, Y. Zhu // J. Pediatr. Surg. — 2012. — Vol. 47, № 1. — P.241—248.
46. Weizman, Z. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, № 1. — P.5—9.
47. Weston, S. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial / S. Weston, A. Halbert, P. Richmond, S.L. Prescott // Archives of Disease in Childhood. — 2005. — Vol. 90, № 9. — P.892—897.

## ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ МИОКАРДИТОВ У ДЕТЕЙ

**ДИНАРА ИЛЬГИЗАРОВНА САДЫКОВА**, докт. мед. наук, доц. кафедры госпитальной педиатрии

с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия,  
тел. 8-960-048-26-73, e-mail: sadykovadi@mail.ru

**Реферат.** В статье изложены современные представления об этиологии миокардитов у детей. Рассматриваются средства стандартной терапии, новые медикаментозные подходы, принципы контроля качества и эффективности лечения заболевания, а также перспективные лечебные стратегии.

**Ключевые слова:** миокардит, фармакотерапия, лекарственные препараты, дети.

## PRINCIPLES OF MEDICAL THERAPY OF MYOCARDITIS IN CHILDREN

**DINARA I. SADYKOVA**

**Abstract.** The article describes the current understanding of the etiology of myocarditis in children. Discusses the tools of standard therapy, new medications approaches, principles of quality control and cure of disease, as well as advanced therapeutic strategies.

**Key words:** myocarditis, pharmacotherapy, medications, kids.

**М**иокардит — это воспалительное поражение сердечной мышцы инфекционной, токсико-инфекционной, инфекционно-аллергической, аутоиммунной и токсической этиологии [1]. Может быть как самостоятельным заболеванием, так и сопутствовать инфекционным или системным заболеваниям, таким как дифтерия, корь, системные васкулиты, болезни соединительной ткани, инфекционный эндокардит и др. [2].

На сегодняшний день точные данные о распространенности миокардитов отсутствуют. Диагностика заболевания затруднена выраженной вариабельностью клинических проявлений: от минимальных ЭКГ-изменений до кардиогенного шока и внезапной смерти [1]. Это болезнь преимущественно детского возраста и молодых людей, хотя заболевание может развиваться в любом возрасте.

Причиной миокардитов могут быть любые вирусные или бактериальные агенты, а также неинфекционные факторы. Наиболее частой причиной заболевания являются вирусы. В 6—8% случаев миокардит развивается во время или вскоре после различных спорадических или эпидемических вирусных инфекций [3]. В период эпидемий частота миокардитов значительно возрастает [4]. Особой кардиотропностью обладают энтеровирусы Коксаки А и В, ЕСНО, вирус краснухи, аденовирус, вирус простого герпеса, Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус гриппа и др. [5, 6, 7].

Дети в течение длительного времени могут быть носителями вируса, в ряде случаев клиническая картина заболевания может проявиться в более поздний период, а в ряде случаев симптомы болезни могут отсутствовать. Если женщина инфицирована, то в период беременности существует реальная возможность передачи вируса от матери плоду либо внутриутробно, либо в неонатальном периоде [6, 7]. Носительство цитомегаловирусной инфекции и вируса простого герпеса могут являться причиной возникновения внутриутробного миокардита [5].

Частой причиной миокардитов у детей является вирус Коксаки В, на долю которого приходится около 50% случаев заболевания [4, 8]. Коксаки-вирусы имеют

сродство к специфическим рецепторам, расположенным на поверхности кардиомиоцита. Важно подчеркнуть, что инфекция, вызванная Коксаки-вирусом, в половине случаев носит стертый характер, что существенно затрудняет диагностику [3]. Среди детей, умерших от миокардита, Коксаки В-антиген выделяется в 41% случаев [4, 9].

Установлено, что у новорожденных причиной врожденного миокардита могут быть один или несколько инфекционных агентов TORCH-комплекса. Это объясняется кардиотропностью вирусов и несовершенством иммунологической защиты новорожденных и детей раннего возраста, предрасположенных к данному заболеванию [1].

Из бактериальных миокардитов наиболее опасными являются дифтерийные (инфекционно-токсические), миокардиты при скарлатине, брюшном тифе и сальмонеллезах, туберкулезе, иерсиниозах (кишечном и псевдотуберкулезе), при генерализованных стрептококковых и стафилококковых инфекциях и тонзиллогенные миокардиты, связанные с данными возбудителями [10, 11]. Описаны спирохетозные миокардиты при врожденном и приобретенном висцеральном сифилисе и лептоспирозе, при паразитарных (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) и грибковых (аспергиллез, актиномикоз, кандидоз) заболеваниях, при внутриклеточных микоплазменной и хламидийной инфекциях. Вариантом инфекционного миокардита неизвестной этиологии является болезнь Кавасаки с миокардитом, коронаритом, острой сердечной недостаточностью у детей любого возраста, в единичных случаях уже на первом месяце жизни [12, 13].

Летальность при миокардитах зависит как от тяжести основного заболевания, так и от возраста и преморбидного фона ребенка [14, 15]. По данным различных авторов, она составляет от 0,3 до 26% [1, 2, 3]. По данным G.R. Somers (2005), среди внезапно умерших детей текущий миокардит диагностировался в 8,6—21% случаев, внезапно умерших в воде — в 22,7% случаев.

Ключевыми признаками миокардита являются дилатация левого желудочка, кардиомегалия, признаки

остро начавшейся и прогрессирующей сердечной недостаточности, повышение кардиоспецифических ферментов, патологические изменения на электрокардиограмме и результаты трансторакальной эхокардиографии. Диагностика миокардита во многих случаях затруднена из-за вариабельности симптомов, большого количества клинических «масок», возможности бессимптомного течения.

Нередко миокардит встречается у младенцев с врожденными пороками сердца, которые сами по себе сопровождаются кардиомегалией и сердечной недостаточностью, при этом выявление миокардита вызывает затруднения, а прогноз таких больных наиболее серьезен [2].

Представления об эффективности и безопасности различных методов лечения на сегодняшний день формируются на основе принципов доказательной медицины. Однако проведение контролируемых клинических исследований, без которых не существует современной доказательной медицины, при воспалительных заболеваниях миокарда крайне затруднено, что, вероятно, обусловлено отсутствием как патогномоничных симптомов заболевания, так и четкого алгоритма диагностики миокардита. Поэтому рекомендации по применению большинства методов лечения миокардитов основаны на результатах неконтролируемых клинических исследований или представляют собой мнение экспертов [16, 17]. Спектр предлагаемых в настоящее время методов лечения воспалительных заболеваний миокарда чрезвычайно широк, но сравнительной оценки их эффективности и безопасности по-прежнему не существует.

Тактика ведения больных с миокардитом определяется характером течения болезни. Больные при клинически выраженном остром миокардите подлежат госпитализации. Выделяют немедикаментозное (мероприятия общего характера) и медикаментозное лечение.

Немедикаментозное лечение включает:

- Постельный режим с лечебной физкультурой и дыхательной гимнастикой (без усилия) до разрешения острой фазы, т.е. до нормализации ЭКГ-изменений (от 2 до 8 нед, в зависимости от тяжести заболевания).
- Полноценное рациональное питание с достаточным количеством витаминов, микроэлементов, белков, про- и пребиотиков, ограничением поваренной соли до 1—1,5 г у детей старшего возраста.
- Питьевой режим определяется количеством выделенной мочи.

Основные направления лечебной тактики учитывают несколько аспектов и включают этиотропную терапию инфекции в случаях, когда удается выявить причину миокардита (антибактериальную, противовирусную), лечение сердечной недостаточности, индивидуально обоснованную патогенетическую терапию: противовоспалительную (иммуносупрессивную), антиферментную, антикоагулянтную, дезинтоксикационную, иммунотерапию.

Антибактериальная терапия проводится антибиотиками широкого спектра в стандартных дозировках (чаще цефалоспорины II, III, IV поколения) в течение 2—4 нед, так как причиной миокардита может быть вирусно-бактериальная ассоциация, а также для профилактики осложнений в раннем возрасте. При подозрении на эндокардит дозы антибиотиков близки к менингеальным.

Лечение сердечной недостаточности (СН) при миокардитах обеспечивается сочетанным применением диуретиков, ингибиторов АПФ, гликозидов, метаболитических и (по показаниям) иммуностропных средств.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не только относятся к препаратам первой линии для лечения сердечной недостаточности, они оказывают прямое воздействие на основные звенья патогенеза воспалительных заболеваний миокарда. Их антиапоптотическое и противовоспалительное действие связано со снижением продукции активированными Т-лимфоцитами провоспалительных цито- и хемокинов, с уменьшением повреждающего действия цитотоксических Т-лимфоцитов, а также с влиянием этих классов лекарственных препаратов на дифференцировку и миграцию В-лимфоцитов, продукцию ими миозинспецифичных аутоантител [18, 19]. Однако плеiotропные свойства ингибиторов АПФ при воспалительных заболеваниях миокарда подтверждены только на экспериментальных моделях аутоиммунного миокардита. Кроме того, эти препараты применяются с целью предупреждения развития ремоделирования миокарда, развивающегося вследствие повреждающего действия вирусов и повышения уровня ангиотензина II в плазме крови [20]. Дозы ингибиторов АПФ титруются под контролем артериального давления, динамики недостаточности кровообращения, ЭхоКГ-критериев в динамике.

В числе основных средств лечения сердечной недостаточности остаются сердечные гликозиды. Однако результаты экспериментальных исследований показали, что назначение сердечных гликозидов при миокардите усиливает повреждение кардиомиоцитов, индуцирует экспрессию и продукцию провоспалительных цитокинов, увеличивает лимфоцитарную инфильтрацию в миокарде и снижает выживаемость экспериментальных животных [21]. При этом дозы дигоксина, которые использовались в эксперименте, в 12 раз превышали среднетерапевтические дозы, применяемые в клинической практике. Учитывая экспериментальные данные, а также клинический опыт, назначение сердечных гликозидов у больных с подозрением на миокардит требует особого обоснования и в дальнейшем тщательного мониторинга в связи с высоким риском развития жизнеопасных нарушений ритма и проводимости [22]. Сердечные гликозиды назначаются с осторожностью, обычно в поддерживающей дозе без предварительного насыщения. Абсолютным показанием к назначению препаратов являются нарушения ритма в виде мерцания или трепетания предсердий. Абсолютным противопоказанием к назначению является брадикардия, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада.

Как показывает клинический опыт, основные трудности при выборе оптимального метода лечения воспалительных заболеваний миокарда возникают не в отношении поддерживающей, а этиопатогенетической терапии. Учитывая роль нарушений Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе миокардита, наиболее дискуссионным является вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии. За последние 15 лет эффективность глюкокортикостероидной терапии, а также комбинированной иммуносупрессивной терапии в лечение больных с лимфоцитарным миокардитом, диагноз которого подтвержден на основании эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), оценивалась в

более чем 20 неконтролируемых клинических исследований [23, 24]. Неожиданным оказался тот факт, что назначение иммуносупрессивной терапии, приводившее к быстрому разрешению морфологических изменений, свойственных активному миокардиту, и регрессу неспецифических воспалительных маркеров заболевания, не сопровождалось положительной динамикой сократительной способности левого желудочка. Поэтому неконтролируемые клинические исследования не ответили на вопрос, связано ли улучшение сократительной способности левого желудочка с проводимой иммуносупрессивной терапией или обусловлено стандартной терапией СН и процессом спонтанного выздоровления [17].

По данным А. Frustaci (2003), 49% включенных в исследование больных с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным лимфоцитарным миокардитом не отвечали на комбинированную иммуносупрессивную терапию [25]. У большинства из этих больных (85%) при молекулярно-биологическом исследовании биопсийного материала выявлены вирусы в миокарде. Напротив, у больных с положительной динамикой фракции выброса на фоне специфического лечения в 90% случаев зарегистрирован повышенный титр антимиокардиальных антител и только в 14% случаев вирусы в миокарде. Высокий процент вирусного генома в группе пациентов, не отвечавших на иммуносупрессивную терапию, указывает на возможную реактивацию вирусной инфекции как причину неблагоприятного исхода при миокардите. Однако отсутствие контрольной группы, данных о репликативной способности кардиотропных вирусов, а также рандомизации при проведении исследования затрудняет интерпретацию полученных данных.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании TIMIC (2009) учтены недостатки дизайна предыдущего исследования [26]. Для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии в исследовании TIMIC отобраны пациенты с гистологическими и иммуногистохимическими признаками миокардита с отсутствием вирусного генома в миокарде, длительным анамнезом (> 6 мес) сердечной недостаточности и фракцией выброса < 45%, не отвечавшие на стандартную терапию, т.е. потенциальными кандидатами для специфической терапии были пациенты с подострым или хроническим миокардитом, о чем свидетельствовал высокий процент фиброзных изменений в миокарде (22—23%). Через 6 мес на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии, отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка по сравнению с контрольной группой стандартной терапии СН.

Полученные данные послужили дополнительным подтверждением предположению о том, что рутинное использование иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано (уровень доказательности А) [27]. Решение о назначении патогенетического лечения должно приниматься при неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда с аутоиммунным компонентом, в пользу которого свидетельствует экспрессия главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса на клетках миокарда и повышенный титр кардиотропных антимиокардиальных антител в сыворотке

крови. Кроме того, перед началом иммуносупрессивной терапии необходимо исключить персистирующую или латентную вирусную инфекцию в миокарде с помощью ПЦР-методов, так как установлено отрицательное действие глюкокортикоидов на элиминацию возбудителя и репаративные процессы в миокарде [27, 28, 29]. При наличии высокого титра аутоантител методом выбора является иммуноадсорбция, плазмаферез [30].

Учитывая значительную роль иммунологических нарушений в развитии миокардита и прогрессировании сердечной недостаточности, особенностью последнего десятилетия явилось включение иммуноотропных средств в лечение заболевания. Следует отметить, что отношение к введению внутривенных иммуноглобулинов неоднозначно. По данным ряда исследований последних лет, в/в введение иммуноглобулинов не оказывает выраженного положительного влияния на течение заболевания [31].

Эффективность поливалентных иммуноглобулинов для внутривенного введения при воспалительных заболеваниях миокарда подтверждена только пилотными нерандомизированными клиническими исследованиями или описанием единичных клинических случаев на примере больных с фульминантным или острым миокардитами [33, 34]. Исключение составляют два плацебоконтролируемых рандомизированных исследования. В первом из них эффективность внутривенных иммуноглобулинов оценивалась у больных хронической СН, до 60% которых составляли пациенты ишемической болезнью сердца. На фоне лечения отмечено снижение уровня предсердного натрийуретического пептида, провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкина- $\beta$ ), а также повышение концентрации противовоспалительного интерлейкина-10, несмотря на отсутствие положительной динамики глобальной сократительной способности левого желудочка [35]. Во втором исследовании поликлональные иммуноглобулины применялись для лечения пациентов с недавно возникшей дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (< 6 мес), 16% из которых имели морфологические признаки воспалительного процесса в миокарде. К сожалению, применение высоких доз иммуноглобулинов у этой категории больных не сопровождалось увеличением фракции выброса левого желудочка, что, возможно, обусловлено подбором потенциальных кандидатов для терапии. Вероятно, данный класс препаратов наиболее эффективен в ранние сроки заболевания или у пациентов с острым миокардитом [36].

Период репликации вируса, наиболее уязвимый для специфической противовирусной терапии, занимает короткий временной интервал в начальной стадии заболевания [37]. Клинически он соответствует фульминантному или острому вирусному миокардиту. К сожалению, даже в этот короткий период использовать этиотропную терапию для вирусных инфекций, вызывающих развитие воспалительного заболевания миокарда, не представляется возможным, что связано с отсутствием специфических препаратов против кардиотропных вирусов, в отличие от герпетической и цитомегаловирусной инфекций. Вместе с тем на примере исследований *in vitro* и *in vivo* наглядно продемонстрирована способность интерферонов предупреждать развитие вирусного миокардита [20]. В частности, интерферон- $\beta$ , наряду с прямым виростатическим эффектом, препятствует распространению вируса за счет активации клеточного иммунитета. Несмотря на очевидные преимущества

данного класса лекарственных препаратов, превентивное назначение интерферона до развития заболевания или на стадии латентной инфекции в клинической практике нереально. Поэтому информацию о клинической эффективности интерферонов при воспалительных заболеваниях миокарда можно получить, анализируя результаты лечения больных, уже имеющих дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [37, 38]. Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование BICC (Betaferon In Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy), которое было завершено в 2008 г., показало, что терапия интерфероном- $\beta$  у больных с фракцией выброса около 44% и анамнезом СН более 6 мес в 2 раза уменьшала вирусную нагрузку в миокарде (32% против 17%;  $p=0,048$ ), но не влияла на гемодинамические показатели, лабораторные маркеры и воспалительные изменения в миокарде [39]. Эффект снижения функционального класса СН на фоне 12 нед терапии ( $p=0,013$ ) нивелировался к 24-й нед лечения ( $p=0,073$ ). Однако при оценке комбинированной конечной точки выявлен положительный эффект на фоне терапии интерфероном- $\beta$ . Нерешенными в процессе исследования остались вопросы экономической эффективности и безопасности терапии интерфероном- $\beta$ , так как назначение препарата требовало не только обязательного проведения эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), но и молекулярно-биологического исследования на вирусный геном с оценкой репликативной активности вируса. Кроме того, не определены и оптимальные сроки для начала терапии интерфероном. Нет и убедительных доказательств негативного влияния персистирующей или латентной вирусной инфекции на прогноз больных с воспалительными заболеваниями миокарда [28, 40]. Вместе с тем проведение терапии интерфероном может обсуждаться в качестве первого этапа у пациентов с персистирующей вирусной инфекцией перед назначением иммуносупрессивных препаратов.

Лечение нарушений ритма при воспалительных заболеваниях сердца имеет свои особенности и проводится при пароксизмальных наджелудочковых нарушениях ритма, трепетаниях предсердий, эктопической предсердной тахикардии, частой политопной или желудочковой экстрасистолии, аллоритмиях [41].

Эффективность лечения миокардита зависит от этиологии, правильности соблюдения постельного режима, адекватности этиотропной терапии, длительности курса лечения, выполнимости курса лечения родителями и самим ребенком.

Излечением от миокардита считается уменьшение размеров сердца, ликвидация симптомов сердечной недостаточности, нормализация показателей насосной и сократительной функции миокарда по Эхо-критериям, нормализация лабораторных показателей, отсутствие диагностических специфических маркеров повреждения миокарда и титров специфических антител к структурам миокарда [42, 43, 44]. Стандартные сроки лечения острого миокардита в зависимости от степени тяжести составляют от 1 до 3 мес [45].

Прогноз заболевания у больных с миокардитом определяется патогенностью возбудителя, возрастом пациента, характером течения болезни и адекватностью терапии. При острых кардитах с клиническими проявлениями возможно как полное выздоровление с ликвидацией морфологических изменений, так и развитие диффузного миокардиосклероза. Молниеносный (фульминантный) миокардит при адекватной инотропной поддержке в остром периоде может сопровождаться лучшими исходами, чем острый миокардит [46, 47].

Таким образом, этиопатогенетическая терапия воспалительных заболеваний миокарда сегодня представлена широким спектром иммуносупрессивных, иммуномодулирующих и противовирусных препаратов. Эффективность иммуносупрессивной терапии в соответствии с принципами доказательной медицины сегодня подтверждена только для больных с гигантоклеточным, гранулематозным, аутоиммунными и аллергическими миокардитами. Рутинное назначение иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано и может обсуждаться в случае неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН. Требуют дальнейших исследований перспективы применения иммуномодулирующей и противовирусной терапии с определением потенциальных кандидатов и режима дозирования препаратов. Но без сомнения, очевидным является то, что пациенты с умеренным и тяжелым течением воспалительного заболевания миокарда нуждаются в верификации диагноза и подборе индивидуальной терапии в условиях специализированной клиники.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / под ред. М.А. Школьниковой, Е.И. Алексеевой. — М., 2011. — 143 с.
2. Yajima, T. Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus / T. Yajima, K.U. Knowlton // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119, № 19. — P.2615—2624.
3. Басаргина, Е.Н. Миокардиты у детей: пособие для врачей / Е.Н. Басаргина. — М., 2008. — 27 с.
4. Liu, Z. Coxsackievirus-induced myocarditis: new trends in treatment / Z. Liu, J. Yuan, B. Yanagawa [et al] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — Vol. 3 (4). — P.641—650.
5. Логинова, М.С. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией / М.С. Логинова, Л.В. Брегель, В.М. Субботин [и др.] // *Сибирский медицинский журнал* (г. Иркутск). — 2012. — Т. 110, № 3. — С.79—81.
6. Smets, K. Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E. Wollants, K. Lagrou // *Journal of Clinical Virology*. — 2008. — Vol. 12. — P.32—38.
7. Дегтярева, Е.А. Сифилитическая инфекция и варианты поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Е.А. Дегтярева, Л.А. Захарова, В.И. Муры, А.А. Шохин // *Вопросы практической педиатрии*. — 2010. — Т. 5, № 2. — С.23—28.
8. Adams, K.F. HFSA. 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline / K.F. Adams, J. Lindenfeld, M.O. Arnold, D.W. Baker [et al.] // *J. Cardiac Failure*. — 2006. — Vol. 12. — P.122.
9. Jared, W. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment / W. Jared, M. William, G. William // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P.876—890.
10. Стреляева, А.В. Токсическая кардиопатия и миокардиты пециломикозной и иной этиологии у детей / А.В. Стреляева, Х.Н. Шадыева, Н.Б. Лазарева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. — 2010. — № 3. — С.46—52.
11. Руженцова, Т.А. Метаболическая терапия миокардитов и кардиомиопатий у детей, больных распространенными острыми инфекционными заболеваниями / Т.А. Руженцова, А.В. Горелов, Т.В. Смирнова, Л.А. Счастливых // *Инфекционные болезни*. — 2010. — Т. 8, № 3. — С.39—45.
12. Толстикова, Т.В. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей / Т.В. Толстикова, Л.В. Брегель, В.Т. Киклевич, В.М. Субботин // *Сибирский*

- медицинский журнал (г. Иркутск). — 2010. — Т. 96, № 5. — С.33—35.
13. Стреляева, А.В. Пециломикозные атипичные миокардиты у детей и особенности их лечения / А.В. Стреляева, Э.П. Гаспарян, И.В. Терес [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 5. — С.58—63.
  14. Camm, J. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Myocardial Diseases / J. Camm, O.M. Hess. — Blackwell Publishing, 2006.
  15. Kindermann, I. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
  16. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, № 1. — С.57.
  17. Myocarditis: Current Treatment. Overview. (Section 16) // Journal of Cardiac Failure. — 2006. — Vol. 12, № 1. — P.120—122.
  18. Bahk, T.J. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis / T.J. Bahk, M.D. Daniels, J.S. Leon [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 125, № 1. — P.85—93.
  19. Liu, H. Immunoregulatory effects of carvedilol on rat experimental autoimmune myocarditis / H. Liu, W. Li, W. Gu [et al.] // Scand. J. Immunol. — 2010. — Vol. 71, № 1. — P.38—44.
  20. Li, L. IFN- $\alpha$  expression and antiviral effects are subtype- and cell type specific in the cardiac response to viral infection / L. Li, B. Sherry // Virology. — 2010. — Vol. 396, № 1. — P.59—68.
  21. Matsumori, A. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity / A. Matsumori, H. Igata, K. Ono [et al.] // Jpn. Circ. J. — 1999. — Vol. 63, № 12. — P.934—940.
  22. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29, № 17. — P.2073—2082.
  23. Cooper, L.T. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from AHA, ACC and ESC / L.T. Cooper, K. Baughman, A.M. Feldman [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — doi: 10.1093.
  24. Baughman, K.L. Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria / K.L. Baughman // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P.593—595.
  25. Frustaci, A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Calabrese [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 6. — P.857—863.
  26. Frustaci, A. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study / A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30, № 16. — P.1995—2002.
  27. Cooper, L.T. Jr. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis / L.T. Jr. Cooper, J.M. Hare, H.D. Tazelaar [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 102, № 11. — P.1535—1539.
  28. Kul, U. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, M. Noutsias [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 111, № 7. — P.887—93.
  29. Smets, K. Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E.J. Wollants K. Lagrou // Journal of Clinical Virology. — 2008.
  30. Schuerer, D.J. Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement / D.J. Schuerer, N.S. Kolovos, K.V. Boyd, C.M. Coopersmith // Chest. — 2008. — Vol. 134, № 1. — P.179—184.
  31. Schultz, J.C. Diagnosis and treatment of viral myocarditis / J.C. Schultz, A.A. Hilliard, L.T. Cooper, C.S. Rihal // Mayo Clin. Proc. — 2009. — Vol. 84, № 11. — P.1001—1009.
  32. Robinson, J.L. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis / J.L. Robinson, L. Hartling, E. Crumley [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. — 2005. — Vol. 2, № 5(1). — P.12.
  33. Goland, S. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature / S. Goland, L.S.C. Czer, R.J. Siegel [et al.] // Can. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 24, № 7. — P.571—574.
  34. Gullestad, L. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / L. Gullestad, H. Aass, J.G. Fjeld [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 103, № 2. — P.220—225.
  35. McNamara, D.M. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy / D.M. McNamara, R. Holubkov, R.C. Starling [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 103, № 18. — P.2254—2259.
  36. Udi, N. Intravenous immunoglobulin. Indications and mechanisms in cardiovascular diseases / N. Udi, S. Yehuda // Autoimmunity Reviews. — 2008. — № 7. — P.445—452.
  37. Nishio, K. Pericarditis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during therapy with pegylated interferon alfa-2a for chronic hepatitis C / K. Nishio, T. Konndo, S. Okada [et al.] // World J. Hepatol. — 2010. — Vol. 2, № 9. — P.358—361.
  38. Kul, U. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, P.L. Schwimmberk [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 22. — P.2793—2798.
  39. Zimmermann, O. Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy: a role for specific therapy? / O. Zimmermann, C. Rodewald, M. Radermacher [et al.] // J. Card. Fail. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P.348—356.
  40. Kindermann, I. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
  41. Dickstein, K. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure / K. Dickstein, P.E. Vardas, A. Auricchio [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — Aug. 27.
  42. De March Ronsoni, R. The use of Levosimendan for myocardial pathy due to acute Chagas' disease / R. de March Ronsoni, R.V. Feijo, L.H. Melo [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 136, № 2. — P.233—235.
  43. Latva-Hirvela, J. Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis / J. Latva-Hirvela, V. Kyto, A. Saraste [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 39, № 10. — P.876—882.
  44. Maher, K.O. B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Disease in Children / K.O. Maher [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — P.1484—1488.
  45. Полетаев, А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А.Б. Полетаев. — М.: МИКПОШ, 2010. — 218 с.
  46. Henke, A. Coxsackievirus B3 vaccines: use as an expression vector for prevention of myocarditis / A. Henke, N. Jarasch, P. Wutzler // Expert Rev. Vaccines. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P.1557—1567.
  47. Fish, A.E. Lyme Carditis / A.E. Fish, Y.B. Pride, D.S. Pinto // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 22, № 2. — P.275—288.

## REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendacii po detskoj kardiologii i revmatologii / pod red. M.A. SHkol'nikovoi, E.I. Alekseevoi. — М., 2011. — 143 с.
2. Yajima, T. Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus / T. Yajima, K.U. Knowlton // Circulation. — 2009. — Vol. 119, № 19. — P.2615—2624.

3. *Basargina, E.N.* Miokardity u detei: posobie dlya vrachei / E.N. Basargina. — M., 2008. — 27 s.
4. *Liu, Z.* Coxsackievirus-induced myocarditis: new trends in treatment / Z. Liu, J. Yuan, B. Yanagawa [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — Vol. 3 (4). — P.641—650.
5. *Loginova, M.S.* Porazhenie serdca u detei s citomegalovirusnoi infekciei / M.S. Loginova, L.V. Bregel', V.M. Subbotin [i dr.] // *Sibirskii medicinskii zhurnal (g. Irkutsk).* — 2012. — T. 110, № 3. — S.79—81.
6. *Smets, K.* Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E. Wollants, K. Lagrou // *Journal of Clinical Virology.* — 2008. — Vol. 12. — P.32—38.
7. *Degtyareva, E.A.* Sifiliticheskaya infekciya i varianty porazheniya serdechno-sosudistoi sistemy u novorozhdennyh detei / E.A. Degtyareva, L.A. Zaharova, V.I. Muryi, A.A. SHohin // *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* — 2010. — T. 5, № 2. — S.23—28.
8. *Adams, K.F.* HFSA. 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline / K.F. Adams, J. Lindenfeld, M.O. Arnold, D.W. Baker [et al.] // *J. Cardiac Failure.* — 2006. — Vol. 12. — P.122.
9. *Jared, W.* Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment / W. Jared, M. William, G. William // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P.876—890.
10. *Strelyaeva, A.V.* Toksicheskaya kardiopatiya i miokardity pecilomikoznoi i inoi etiologii u detei / A.V. Strelyaeva, H.N. Shadyeva, N.B. Lazareva [i dr.] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* — 2010. — № 3. — S.46—52.
11. *Ruzhencova, T.A.* Metabolicheskaya terapiya miokarditov i kardiomiopatii u detei, bol'nyh rasprostranennymi ostryimi infekcionnymi zabolevanijami / T.A. Ruzhencova, A.V. Gorelov, T.V. Smirnova, L.A. Schastnyh // *Infekcionnye bolezni.* — 2010. — T. 8, № 3. — S.39—45.
12. *Tolstikova, T.V.* Kardial'nye oslozhneniya pri infekcionnom mononukleoze u detei / T.V. Tolstikova, L.V. Bregel', V.T. Kiklevich, V.M. Subbotin // *Sibirskii medicinskii zhurnal (g. Irkutsk).* — 2010. — T. 96, № 5. — S.33—35.
13. *Strelyaeva, A.V.* Pecilomikoznye atipichnye miokardity u detei i osobennosti ih lecheniya / A.V. Strelyaeva, E.R. Gasparyan, I.V. Teres [i dr.] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* — 2011. — № 5. — S.58—63.
14. *Camm, J.* The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Myocardial Diseases / J. Camm, O.M. Hess. — Blackwell Publishing, 2006.
15. *Kindermann, I.* Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
16. Nacional'nye rekomendacii VNOK I OASN po diagnostike i lecheniyu HSN (tretii peresmotr) // *Serdechnaya nedostatochnost'.* — 2010. — T. 11, № 1. — S.57.
17. Myocarditis: Current Treatment. Overview. (Section 16) // *Journal of Cardiac Failure.* — 2006. — Vol. 12, № 1. — P.120—122.
18. *Bahk, T.J.* Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis / T.J. Bahk, M.D. Daniels, J.S. Leon [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 125, № 1. — P.85—93.
19. *Liu, H.* Immunoregulatory effects of carvedilol on rat experimental autoimmune myocarditis / H. Liu, W. Li, W. Gu [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 71, № 1. — P.38—44.
20. *Li, L.* IFN- $\alpha$  expression and antiviral effects are subtype- and cell type specific in the cardiac response to viral infection / L. Li, B. Sherry // *Virology.* — 2010. — Vol. 396, № 1. — P.59—68.
21. *Matsumori, A.* High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity / A. Matsumori, H. Igata, K. Ono [et al.] // *Jpn. Circ. J.* — 1999. — Vol. 63, № 12. — P.934—940.
22. *Dennert, R.* Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 17. — P.2073—2082.
23. *Cooper, L.T.* The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from AHA, ACC and ESC / L.T. Cooper, K. Baughman, A.M. Feldman [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — doi: 10.1093.
24. *Baughman, K.L.* Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria / K.L. Baughman // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P.593—595.
25. *Frustaci, A.* Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Calabrese [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 6. — P.857—863.
26. *Frustaci, A.* Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virusnegative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study / A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 16. — P.1995—2002.
27. *Cooper, L.T. Jr.* Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis / L.T. Jr. Cooper, J.M. Hare, H.D. Tazelaar [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 102, № 11. — P.1535—1539.
28. *Kul, U.* High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, M. Noutsias [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 7. — P.887—93.
29. *Smets, K.* Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E.J. Wollants K. Lagrou // *Journal of Clinical Virology.* — 2008.
30. *Schuerer, D.J.* Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement / D.J. Schuerer, N.S. Kolovos, K.V. Boyd, C.M. Coopersmith // *Chest.* — 2008. — Vol. 134, № 1. — P.179—184.
31. *Schultz, J.C.* Diagnosis and treatment of viral myocarditis / J.C. Schultz, A.A. Hilliard, L.T. Cooper, C.S. Rihal // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — Vol. 84, № 11. — P.1001—1009.
32. *Robinson, J.L.* A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis / J.L. Robinson, L. Hartling, E. Crumley [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2005 — Vol. 2, № 5(1). — P.12.
33. *Goland, S.* Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature / S. Goland, L.S.C. Czer, R.J. Siegel [et al.] // *Can. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 24, № 7. — P.571—574.
34. *Gullestad, L.* Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / L. Gullestad, H. Aass, J.G. Fjeld [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 2. — P.220—225.
35. *McNamara, D.M.* Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy / D.M. McNamara, R. Holubkov, R.C. Starling [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 18. — P.2254—2259.
36. *Udi, N.* Intravenous immunoglobulin. Indications and mechanisms in cardiovascular diseases / N. Udi, S. Yehuda // *Autoimmunity Reviews.* — 2008. — № 7. — P.445—452.
37. *Nishio, K.* Pericarditis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during therapy with pegylated interferon alfa-2a for chronic hepatitis C / K. Nishio, T. Konndo, S. Okada [et al.] // *World J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 2, № 9. — P.358—361.
38. *Kul, U.* Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, P.L. Schwimmberk [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 22. — P.2793—2798.
39. *Zimmermann, O.* Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy: is there a role for specific therapy?

- / O. Zimmermann, C. Rodewald, M. Radermacher [et al.] // J. Card. Fail. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P.348—356.
40. *Kindermann, I.* Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
41. *Dickstein, K.* 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure / K. Dickstein, P.E. Vardas, A. Auricchio [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — Aug. 27.
42. *De March Ronsoni, R.* The use of Levosimendan for myocardial pathy due to acute Chagas' disease / R. de March Ronsoni, R.V. Feijo, L.H. Melo [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 136, № 2. — P.233—235.
43. *Latva-Hirvela, J.* Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis / J. Latva-Hirvela, V. Kytö, A. Saraste [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 39, № 10. — P.876—882.
44. *Maher, K.O.* B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Disease in Children / K.O. Maher [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — P.1484—1488.
45. *Poletaev, A.B.* Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomediciny) / A.B. Poletaev. — M.: MIKLOSH, 2010. — 218 s.
46. *Henke, A.* Coxsackievirus B3 vaccines: use as an expression vector for prevention of myocarditis / A. Henke, N. Jarasch, P. Wutzler // Expert Rev. Vaccines. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P.1557—1567.
47. *Fish, A.E.* Lyme Carditis / A.E. Fish, Y.B. Pride, D.S. Pinto // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 22, № 2. — P.275—288.

© О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов, 2013

УДК 616-056.3-02:615

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

**ОЛЕСЯ ВАЛЕРЬЕВНА СКОРОХОДКИНА**, докт. мед. наук, проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-392-50-45, e-mail: olesya-27@rambler.ru;

**АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ЛУНЦОВ**, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог Республиканского центра клинической иммунологии ГАЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Россия, тел. 8-927-429-24-70, e-mail: lountsov@rambler.ru

**Реферат.** В обзоре дана клиническая характеристика проявлений гиперчувствительности при применении антибактериальных средств, представлены современные подходы к диагностике лекарственной аллергии.

**Ключевые слова:** антибактериальные средства, гиперчувствительность, диагностика лекарственной аллергии.

## DRUG ALLERGY IN ANTIBIOTICS USING

**OLESYA V. SKOROKHODKINA, ALEKSEY V. LUNTSOV**

**Abstract.** Clinical characteristics of symptoms of hypersensitivity in antibiotics using and modern approaches to the diagnosis of drug allergy are given in the review.

**Key words:** antibiotics, hypersensitivity, drug allergy diagnosis.

Аллергические реакции или реакции гиперчувствительности на антибактериальные препараты — это иммунологический ответ на антибиотик или его метаболиты, приводящие к развитию клинически значимых нежелательных реакций. Для этих реакций, так же как и для других аллергических реакций, характерны следующие черты:

1. В их основе лежат иммунологические механизмы.
2. Реакции встречаются у относительно небольшого количества больных.
3. Возникают после предшествующего контакта с данным антибактериальным препаратом или препаратом с подобным химическим строением.
4. Развиваются быстро при повторном введении аллергена.

Большинство иммунологически опосредованных реакций возникают на метаболиты антибактериальных препаратов. Однократные профилактические дозы (например, в хирургии) реже вызывают сенсibilизацию, по сравнению с длительным парентеральным применением антибиотиков в высоких дозах. Следует иметь

в виду, что частые повторные курсы антибактериальной терапии с большей вероятностью могут привести к развитию аллергических реакций, нежели чем курсы терапии, разделенные временным промежутком в несколько лет. Играет роль и путь введения антибиотика. Так, наибольший риск формирования сенсibilизации имеет местное применение препарата, несколько в меньшей степени индуцирует сенсibilизацию парентеральный путь введения. Пероральный путь введения антибиотика является менее реактогенным в плане индукции лекарственной аллергии, хотя, безусловно, такая возможность не исключается. Кроме того, существует целый ряд заболеваний, при которых частота аллергических реакций на антибиотики возрастает. У пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом, ВИЧ, при хроническом лимфолейкозе, подагре, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например, при применении ампициллина (50—80%) и ко-тримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развиваются явления бронхоспазма как проявление лекарственной аллергии

на антибактериальные лекарственные средства. При этом существует мнение, которое подтверждается практикой, что наличие atopических заболеваний, таких как пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит и др., не является фактором риска развития аллергических реакций на антибиотики. В то же время необходимо помнить, что анафилактические реакции у пациентов с atopией могут протекать более тяжело [1, 2, 3, 4].

Факторами риска формирования аллергической реакции со стороны больного являются генетические и конституциональные особенности, возраст, пол, наличие предшествующих проявлений лекарственной аллергии. Следует отметить, что лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей младшего возраста и пожилых.

Аллергические реакции на антибиотики, как и лекарственная аллергия на другие лекарственные средства, может быть классифицирована по четырем типам аллергических реакций (классификация по Джеллу и Кумбсу). Кроме того, существует классификация, которая также учитывает тип реакции, время развития, а также клинические проявления ЛА (таблица) [1].

Безусловно, наиболее грозным осложнением терапии антибиотиками является анафилактическая реакция. **Анафилаксия** — острая, развивающаяся в течение 5—30 мин после применения антибактериального препарата, опасная для жизни реакция, для которой характерны диффузная эритема, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, аритмии и др. Термин «анафилаксия» применяется для IgE-опосредованных аллергических реакций, а для реакций с подобной клинической картиной, без иммунологического механизма (псевдоаллергических), применяется термин «анафилактоидные» реакции. Наиболее частой причиной развития анафилаксии является пенициллин, который дает до 75% летальных исходов вследствие анафилактических реакций.

К немедленному и/или ускоренному вариантам реакций относят **крапивницу и ангиоотек (отек Квинке)**. Крапивница и ангиоотек являются одними из наиболее распространенных проявлений лекарственной аллергии. Среди антибактериальных препаратов самой частой причиной развития крапивницы является пенициллин [1, 2]. Симптоматика со стороны кожи обычно развивается в течение нескольких часов после

применения препарата (в случае предшествующей сенсibilизации) и быстро исчезает после его отмены. Хроническая крапивница (длительностью более 6 нед) может сохраняться и после прекращения приема антибиотика, вызвавшего реакцию. Для выяснения этиологической роли антибиотика в формировании реакции можно использовать кожные аллергические пробы. Однако ряд препаратов (полимиксин, ципрофлоксацин и др.) может вызывать крапивницу без вовлечения IgE, путем активации комплемента или прямого действия на тучные клетки (псевдоаллергический механизм) — в этом случае кожные пробы обычно неинформативны.

Из поздних генерализованных проявлений лекарственной аллергии на антибиотики следует выделить **сывороточноподобный синдром (СС)**. В классическом варианте сывороточная болезнь развивается при введении белков (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.п.). Поэтому реакции, аналогичные по клинической картине сывороточной болезни, но развивающиеся при назначении низкомолекулярных соединений, какими являются в том числе и антибиотики, принято обозначать как СС. В этом случае в качестве антигена выступает комплекс гаптена с эндогенным белком. Основной механизм развития СС связан с образованием иммунных комплексов и с последующей их фиксацией в органах-мишенях, активацией комплемента и цитотоксических клеток. К антибактериальным препаратам, наиболее часто являющимися причиной сывороточноподобного синдрома, относят β-лактамы, сульфаниламиды и стрептомицин [2, 3, 19]. Обычно СС развивается на 7—21-е сут от начала применения антибиотика. Если пациент получал антибактериальный препарат ранее, первые проявления могут возникнуть уже через несколько часов. Среди клинических симптомов наиболее часто отмечается лихорадка и недомогание (100%), крапивница (90%), артралгия (50—70%), лимфоаденопатия, поражение внутренних органов (50%). Сывороточноподобный синдром часто разрешается самостоятельно после отмены антибиотика, по мере элиминации из организма иммунных комплексов [4].

Еще одним вариантом поздних аллергических реакций является **лекарственная лихорадка (ЛЛ)**. Возникновение лекарственной лихорадки, как правило, совпадает по времени с назначением антибактериального препарата, а после его отмены она исчезает, если

**Классификация аллергических реакций на антибиотики по времени их развития**

Тип реакции	Время развития, ч	Клиническое проявление	Примечание
Немедленные	0—1	Анафилаксия Крапивница/отек Квинке Ларингоспазм Отек гортани Гипотензия	При аллергии на пенициллин. Часто обусловлены сенсibilизацией к минорным детерминантам. Часто обусловлены уже существующими IgE
Ускоренные	1—172	Крапивница/отек Квинке Отек гортани Ларингоспазм	Часто обусловлены вновь синтезированными IgE. При аллергии на пенициллин. Часто обусловлены сенсibilизацией к главной детерминанте
Поздние	> 72	Кореподобная сыпь Интерстициальный нефрит Гемолитическая Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Сывороточноподобный синдром Лекарственная лихорадка Синдром Стивенса—Джонсона	Как правило, механизм развития не связан с IgE

нет других причин, объясняющих ее возникновение. ЛЛ может быть единственным проявлением лекарственной аллергии. Патогенез ЛЛ окончательно не установлен, наиболее вероятным является иммунокомплексный механизм развития осложнения. Не исключается и вклад в формирование ЛЛ цитокинов, которые вырабатываются активированными клетками, в ходе иммунного ответа. Наиболее часто лекарственную лихорадку вызывают  $\beta$ -лактамы, сульфаниламиды, стрептомицин, ванкомицин, хлорамфеникол. У госпитализированных пациентов частота возникновения ЛЛ может составлять до 10%. Как правило, ЛЛ возникает на 6—8-е сут от начала терапии АП и почти всегда разрешается спустя 48—72 ч после его отмены. Однако при повторном применении препарата ЛЛ может возникать значительно быстрее — в течение нескольких часов. Лихорадка может достигать значений 39,0—40,0°C, при этом типичной температурной кривой не существует. Наиболее специфическим симптомом ЛЛ является относительная брадикардия (несоответствие частоты сердечных сокращений и выраженности лихорадки). Нередко она сопровождается эозинофилией, лейкоцитозом, ускорением СОЭ, тромбоцитопенией и высыпаниями, которые сопровождаются зудом. Специфической терапии ЛЛ не требуется, необходима немедленная отмена антибактериального препарата, вызвавшего ее развитие [1, 4].

К поздним проявлениям лекарственной аллергии на антибиотики относится и *макулопапулезная или кореподобная сыпь*, которая является одним из самых частых проявлений лекарственной аллергии, чаще возникает при применении полусинтетических пенициллинов и сульфаниламидов. Обычно высыпания локализируются симметрично, проявляются в виде эритематозных пятен и папул, имеющих тенденцию к слиянию, которые редко поражают ладони и подошвы. Сыпь часто возникает на конечностях или местах наибольшего давления. Высыпания обычно развиваются в течение первой недели применения антибактериального препарата, могут исчезать самостоятельно, даже при продолжении его применения. Сыпь не всегда возникает при повторном применении антибиотика, вызвавшего ее впервые. Тем не менее в редких случаях высыпания могут прогрессировать вплоть до развития генерализованной эритродермии или эксфолиативного дерматита. Поэтому при возникновении сыпи рекомендуется прекратить прием антибактериального лекарственного средства.

*Контактный аллергический дерматит* (КАД) — наиболее типичное проявление аллергической реакции замедленного типа при нанесении антибиотиков на кожу. Для него характерно наличие зуда, эритемы, везикулезных и макулопапулезных высыпаний, а в случае хронического течения — инфильтрации и лихенизации. Сенсibilизация обычно развивается в течение 5—7 дней, но если антибиотик или другие, сходные по химическому строению препараты, применялись ранее (местно или системно), то КАД может развиваться через 24 ч. Наиболее частой причиной развития КАД является неомидин.

Таким образом, знание основных клинических проявлений лекарственной аллергии на антибиотики позволяет своевременно заподозрить диагноз, отменить «виновный» препарат и предотвратить тяжелые последствия.

Среди различных групп антибактериальных препаратов *пенициллин и другие  $\beta$ -лактамы анти-*

*биотики* заслуживают особого внимания, прежде всего, в связи с широким их применением в практике и частотой развития лекарственных осложнений. Около 10% госпитализированных больных указывают на наличие у них аллергической реакции на пенициллин. В то же время обследование этих больных на предмет наличия у них лекарственной аллергии указывает на отсутствие сенсibilизации. Подобные ошибки в диагностике лишают больного возможности приема высокоэффективной группы лекарственных препаратов. Согласно данным литературы, вероятность развития сенсibilизации к  $\beta$ -лактамам антибиотикам после курса лечения составляет около 2%. Атопическая конституция не повышает риска формирования гиперчувствительности к пенициллину, однако если сенсibilизация приобретена, вероятность развития тяжелых анафилактических реакций, в том числе угрожающих жизни, существенно увеличивается. В то же время имеются сведения, что сенсibilизация к пенициллину у пациента ежегодно снижается примерно на 10%, а у 78% пациентов через 10 лет кожные пробы на пенициллин становятся отрицательными. В связи с этим можно подвергнуть сомнению факт наличия лекарственной аллергии на пенициллин как диагнозе, сопровождающем пациента всю жизнь и исключающем применение антибиотиков этой группы. Однако, учитывая риск развития тяжелых анафилактических реакций при применении пенициллина у данной группы больных, эти сведения требуют дальнейшего уточнения и проведения серьезных исследований.

У больных с предшествующими реакциями на пенициллин в 4—6 раз выше риск развития реакций на другие  $\beta$ -лактамы антибиотики в последующем. Применение препаратов этой группы приводит к развитию острых аллергических реакций примерно у двух третей больных с аллергией на пенициллин, в том числе в 5—10% случаев — к анафилактическому шоку, завершающемуся в 0,2—0,5% случаев летальным исходом.

Поскольку в основе структуры и природного пенициллина G, и полусинтетических пенициллинов лежит ядро в виде 6-аминопенициллановой кислоты, между ними возможны перекрестные реакции, что может привести к развитию клиники лекарственной аллергии при их применении у сенсibilизированного больного. Однако существуют исследования, показывающие довольно высокую частоту (18,7%) развития аллергической реакции в виде высыпаний различного характера при использовании ампициллина у пациентов с отрицательными кожными пробами на пенициллин и хорошей переносимостью последнего. Вероятно, это связано с гиперчувствительностью к боковым цепям молекул антибиотиков, которые у этих лекарственных средств различаются. Тем не менее назначение полусинтетических пенициллинов при подозрении на лекарственную аллергию к пенициллину у больного должно быть строго обосновано.

Кроме полусинтетических пенициллинов  $\beta$ -лактаманное кольцо присутствует в структуре цефалоспоринов, но вместо пятичленного тиазолидинового кольца в цефалоспоридах представлено шестичленное кольцо дигидротиазина. В связи с этим возможность развития перекрестных реакций между этими группами лекарственных препаратов также не исключена. Согласно данным литературы, введение цефалоспоринов больным с аллергией на пенициллин в анамнезе приводило

к развитию реакций у 5,6% больных с положительными результатами кожных проб на пенициллин, тогда как при негативном результате тестирования с пенициллином — лишь в 1,7% случаев [5, 6, 7].

Исследования о распространенности первичной аллергии на цефалоспорины немногочисленны. Считают, что при формировании иммунного ответа на цефалоспорины определяющая роль принадлежит антителам, взаимодействующим со специфическими боковыми цепями, а не с общей кольцевой структурой. Именно это может служить причиной низкой перекрестной реактивности внутри группы цефалоспоринов, имеющих общее структурное ядро, но различающихся по боковым цепям. Это может объяснить и факт низкой перекрестной реактивности цефалоспоринов и пенициллинов, основу структуры которых также составляет  $\beta$ -лактамное кольцо, но боковые цепи не имеют общих антигенных детерминант.

Карбапенемы, монобактамы и карбацефемы (локарарбеф) относятся к трем новым классам антибиотиков, в структуру которых также входит  $\beta$ -лактамное кольцо. При этом следует подчеркнуть, что между пенициллином и имипенемом отмечена выраженная перекрестная реактивность, что исключает применение этой группы препаратов у больных с аллергией на пенициллин. В свою очередь азтреонам является слабым иммуногенным антибиотиком, он, как правило, хорошо переносится больными с лекарственной аллергией на пенициллин и другие  $\beta$ -лактамы антибиотиков. Наконец, к  $\beta$ -лактамам антибиотикам относится и клавулановая кислота, которая обладает слабой антибактериальной активностью, но является мощным ингибитором  $\beta$ -лактамаз (часто комбинируют с амоксициллином). Имеются отдельные сообщения о возникновении острой аллергической реакции, связанной с применением клавулановой кислоты [7].

При лекарственной аллергии на пенициллин альтернативу  $\beta$ -лактамам антибиотикам могут составить **макролиды**. Однако необходимо помнить, что они сами также могут быть индукторами аллергических реакций, хотя достаточно редко. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются не чаще, чем в 0,5—1,0% и проявляются в виде кожных форм — крапивницы и макулопапулезных экзантем [22]. При использовании **фторхинолонов** АР возникают у 0,4—2,2% пациентов. Имеются данные, что применение фторхинолонов сопровождается повышением риска разрыва ахиллова сухожилия, что характерно для всех препаратов этой химической группы [23]. Тетрациклины также обладают относительно низким индексом сенсibilизации. Значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении хлортетрациклина и доксициклина. А при применении **аминогликозидов** аллергические реакции развиваются крайне редко, однако не исключена манифестация псевдоаллергических реакций.

Основные проявления лекарственной аллергии, индуцируемой **рифампицином**, состоят в кожных высыпаниях (макулопапулезного характера), тромбоцитопении, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке, интерстициальном нефрите. А введение **ванкомицина** в ряде случаев может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток и, как следствие, развитие анафилактикоидных реакций, проявляющихся внезапной гипотонией, синдромом «красного человека» [16, 24].

Таким образом, многообразие клинических проявлений, тяжесть течения, гетерогенность патогенетических механизмов ПЛР остро ставят проблему дифференциальной диагностики этих осложнений медикаментозной терапии, так как правильно поставленный диагноз определяет дальнейшую тактику лекарственной терапии и в конечном счете определяет исход основного заболевания.

В то же время следует признать, что, несмотря на значительное количество информационного материала по диагностике лекарственной аллергии, нет ни одного метода как *in vivo*, так и *in vitro*, который бы позволил врачу достаточно достоверно и без всякой опасности для больного поставить этиологический диагноз лекарственной аллергии.

Все существующие в настоящее время диагностические методы можно подразделить на три группы:

I. Аллергологический и фармакотерапевтический анамнез.

II. Тесты *in vivo*.

III. Тесты *in vitro*.

Анамнез. Тщательно собранный аллергологический и фармакотерапевтический анамнез (анамнез на предмет переносимости лекарственных средств) имеет основное значение в диагностике лекарственной аллергии. Он позволяет выделить больных группы риска, а также определить показания для дальнейших исследований другими методами. При сборе фармакотерапевтического анамнеза необходимо выяснить у больного следующие данные:

1. Выявить не характерные для заболевания признаки, по поводу которого назначено лечение, объективные и субъективные признаки, которые могут быть обусловлены введением лекарственного средства. В последующем *клиническую картину реакции необходимо зафиксировать в медицинской документации*.

2. Получить информацию о всех лекарственных средствах, принимавшихся больным в течение последнего месяца, а также о наблюдавшихся ранее реакциях на лекарства.

3. Оценить интервал времени между приемом подозреваемого лекарственного средства и проявлением клинических признаков реакции (наличие или отсутствие периода сенсibilизации). Если больной ранее не был сенсibilизирован к препарату или перекрестно реагирующему лекарственному средству, этот интервал редко бывает меньше недели. Для большинства медикаментов реакции обычно возникают в течение 1 мес после начала терапии.

4. Большое значение в формировании лекарственной аллергии имеет генетическая детерминированная предрасположенность к развитию аллергии и наличие сопутствующих заболеваний.

5. Причиной сенсibilизации может быть профессиональный контакт с лекарственными препаратами на фармацевтических производствах, в аптеках, медицинских и ветеринарных лечебных учреждениях.

Важно подчеркнуть, что при анализе данных фармакотерапевтического анамнеза необходимо учитывать возможность перекрестного реагирования различных медикаментозных средств за счет наличия в их структуре схожих антигенных детерминант.

Таким образом, детально собранный фармакотерапевтический анамнез позволяет не только своевременно заподозрить развитие лекарственной аллергии, составить определенное представление об аллергене,

сформулировать предварительный диагноз, но и правильно обосновать последующие этапы специфического обследования пациента.

Несмотря на большие успехи, достигнутые лабораторной диагностикой, мы еще далеки от того, чтобы достоверно диагностировать лекарственную аллергию при помощи тестов. Трудности разработки оптимальных и достоверных лабораторных тестов могут иметь разные причины. Как уже отмечалось, истинным аллергеном часто является неизвестный метаболит, а не нативный препарат. Процесс сенсибилизации может привести к образованию различного вида антител или сенсибилизированных лимфоцитов. Каждый из тестов только тогда информативен, когда его принцип адекватен иммунному механизму. Кроме того, не на всех стадиях развития реакции можно обнаружить антитела. Кроме того, непосредственно после манифестации аллергической реакции результаты тестов, как правило, отрицательны.

Таким образом, многообразные формы иммунного ответа, индуцируемые лекарственными средствами, отсутствие соответствующих антигенов (диагностических форм лекарственных аллергенов), связанных, в том числе, с метаболическими изменениями лекарственных средств в организме, препятствуют разработке приемлемых для клиники диагностических тестов, выполняемых *in vivo* и *in vitro*. Для практики важен вывод, что отрицательный результат теста не исключает аллергической реакции в последующем, а положительный не всегда свидетельствует о ней [1, 2, 3, 12].

Вторую группу составляют *тесты in vivo*, которые предполагают постановку кожных и провокационных проб. Отношение различных авторов к вопросу о диагностической ценности метода кожного тестирования весьма разноречно: некоторые из них категорически отрицают возможность применения кожных проб для диагностики лекарственной аллергии, основываясь на том, что введение в кожу самых минимальных количеств лекарства у сенсибилизированных больных может вызвать очень быструю и тяжелую анафилактическую реакцию. Другие авторы считают кожные и провокационные пробы основными методами диагностики лекарственной аллергии.

Большинство же авторов, признавая некоторые недостатки кожного тестирования, считают целесообразным применение этого метода в диагностике лекарственной аллергии [1, 20]. Кожные пробы позволяют выявить риск развития анафилактической реакции преимущественно в отношении высокомолекулярных веществ, несущих множество антигенных детерминант (иммунные сыворотки, гормоны, ферменты, вакцины и т.д.). Тестирование с низкомолекулярными ЛС наиболее значимо в оценке IgE-опосредованных реакций на β-лактамы антибиотики, а также для определения IgE-антител, специфичных миорелаксантам, аминогликозидам и сульфаметоксазолу.

Несомненным преимуществом метода кожного тестирования является простота методики, быстрота получения результатов, возможность выполнения в любом клиническом учреждении, но ценность информации значительно снижается в связи с отсутствием искусственных метаболитов медикаментов, являющихся индукторами лекарственной реакции. Это приводит к увеличению частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Тем не менее положительные кожные тесты являются достаточным основанием для того, чтобы пациент был отнесен в

группу риска развития анафилактической реакции. Для высокомолекулярных лекарств, которые имеют множественные антигенные детерминанты, такие как чужеродные сыворотки, гормоны, ферменты, яды, белоксодержащие вакцины, положительные кожные тесты особо указывают на риск развития немедленных аллергических реакций.

Таким образом, метод кожного тестирования имеет важное значение в диагностическом алгоритме лекарственной аллергии. Однако при трактовке результатов кожных проб необходимо помнить, что положительные кожные пробы, как правило, указывают на наличие сенсибилизации к аллергену, что не говорит однозначно о ее клинических проявлениях. Возможна скрытая, клинически не проявляющаяся сенсибилизация. С другой стороны, кожные пробы могут быть отрицательными и при наличии клиники аллергической реакции. Только при совпадении результатов кожных проб с данными анамнеза и клиникой лекарственной аллергии их положительный результат можно считать дополнительным критерием, подтверждающим диагноз лекарственной аллергии. Кроме того, следует помнить, что постановка кожных проб имеет ряд противопоказаний:

1. Острые проявления аллергической реакции.
2. Острый период другого заболевания, имеющего среднетяжелое или тяжелое течение.
3. Беременность и период лактации.

В указанных ситуациях следует прибегать к другим диагностическим тестам, в первую очередь лабораторным методам *in vitro* [1, 2, 3].

В Государственном научном центре РФ «Институт иммунологии» ФМБА небезуспешно и без осложнений применяют тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo*, предложенный академиком АМН СССР А.Д. Адо, разработанный Г.П. Бондаревой. Для диагностики лекарственной аллергии этот тест используется с 1980 г. Согласно современным клиническим рекомендациям по аллергологии, это единственный тест, доступный для любого медицинского учреждения, не требующий дорогостоящего оборудования, который может проводиться как в стационаре, так и в поликлинике [1, 25].

Принцип метода сводится к подсчету в камере Горяева числа лейкоцитов в изотоническом растворе хлорида натрия после полоскания полости рта: первая порция раствора не содержит лекарства, во второй растворяется лекарственный препарат в специально подобранной дозе, затем проводятся еще два полоскания через 15 и 30 мин и подсчитывается число лейкоцитов в последней порции. Тест считается положительным, если число лейкоцитов снизилось на 30% и более.

Оценивая диагностическую эффективность этого метода, ТТЕЭЛ *in vivo* выделяют как информативный, достоверный и простой в исполнении тест. Отмечается высокая корреляция вышеописанного метода с результатами кожных проб, а также с некоторыми тестами *in vitro* [25].

В свою очередь, тесты *in vitro* для определения лекарственной гиперчувствительности имеют очевидные преимущества, так как позволяют избежать каких-либо осложнений у больного при их постановке. Однако их достоверность сомнительна в связи с отсутствием специальных форм аллергенов для постановки *in vitro*. В этой группе есть методы, направленные на выявление IgE-опосредованных реакций, а также IgG-, IgM-опосредованных, клеточно-опосредованных

реакций. Если выявление лекарственно-специфических IgE обычно считается важным, то наличие других лекарственно-специфических классов иммуноглобулинов или клеточно-опосредованной гиперчувствительности слабо коррелирует с клинической картиной лекарственной аллергии. Тем не менее согласно национальному руководству по аллергологии и иммунологии (2009), для диагностики лекарственной аллергии выделяют несколько наиболее эффективных методов лабораторной диагностики атопических, иммунокомплексных реакций и реакций замедленного типа [25].

**Тесты для диагностики атопических реакций:**

1. Тесты высвобождения гистамина из базофилов (прямой и непрямой тест Шелли).
2. Определение уровня цистеиновых лейкотриенов методом РИА и ИФА.
3. Определение IgE-антител к лекарственным препаратам методом РИА или ИФА.
4. Определение аллерген-специфических IgG и IgM при аллергических реакциях II типа (иммунные цитопении) проводят с помощью:
  - реакции преципитации в агаре;
  - пробы Кумбса;
  - теста связывания комплемента.

**Тесты для диагностики иммунокомплексных реакций:**

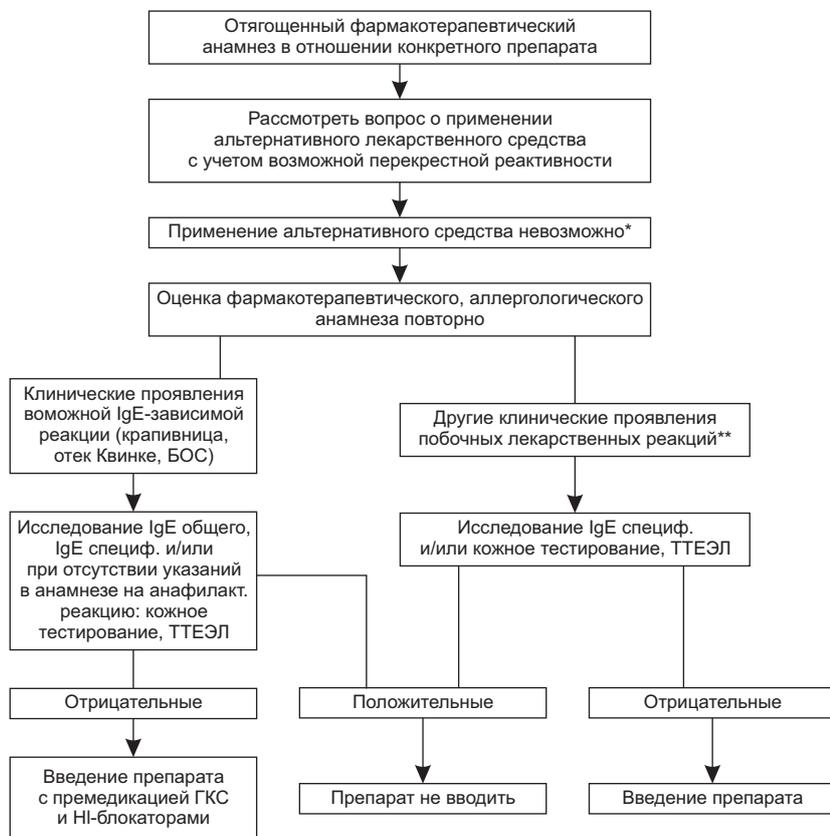
1. Определение содержания комплемента и его компонентов методами ИФА, радиальной иммунодиффузии.
2. Определение циркулирующих иммунных комплексов.

**Тесты для диагностики аллергических реакций замедленного типа:**

1. Тест трансформации лимфоцитов (при аллергии к антибиотикам пенициллинового ряда, сульфаниламидам, карбамазепину, НПВС).
2. Тест торможения миграции макрофагов.
3. Тесты по идентификации маркеров клеточных мембран.
4. Тесты цитотоксичности лимфоцитов (при аллергии на сульфаниламиды).
5. Тесты для определения микросомальной продукции антител, вызванной лекарственными средствами, с использованием иммуноблотинга (при аллергии к галотану, противосудорожным препаратам, сульфаниламидам).

Тем не менее, несмотря на достаточно широкие возможности в плане диагностики лекарственной аллергии и наличие информативных диагностических тестов, следует признать, что оптимальным решением для врача при указаниях в анамнезе на наличие аллергической реакции на лекарственное средство служит назначение *альтернативного препарата с аналогичными фармакологическими свойствами, но относящегося к структурно отличной группе химических веществ*.

Таким образом, проведение антибактериальной терапии сопряжено с риском развития лекарственных осложнений, однако знание клинической фармакологии применяемых препаратов, факторов риска развития ПЛР при их применении и клинических проявлений побочного действия лекарств позволит врачу избежать нежелательных реакций, а своевременная и адекватная диагностика уже возникших лекарственных осложнений правильно сформулировать дальнейшую тактику лечения пациента (*рисунок*).



Алгоритм применения антибактериальных средств у больного с отягощенным фармакотерапевтическим анамнезом

*Примечание:* \*рассмотреть вопрос о консультации аллерголога-иммунолога; \*\*при клинических проявлениях острых токсикоаллергических реакций (синдром Лайелла и др.), поражении внутренних органов (гепатит, нефрит) препарат не вводить.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственная аллергия: метод. рекомендации для врачей // под ред. акад. Р.М. Хаитова. — Фармарус принт медиа, 2012. — 75 с.
2. *Thong, B.Y.* Update on the management of antibiotic allergy / B.Y. Thong // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010. — Vol. 2 (2). — P.77—86.
3. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity / B.Y. Thong, R. Mirakian, M. Castells [et al.] // *World Allergy Organ J.* — 2011. — Vol. 4 (12). — P.257—270.
4. Immunologic evaluation of drug allergy / E. Gómez, M.J. Torres, C. Mayorga, [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2012. — Vol. 4(5). — P.251—263.
5. *Pichichero, M.E.* Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift / M.E. Pichichero // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 57(suppl. 3). — P.13—18.
6. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review / J.D. Campagna, M.C. Bond, E. Schabelman, [et al.] // *J. Emerg. Med.* — 2012. — Vol. 42 (5). — P.612—620.
7. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? / J. Frumin, J.C. Gallagher // *Ann. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 43 (2). — P.304—315.
8. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity / S.R. Knowles, A.M. Drucker, E.A. Weber [et al.] // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (7). — P.1191—1200.
9. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study / S.B. Meropol, A.R. Localio, J.P. Metlay // *Ann. Fam. Med.* — 2013. — Vol. 11(2). — P.165—172.
10. *Liu, H.H.* Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin / H.H. Liu // *Drug. Saf.* — 2010. — Vol. 1, № 33(5). — P.353—369.
11. A case of levofloxacin-induced anaphylaxis with elevated serum tryptase levels / J.H. Lee, W.Y. Lee, S.J. Yong [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2013. — Vol. 5 (2). — P.113—115.
12. Practical management of antibiotic allergy in adults / A. McLean-Tooke, C. Aldridge, C. Stroud [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 64 (3). — P.192—199.
13. Diagnosis of immediate hypersensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics can be made safely with current approaches / G.E. Celik, Ö. Aydin, F. Dogu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 157 (3). — P.311—317.
14. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams / M. Blanca, A. Romano, M.J. Torres [et al.] // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64 (2). — P.18—193.
15. Red man syndrome adverse reaction following intravenous infusion of cefepime / G. Panos, D.C. Watson, M. Sargianou [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56 (12). — P.6387—6388.
16. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? / T. Bauters, B. Claus, P. Schelstraete [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* — 2012. — Vol. 34 (1). — P.13—16.
17. Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / T. Harr, L.E. French // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2012. — Vol. 97. — P.149—166.
18. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials / P. Lagacé-Wiens, E. Rubinstein // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2012. — Vol. 11(3). — P.381—399.
19. Serum sickness like reaction in an 11-year-old boy / D.T. O'Keefe, R. Cooke // *Ir. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 180(2). — P.605—606.
20. Overview of penicillin allergy / C. Chang, M.M. Mahmood, S.S. Teuber [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 43 (1—2). — P.84—97.
21. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system / P.R. Criado, J. Avancini, C.G. Santi [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2012. — Vol. 14 (9). — P.577—882.
22. Macrolides allergy / L. Araújo, P. Demoly // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (27). — P. 2840—2862.
23. Hypersensitivity reactions to quinolones / N. Blanca-López, I. Andreu, M.J. Torres // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 11 (4). — P.285—291.
24. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics / W. Chantachaeng, L. Chularojanamontri, K. Kulthanan [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* — 2011. — Vol. 29 (3). — P.284—289.
25. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 649 с.

## REFERENCES

1. Lekarstvennaya allergiya: metod. rekomendacii dlya vrachei // pod red. akad. R.M. Haitova. — Farmarus print media, 2012. — 75 s.
2. *Thong, B.Y.* Update on the management of antibiotic allergy / B.Y. Thong // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010. — Vol. 2 (2). — P.77—86.
3. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity / B.Y. Thong, R. Mirakian, M. Castells [et al.] // *World Allergy Organ J.* — 2011. — Vol. 4 (12). — P.257—270.
4. Immunologic evaluation of drug allergy / E. Gómez, M.J. Torres, C. Mayorga, [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2012. — Vol. 4(5). — P.251—263.
5. *Pichichero, M.E.* Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift / M.E. Pichichero // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 57(suppl. 3). — P.13—18.
6. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review / J.D. Campagna, M.C. Bond, E. Schabelman, [et al.] // *J. Emerg. Med.* — 2012. — Vol. 42 (5). — P.612—620.
7. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? / J. Frumin, J.C. Gallagher // *Ann. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 43 (2). — P.304—315.
8. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity / S.R. Knowles, A.M. Drucker, E.A. Weber [et al.] // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (7). — P.1191—1200.
9. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study / S.B. Meropol, A.R. Localio, J.P. Metlay // *Ann. Fam. Med.* — 2013. — Vol. 11(2). — P.165—172.
10. *Liu, H.H.* Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin / H.H. Liu // *Drug. Saf.* — 2010. — Vol. 1, № 33(5). — P.353—369.
11. A case of levofloxacin-induced anaphylaxis with elevated serum tryptase levels / J.H. Lee, W.Y. Lee, S.J. Yong [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2013. — Vol. 5 (2). — P.113—115.
12. Practical management of antibiotic allergy in adults / A. McLean-Tooke, C. Aldridge, C. Stroud [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 64 (3). — P.192—199.
13. Diagnosis of immediate hypersensitivity to  $\beta$ -lactam antibiotics can be made safely with current approaches / G.E. Celik, Ö. Aydin, F. Dogu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 157 (3). — P.311—317.
14. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams / M. Blanca, A. Romano, M.J. Torres [et al.] // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64 (2). — P.18—193.
15. Red man syndrome adverse reaction following intravenous infusion of cefepime / G. Panos, D.C. Watson, M. Sargianou [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56 (12). — P.6387—6388.
16. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? / T. Bauters, B. Claus, P. Schelstraete [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* — 2012. — Vol. 34 (1). — P.13—16.
17. Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / T. Harr, L.E. French // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2012. — Vol. 97. — P.149—166.

18. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials / P. Lagacé-Wiens, E. Rubinstein // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2012. — Vol. 11(3). — P.381—399.
19. Serum sickness like reaction in an 11-year-old boy / D.T. O'Keefe, R. Cooke // *Ir. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 180(2). — P.605—606.
20. Overview of penicillin allergy / C. Chang, M.M. Mahmood, S.S. Teuber [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 43 (1—2). — P.84—97.
21. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system / P.R. Criado, J. Avancini, C.G. Santi [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2012. — Vol. 14 (9). — P.577—882.
22. Macrolides allergy / L. Araújo, P. Demoly // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (27). — P. 2840—2862.
23. Hypersensitivity reactions to quinolones / N. Blanca-López, I. Andreu, M.J. Torres // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 11 (4). — P.285—291.
24. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics / W. Chantachaeng, L. Chularojanamontri, K. Kulthanan [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* — 2011. — Vol. 29 (3). — P.284—289.
25. *Allergologiya i immunologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. R.M. Haitova, N.I. Il'inoi.* — M.: GEOTAR-Media, 2009. — 649 s.

© Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, 2013

УДК 616.9:612.017.1-053.31

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

**ХАЛИТ САУБАНОВИЧ ХАЕРТЫНОВ**, канд. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 9-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

**ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ АНОХИН**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, e-mail: anokhin56@mail.ru

**Реферат.** В статье представлен литературный обзор по механизмам противоинфекционной защиты у детей периода новорожденности с акцентом на врожденный иммунитет. Рассмотрены современные принципы развития и диагностики воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях. Показана актуальность исследования полиморфизма генов Toll-like-рецепторов при различных инфекционных заболеваниях. Затронуты вопросы апоптоза при развитии инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** новорожденные, иммунитет, воспаление, апоптоз.

## IMMUNE DEFENSE MECHANISMS IN NEWBORN INFANTS

**KHALIT S. KHAERTYNOV, VLADIMIR A. ANOKHIN**

**Abstract.** The article presents a literature review on the mechanisms of immune defense in children newborn period with a focus on innate immunity. Current development principles and diagnosis of inflammation in infectious diseases are reviewed. The relevance of the study polymorphism of Toll-like receptors in various infectious diseases is demonstrated. Questions of apoptosis in the development of the infectious process are reviewed.

**Key words:** newborns, immunity, inflammation, apoptosis.

Известно, что вероятность развития инфекционного заболевания определяется «соотношением сил» микро- и макроорганизма. Для обеспечения «перевеса сил» в свою сторону микробы (в первую очередь бактерии) располагают широким арсеналом возможностей, среди которых их способность продуцировать различные «факторы агрессии»: разного рода токсины, гемолизины, протеазы и пр., способствующие формированию местного или генерализованного инфекционного процесса [15]. Более того, микроорганизмы используют различные механизмы защиты, «ускользания» от реакции иммунной системы за счет таких биологических феноменов как образование капсулы, формирование биопленки, внутриклеточного паразитирования, антигенной изменчивости и др. [2, 15]. Для результативного «инфекционного вторжения» используется элемент «коллективного взаимодействия», при котором бактерии не синтезируют факторы агрессии и не атакуют клетки хозяина до тех пор, пока не будет достигнута такая плотность микроорганизмов, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности будет гарантировать «успешное» развитие инфекционного процесса [2].

Предрасполагающим фактором развития инфекционного процесса (в первую очередь, тяжелого и генерализованного) является состояние иммуносупрессии. Поэтому группу риска в этом плане представляют новорожденные дети, люди пожилого возраста, а также пациенты с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, онкогематологические больные, пациенты, длительно получающие иммуносупрессивную терапию и пр.).

Период новорожденности наиболее уязвим с точки зрения развития инфекционных заболеваний, что объясняется ограниченностью возможностей врожденной незрелостью адаптивной иммунной системы [10]. Самостоятельную группу риска при этом формируют недоношенные дети, для которых при рождении характерен низкий уровень IgG-антител, перенос которых от матери, как известно, обеспечивается в последние недели беременности [21].

Классическим ответом организма на инфекционный процесс является развитие синдрома воспалительной реакции, включающей последовательный синтез различных факторов, направленных на нейтрализацию, уничтожение и элиминацию микроорганизма. Реализа-

ция этой формы врожденной иммунной реакции обеспечивается фагоцитирующими клетками (нейтрофилами, макрофагами), компонентами системы комплемента, белками острой фазы воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген, б-кислый гликопротеин, прокальцитонин), провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухолей, интерлейкины-1в, 6 и др.).

У здоровых новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми гранулоциты функционально незрелы (сравнительно низкий хемотаксис, ограниченная способность к адгезии и деформильности, недостаточная реакция высвобождения катионных белков и лизосомных ферментов), существенно более низкое содержание в крови компонентов системы комплемента (С3, С4), в том числе белков мембраноатакующего комплекса (С8 и С9) [14, 26]. Перечисленные физиологические особенности врожденного иммунитета могут стать причиной неадекватно слабого местного воспалительного ответа и развития генерализованных форм инфекционных заболеваний [21].

Развитию бактериальных инфекций у новорожденных детей способствуют также и исходно малая концентрация секреторных иммуноглобулинов класса А (IgA) на слизистых оболочках [21].

Важная роль в предотвращении массивного переноса бактериальных токсинов через слизистую кишечника принадлежит Р-гликопротеину, относящемуся к белкам так называемой множественной лекарственной устойчивости [22]. Этот белок экспрессируется на клетках органов, выполняющих экскреторную функцию, — на эпителии кишечника, печени, почек и др. [22]. Функция Р-гликопротеина сводится к выведению различных биологических субстратов из клеток в просвет соответствующего органа. В тонком кишечнике он ограничивает всасывание различных токсинов, в почках и печени ускоряет их выведение с мочой и желчью, в барьерных органах препятствует их проникновению в ткани [22]. В исследованиях на мышах с нокаутом по гену Р-гликопротеина установлена их предрасположенность к развитию воспалительных заболеваний кишечника [22].

Для врача-педиатра и инфекциониста принципиально важным является выявление характера инфекционного заболевания уже на ранних сроках его развития, что может помочь в дальнейшем проведении адекватной этиотропной и патогенетической терапии. Поэтому важным было бы определение содержания в крови одного или нескольких маркеров воспалительного ответа, повышение концентрации которых с высокой вероятностью свидетельствовало бы о развитии тяжелого бактериального инфекционного заболевания. Наиболее исследуемым в этих целях показателем является белок «острой фазы воспаления» — С-реактивный белок (СРБ), уровень которого в крови увеличивается уже в первые 6—8 ч и достигает максимума на 2-е сут от начала заболевания, нередко превышая исходный уровень в 20—100 раз [5]. Его концентрация в крови прямо коррелирует с активностью воспалительного процесса и стадией процесса. Уровень СРБ быстро и многократно растет в остром периоде бактериальных инфекций и снижается в течение нескольких дней, нормализуясь на 6—10-е сут [5]. Концентрация других «острофазных белков», таких, к примеру, как гаптоглобин и б-кислый гликопротеин начинает увеличиваться обычно только через 24 ч от начала воспаления, возрастая в этот период в 2—5 раз по сравнению с

исходными значениями. Нормализация значений этих белков происходит медленнее, чем СРБ [5].

Одним из наиболее надежных лабораторных маркеров воспалительного процесса является полипептид прокальцитонин (ПКТ) [39, 41, 42]. У здоровых людей ПКТ в крови либо не определяется вовсе, либо выявляется в незначительных количествах (менее 1 нг/мл). При вирусных и нетяжелых бактериальных инфекциях отмечается умеренно выраженное повышение ПКТ, тогда как при тяжелых бактериальных и грибковых инфекциях уровень его возрастает существенно, достигая значений более 2 нг/мл [13, 36]. При показателях ПКТ более 2 нг/мл существует высокая вероятность наличия бактериального сепсиса [17]. Повышение уровня ПКТ более 10 нг/мл наблюдается практически исключительно у больных сепсисом [7].

Роль «острофазных белков» не ограничивается рамками маркеров воспалительной реакции организма, они выполняют ряд важных для организма функций, среди которых — участие в процессах опсонизации бактерий, способствуя, таким образом, завершению процессов фагоцитоза. Поскольку, даже при самых тяжелых формах инфекционного процесса бактерицидность самих нейтрофилов редко снижается более, чем на 20%, считается, что наиболее уязвимым звеном процесса фагоцитоза является опсонический потенциал [14]. К наиболее «активным» опсонинам относят фибронектин, иммуноглобулины класса G (IgG) и С3-компонент комплемента [14]. Развитие тяжелых форм бактериальных инфекций практически всегда сопровождается снижением концентрации этих белков в крови [26]. Лейкоцитоз на фоне слабой активности сывороточных опсонинов представляет собой «антимикробный ответ с низким коэффициентом полезного действия» [14]. Поэтому перспективы повышения эффективности антимикробной терапии при тяжелых формах бактериальных инфекций связаны, прежде всего, с возмещением дефицита этих наиболее важных опсонинов. В этой связи положительно зарекомендовали себя внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Однако использование только IgM-обогащенного ВВИГ в комплексной терапии сепсиса сопровождается снижением летальности [3, 4, 9, 20, 24].

Синтез белков острой фазы воспаления, развитие клинических признаков воспаления (интоксикации, лихорадки и др.) проходит с участием провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1в и 6, а также ФНО [4, 11, 12, 19]. При сравнительно нетяжелых формах бактериальных инфекций происходит умеренное повышение их уровня, что рассматривается как физиологическая защитная реакция [11]. При генерализованных же формах наблюдается лавинообразный рост (так называемая «цитокиновая буря») и инициируется системная реакция с развитием, в том числе, септического шока [11, 49, 55]. При этом высокий уровень интерлейкина-6 прямо коррелирует с высокой летальностью при сепсисе [4, 8]. Таким образом, в основе развития сепсиса лежит избыточная воспалительная (гиперцитокиновая) реакция организма. Однако нередко развивается и прямо противоположная ситуация — гиповоспалительная (гипоцитокиновая) реакция, при которой септический процесс протекает на фоне сравнительно низкой воспалительной активности с ростом уровня противовоспалительных интерлейкинов [11, 49]. Развивающееся при этом состояние иммуносупрессии определяется прогрессирующим апоптозом клеток иммунной систе-

мы — В-лимфоцитов и CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-клеток. Апоптоз нередко является причиной развития нейтропении и полиорганной недостаточности при сепсисе [18]. Почему же при сепсисе в одних случаях уровень провоспалительных цитокинов значимо растет, а в других — повышается лишь незначительно? Не исключено, что связано это с полиморфизмом генов цитокинов (и соответственно с их измененной экспрессией), оказывающим, как указывалось выше, влияние на исход заболевания. Риск летального исхода при сепсисе ассоциирован, к примеру, с генетическим полиморфизмом ФНО-б и ФНО-в [49]. Именно поэтому требования к организации терапии сепсиса должны обязательно учитывать выраженность воспалительной реакции: при доминировании воспаления вполне обоснованным представляется проведение активной противовоспалительной терапии, тогда как при низкой выработке провоспалительных цитокинов (иммуносупрессии и доминировании процессов апоптоза) — наоборот, стимуляция воспалительного ответа [1, 11, 49]. Как чрезмерно высокие, так и низкие показатели воспаления в период развертывания клиники сепсиса могут свидетельствовать о негативных последствиях для организма [29].

В последние годы важное место в обеспечении межмолекулярного взаимодействия между клетками иммунной системы и микроорганизмами отводится рецепторам врожденного иммунитета — Toll-like-рецепторам (TLR) [28]. Известно о 10 TLR у человека, которые обнаружены на поверхности разных клеток: лейкоцитов, эпителия пищеварительного тракта, эндотелия сосудов, кератиноцитах кожи, микроглии [16, 23, 45]. Основной функцией TLR является раннее распознавание инфекционных агентов и «сигнализация» об инфекционном вторжении. TLR взаимодействуют с наиболее консервативными структурными молекулами микроорганизмов, получивших название «патоген-ассоциированные молекулярные образцы» (PAMP) [23, 29, 31, 38]. К PAMP относят и липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, и липотейхоевые кислоты грамположительных микроорганизмов, пептидогликаны, ДНК бактерий, РНК вирусов. Высокая аффинность комплекса ЛПС-TLR обеспечивается CD<sub>14</sub><sup>+</sup> [23, 46]. В результате взаимодействия TLR с PAMP происходит передача сигнала внутрь клетки при участии различных адаптерных белков [23, 52]. Итогом взаимодействия TLR с PAMP является активация нуклеарного фактора (NF-κB), экспрессия генов провоспалительных цитокинов, что приводит, в свою очередь, к активации фагоцитирующих клеток, Т- и В-лимфоцитов, стимуляции синтеза иммуноглобулинов [23, 30]. В зависимости от инфекционного агента экспрессируются разные типы TLR: в процессе связывания PAMP грамположительных бактерий участвуют TLR2, тогда как при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, — TLR4 [37, 54, 56]. Вирусная инфекция сопровождается экспрессией TLR1, TLR2, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9.

У новорожденных детей уровень экспрессии TLR зависит от гестационного возраста: у недоношенных этот показатель ниже по сравнению с доношенными детьми и взрослыми. Поэтому стимулированная липополисахаридом секреция ИЛ-1в, ИЛ-6 и ФНО у детей, рожденных ранее своего срока, снижена, что, вероятно, является причиной их повышенной восприимчивости к грамотрицательным бактериальным инфекциям [34, 50]. Уровень экспрессии TLR коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. При неонатальном сепсисе

TLR2 на моноцитах выявляется уже при ранних признаках воспалительного процесса и сохраняется на протяжении острого периода [25]. Уменьшение экспрессии этого рецептора указывает на успешность терапии [53].

Учитывая важнейшую роль TLR в реализации врожденного иммунитета, представляется актуальным выявление возможных дефектов в системе TLR при развитии инфекционных заболеваний. В настоящее время выделяют следующие варианты нарушений функций TLR: мутации в генах TLR и мутации факторов в системе передачи сигнала с TLR [25]. В настоящее время известны 2 мутации гена TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile), с которыми связано отсутствие адекватного иммунного ответа на ЛПС [25]. У носителей этих мутаций отмечается повышенный риск развития грамотрицательных инфекций. Кроме того, высокий риск развития тяжелого бронхопневмонита, вызванного RS-вирусом, у новорожденных детей связывают с генетическими мутациями [35, 43]. В частности, у недоношенных детей описаны мутации генов рецепторов врожденного иммунитета, ассоциированные с сепсисом: TLR4 (TLR4-896G) и CD<sub>14</sub> (CD14-159T) [27].

Мутация гена TLR2 (Arg32Gln) связана с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта у детей, а генетическая мутация TLR2 (Arg753Gln) — со стафилококковым сепсисом [35, 50].

Как уже было отмечено выше, важную роль в реализации иммунологического ответа при инфекционных заболеваниях играют процессы апоптоза клеток иммунной системы. Апоптоз нейтрофилов и макрофагов может иметь решающее значение в разрешении процессов воспаления [6, 33, 51]. Развитие синдрома воспалительного ответа при бактериальной инфекции (в том числе при сепсисе), как правило, сопровождается подавлением процессов апоптоза нейтрофилов [47, 48]. В качестве ингибиторов этого процесса могут выступать различные провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1в), нуклеарный фактор (NF-κB), ЛПС грамотрицательных бактерий, антиоксиданты и прочие факторы. В то же время при генерализованных формах бактериальных инфекций может наблюдаться и противоположная ситуация — активация апоптоза. Патогенетической основой развивающегося апоптоза является иммуносупрессия, преобладание синтеза противовоспалительных цитокинов над провоспалительными и обусловленная этим слабая выраженность воспалительной реакции организма [29]. Апоптоз лимфоцитов при сепсисе приводит к снижению эффективности иммунного ответа и ухудшению клиренса вторгшихся в организм микробов [40]. При этом выраженность апоптоза лимфоцитов прямо коррелирует с тяжестью септического процесса и степенью иммуносупрессии [29]. Апоптоз при сепсисе может возникать также в клетках паренхиматозных органов, эндотелии сосудов и представляет собой важный механизм развития тканевых повреждений и органной дисфункции у пациентов с сепсисом [4]. Было показано, что подавление процессов апоптоза при сепсисе снижает риск развития органной дисфункции и летального исхода [32, 44].

Таким образом, эффективность противoinфекционной защиты новорожденных детей, вероятность развития инфекционного процесса, а также исход заболевания зависят от активности факторов врожденного иммунитета, что в немалой мере определяется

генетическими особенностями организма ребенка, по сути, — полиморфизмом генов, кодирующих эти защитные белки. В оценке адекватности развивающегося воспалительного ответа и связанного с этим прогноза заболевания актуальным представляется проведение иммуногенетических исследований. На течение и исход генерализованных форм бактериальной инфекции существенное влияние могут оказывать процессы апоптоза различных клеток организма. Поэтому регуляция апоптоза при сепсисе может иметь перспективы в лечении этого грозного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аверьянов, А.В.* Перспективы лечения сепсиса / А.В. Аверьянов, Б.Р. Гельфанд // Клиническая практика. — 2010. — № 2. — С.13—17.
2. *Атауллаханов, Р.И.* Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем / Р.И. Атауллаханов, А.Л. Гинцбург // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С.47—61.
3. *Белобородов, В.Б.* Современная концепция применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при сепсисе и септическом шоке / В.Б. Белобородов, И.М. Ветвицкая // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3. — № 1.
4. *Белобородов, В.Б.* Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции / В.Б. Белобородов // Вестник интенсивной терапии. — 2010. — № 4.
5. *Володин, Н.Н.* Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных детей / Н.Н. Володин, В.В. Долгов, Д.Н. Дегтярев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 1. — С.10—13.
6. *Винокуров, М.Г.* Регуляция апоптоза нейтрофилов при действии липополисахаридов / М.Г. Винокуров, М.М. Юринская // Биологические мембраны. — 2010. — Т. 27, № 1. — С.18—27.
7. *Гельфанд, Б.Р.* Биохимические маркеры воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2007. — № 1. — С.18—22.
8. *Железникова, Г.Ф.* Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С.10—17.
9. *Заплатников, А.Л.* Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике / А.Л. Заплатников // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 1. — С.48—50.
10. *Иванова, В.В.* Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С.61—65.
11. *Козлов, В.К.* Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность / В.К. Козлов. — СПб., 2010. — 148 с.
12. *Козлов, И.Г.* Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Козлов, М.А. Тимаков // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 4. — С.140—149.
13. *Лыскина, Г.А.* Определение уровня прокальцитонина в крови в педиатрической практике / Г.А. Лыскина, И.А. Дронов, Г.В. Тугаринова, Т.М. Фоменко // Педиатрия. — 2006. — № 4. — С.32—44.
14. *Маянский, А.Н.* Реактивность нейтрофила / А.Н. Маянский, А.Н. Галиуллин. — Казань, 1984. — 157 с.
15. *Маянский, А.Н.* Микробиология для врачей / А.Н. Маянский. — Новгород, 1999. — 393 с.
16. *Меджитов, Р.* Врожденный иммунитет / Р. Меджитов // Казанский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С.161—169.
17. *Мищенко, Д.Л.* Септический синдром: дефиниция и диагностика / Д.Л. Мищенко, И.П. Шлапак // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2007. — № 6. — С.55—58.
18. *Пухтинская, М.Г.* Клинико-диагностическое значение апоптоза в патогенезе нейтропении и бактериальных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / М.Г. Пухтинская, В.В. Эстрин, Е.С. Гулова // Цитокины и воспаление. — 2011. — № 2. — С.56—60.
19. *Савельев, В.С.* Сепсис в начале XXI века / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. — М., 2006. — 172 с.
20. *Самсыгина, Г.А.* Современные подходы к лечению сепсиса новорожденных / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С.113—119.
21. *Самсыгина, Г.А.* О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С.32—37.
22. *Середенин, С.Б.* Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. — М., 2004. — 302 с.
23. *Симбирцев, А.С.* Функциональный полиморфизм генов регуляторных механизмов воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 1.
24. *Солдатова, И.Г.* Клинические и иммунопатогенетические особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка клинико-экономической эффективности иммунозаместительной терапии / И.Г. Солдатова, Л.П. Панкратьева, М.В. Дегтярева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10 (6). — С.52—61.
25. *Толстомятова, М.А.* Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстомятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С.115—120.
26. *Шабалов, Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 2.
27. *Ahrens, P.* Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // J. Pediatr. Res. — 2004. — Vol. 55. — P.652—656.
28. *Akira, S.* Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // Cell. — 2006. — Vol. 124, № 4. — P.783—801.
29. *Bochud, P.Y.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P.Y. Bochud, Th. Calandra // BMJ. — 2003. — Vol. 326, № 738. — P.262—265.
30. *Caamano, J.* NF- $\kappa$ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions / J. Caamano, C.A. Hunter // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — Vol. 15 (3). — P.414—429.
31. *Chang, Z.I.* Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / Z.I. Chang // Inflamm. Res. — 2010. — Vol. 59 (10). — P.791—808.
32. *Coopersmith, C.M.* Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis / C.M. Coopersmith, P.E. Stromberg, W.M. Dunne [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P.1716.
33. *Milot, E.* Regulation of  $\text{N}\epsilon$  eutrophil Survival/Apoptosis by Mcl-1 / E. Milot, J.G. Filep // Scientific World Journal. — 2011. — Vol. 11 — P.1948—1962.
34. *Forster-Waldi, E.K.* Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging / E.K. Forster-Waldi, D. Sadeghi, B. Tamandl [et al.] // J. Pediatr. Res. — 2005. — Vol. 58. — P.121—124.
35. *Faber, J.* Human toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infancy / J. Faber, C.U. Meyer, C. Gemmer [et al.] // J. Pediatr. Infect. — 2006. — Vol. 25(1). — P.80—81.
36. *Galetto Lacour, A.* Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections with fever without localizing signs / A. Galetto Lacour [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2001. — Vol. 160. — P.95—100.
37. *Gargo, A.* Increased Toll-like receptors 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis / A. Gargo, M. Tominac, V. Krsulovic-Hresic [et al.] // J. Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 135(2). — P.267—272.
38. *Gay, N.J.* Structure and function of Toll receptors and their ligands / N.J. Gay, M. Gangloff // Ann. Rev. Biochem. — 2007. — Vol. 76. — P.141—165.

39. Hochreiter, M. Procalcitonin-based algorithm. Management of antibiotic therapy in critically ill patients / M. Hochreiter, S. Schroeder // *Anaesthesist*. — 2011. — Vol. 60(7). — P.661—673.
40. Kasten, K.R. T cells are potent early mediators of the host response to sepsis / K.R. Kasten, S.G. Adediran, D.A. Hildeman // *Shock*. — 2010. — Vol. 34(4). — P.327—336.
41. Kibe, S. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care / S. Kibe, K. Adams, G. Barlow // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, suppl. 2. — P.33—40.
42. Kopterides, P. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients / P. Kopterides, I. Tsangaris // *Minerva Anesthesiol.* — 2012. — Vol. 78 (7). — P.823—835.
43. Mandelberg, T.G. Association between common TLR 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease / T.G. Mandelberg, A. Dalai, I. Cesar [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 189 (11). — P.2057—2063.
44. Marshall, J.C. Apoptosis un the resolution of systemic inflammation. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* JL (Ed) / J.C. Marshall, R.W.Watson. — Berlin: Springer-Verlag, 1997. — P.100.
45. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nature Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P.136—144.
46. Miyake, K. Roles of assessor molecules in microbial recognition by Toll-like receptors / K. Miyake // *J. Endotoxin Res.* — 2006. — Vol. 12 (4). — P.195—204.
47. Milot, E. Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis / E. Milot, N. Fotouhi-Ardakani, J.G. Filep // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 3. — P.397.
48. Power, C. Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review / C. Power, N. Fanning, H.P. Redmond // *Shock*. — 2002. — Vol. 18, № 3. — P.197—211.
49. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
50. Sadeghi, K. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195(2). — P.296—302.
51. Fox, S. Neutrophil Apoptosis: Relevance to the Innate Immune Response and Inflammatory Disease / S. Fox, A.E. Leitch, R. Duffin [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2010. — Vol. 2(3). — P.216—227.
52. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *International Immunology*. — 2005. — Vol. 17, № 1. — P.1—14.
53. Viemann, D. Expression of Toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.654—659.
54. Zhang, J.P. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2007. — Vol. 45 (2). — P.130—133.
55. Wang, H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 26 (6). — P.711—715.
56. Wittebole, X. Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castanares-Zapatero, P.F. Laterre. — *Mediators of Inflammation*, 2010.
4. Beloborodov, V.B. Immunopatologiya tyazhelogo sepsisa i vozmozhnosti ee korrekcii / V.B. Beloborodov // *Vestnik intensivnoi terapii*. — 2010. — № 4.
5. Volodin, N.N. Belki «ostroï fazy» vospaleniya pri bakterial'nykh infekciyakh u novorozhdennykh detei / N.N. Volodin, V.V. Dolgov, D.N. Degtyarev [i dr.] // *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. — 2000. — № 1. — S.10-13.
6. Vinokurov, M.G. Regulyaciya apoptoza neitrofilov pri deistvii lipopolisaharidov / M.G. Vinokurov, M.M. YUrinskaya // *Biologicheskie membrany*. — 2010. — T. 27, № 1. — S.18—27.
7. Gel'fand, B.R. Biohimicheskie markery vospalitel'noi reakcii: rol' prokal'citonina v diagnostike sepsisa / B.R. Gel'fand, S.Z. Burnevich, E.B. Gel'fand [i dr.] // *Infekcii v hirurgii*. — 2007. — № 1. — S.18—22.
8. Zhelezničkova, G.F. Citokiny kak prediktory techeniya i ishoda infekcii / G.F. Zhelezničkova // *Citokiny i vospalenie*. — 2009. — T. 8, № 1. — S.10—17.
9. Zaplatnikov, A.L. Specificheskie immunoglobuliny dlya vnutrivennogo vvedeniya v pediatricheskoi praktike / A.L. Zaplatnikov // *Pediatricheskaya farmakologiya*. — 2007. — T. 4, № 1. — S.48—50.
10. Ivanova, V.V. Immunopatogenez infekcionnoi bolezni u detei / V.V. Ivanova, G.F. Zhelezničkova, I.V. Shilova // *Pediatriya*. — 2005. — № 4. — S.61—65.
11. Kozlov, V.K. Citokinoterapiya: patogeneticheskaya napravlennost' pri infekcionnykh zabolevaniyakh i klinicheskaya effektivnost' / V.K. Kozlov. — SPb., 2010. — 148 s.
12. Kozlov, I.G. Immunoterapiya: vchera, segodnya, zavtra / I.G. Kozlov, M.A. Timakov // *Pediatriya*. — 2009. — T. 87, № 4. — S.140—149.
13. Lyskina, G.A. Opreделение urovnya prokal'citonina v krovi v pediatricheskoi praktike / G.A. Lyskina, I.A. Dronov, G.V. Tugarinova, T.M. Fomenko // *Pediatriya*. — 2006. — № 4. — S.32—44.
14. Mayanskii, A.N. Reaktivnost' neitrofila / A.N. Mayanskii, A.N. Galiullin. — Kazan', 1984. — 157 s.
15. Mayanskii, A.N. Mikrobiologiya dlya vrachei / A.N. Mayanskii. — N. Novgorod, 1999. — 393 s.
16. Medzhitov, R. Vrozhdennyi immunitet / R. Medzhitov // *Kazanskii medicinskii zhurnal*. — 2004. — № 3. — S.161—169.
17. Mischenko, D.L. Septicheskiï sindrom: definiciya i diagnostika / D.L. Mischenko, I.P. Shlapak // *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. — 2007. — № 6. — S.55—58.
18. Puhtinskaya, M.G. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie apoptoza v patogeneze neitropenii i bakterial'nykh oslozhnenii u novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom / M.G. Puhtinskaya, V.V. Estrin, E.S. Gulova // *Citokiny i vospalenie*. — 2011. — № 2. — S.56—60.
19. Savel'ev, V.S. Sepsis v nachale XXI veka / V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand. — M., 2006. — 172 s.
20. Samsygina, G.A. Sovremennye podhody k lecheniyu sepsisa novorozhdennykh / G.A. Samsygina // *Pediatriya*. — 2010. — T. 89, № 1. — S.113—119.
21. Samsygina, G.A. O predraspologayuschih faktorah i faktorah riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennykh podhodah ego lecheniya / G.A. Samsygina // *Pediatriya*. — 2012. — T. 91, № 3. — S.32—37.
22. Seredenin, S.B. Lekcii po farmakogenetike / S.B. Seredenin. — M., 2004. — 302 s.
23. Simbircev, A.S. Funkcional'nyi polimorfizm genov regulyatornykh mehanizmov vospaleniya / A.S. Simbircev, A.Yu. Gromova // *Citokiny i vospalenie*. — 2005. — № 1.
24. Soldatova, I.G. Klinicheskie i immunopatogeneticheskie osobennosti rannego neonatal'nogo sepsisa u detei razlichnogo gestacionnogo vozrasta i ocenka kliniko-ekonomicheskoi effektivnosti immunozamestitel'noi terapii / I.G. Soldatova, L.L. Pankrat'eva, M.V. Degtyareva [i dr.] // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. — 2011. — T. 10 (6). — S.52—61.
25. Tolstopyatova, M.A. Rol' receptorov vrozhdennogo immuniteta v razvitiï infekcionnoi patologii u novorozhdennykh detei /

## REFERENCES

1. Aver'yanov, A.V. Perspektivy lecheniya sepsisa / A.V. Aver'yanov, B.R. Gel'fand // *Klinicheskaya praktika*. — 2010. — № 2. — S.13—17.
2. Ataulhanov, R.I. Immunitet i infekciya: dinamichnoe protivostoyanie zhivyykh sistem / R.I. Ataulhanov, A.L. Gincburg // *Pediatriya*. — 2005. — № 4. — S.47—61.
3. Beloborodov, V.B. Sovremennaya koncepciya primeneniya immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya pri sepsise i septicheskom shoke / V.B. Beloborodov, I.M. Vetvickaya // *Consilium medicum*. — 2001. — T. 3. — № 1.

- M.A. Tolstopyatova, G.A. Buslaeva, I.G. Kozlov // *Pediatrics*. — 2009. — Т. 87, № 1. — С.115—120.
26. *Shabalov, N.P.* Neonatologiya / N.P. Shabalov. — М.: MEDpress-inform, 2009. — Т. 2.
  27. *Ahrens, P.* Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55. — P.652—656.
  28. *Akira, S.* Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell.* — 2006. — Vol. 124, № 4. — P.783—801.
  29. *Bochud, P.Y.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P.Y. Bochud, Th. Calandra // *BMJ.* — 2003. — Vol. 326, № 738. — P.262—265.
  30. *Caamano, J.* NF- $\kappa$ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions / J. Caamano, C.A. Hunter // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2002. — Vol. 15 (3). — P.414—429.
  31. *Chang, Z.I.* Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / Z.I. Chang // *Inflamm. Res.* — 2010. — Vol. 59 (10). — P.791—808.
  32. *Coopersmith, C.M.* Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis / C.M. Coopersmith, P.E. Stromberg, W.M. Dunne [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P.1716.
  33. *Milot, E.* Regulation of Neutrophil Survival/Apoptosis by Mcl-1 / E. Milot, J.G. Filep // *Scientific World Journal.* — 2011. — Vol. 11. — P.1948—1962.
  34. *Forster-Waldi, E.K.* Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging / E.K. Forster-Waldi, D. Sadeghi, B. Tamandl [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.121—124.
  35. *Faber, J.* Human toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infancy / J. Faber, C.U. Meyer, C. Gemmer [et al.] // *J. Pediatr. Infect.* — 2006. — Vol. 25(1). — P.80—81.
  36. *Galetto Lacour, A.* Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections with fever without localizing signs / A. Galetto Lacour [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 160. — P.95—100.
  37. *Gargo, A.* Increased Toll-like receptors 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis / A. Gargo, M. Tominac, V. Krsulovic-Hresic [et al.] // *J. Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — Vol. 135(2). — P.267—272.
  38. *Gay, N.J.* Structure and function of Toll receptors and their ligands / N.J. Gay, M. Gangloff // *Ann. Rev. Biochem.* — 2007. — Vol. 76. — P.141—165.
  39. *Hochreiter, M.* Procalcitonin-based algorithm. Management of antibiotic therapy in critically ill patients / M. Hochreiter, S. Schroeder // *Anaesthetist.* — 2011. — Vol. 60(7). — P.661—673.
  40. *Kasten, K.R.* T cells are potent early mediators of the host response to sepsis / K.R. Kasten, S.G. Adediran, D.A. Hildeman // *Shock.* — 2010. — Vol. 34(4). — P.327—336.
  41. *Kibe, S.* Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care / S. Kibe, K. Adams, G. Barlow // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, suppl. 2. — P.33—40.
  42. *Kopterides, P.* Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients / P. Kopterides, I. Tsangaris // *Minerva Anestesiol.* — 2012. — Vol. 78 (7). — P.823—835.
  43. *Mandelberg, T.G.* Association between common TLR 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease / T.G. Mandelberg, A. Dalai, I. Cesar [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 189 (11). — P.2057—2063.
  44. *Marshall, J.C.* Apoptosis in the resolution of systemic inflammation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine JL (Ed) / J.C. Marshall, R.W. Watson. — Berlin: Springer-Verlag, 1997. — P.100.
  45. *Medzitov, R.* Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzitov // *Nature Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P.136—144.
  46. *Miyake, K.* Roles of assessor molecules in microbial recognition by Toll-like receptors / K. Miyake // *J. Endotoxin Res.* — 2006. — Vol. 12 (4). — P.195—204.
  47. *Milot, E.* Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis / E. Milot, N. Fotouhi-Ardakani, J.G. Filep // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 3. — P.397.
  48. *Power, C.* Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review / C. Power, N. Fanning, H.P. Redmond // *Shock.* — 2002. — Vol. 18, № 3. — P.197—211.
  49. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England Journal of Medicine.* — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
  50. *Sadeghi, K.* Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195(2). — P.296—302.
  51. *Fox, S.* Neutrophil Apoptosis: Relevance to the Innate Immune Response and Inflammatory Disease / S. Fox, A.E. Leitch, R. Duffin [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2010. — Vol. 2(3). — P.216—227.
  52. *Takeda, K.* Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *International Immunology.* — 2005. — Vol. 17, № 1. — P.1—14.
  53. *Viemann, D.* Expression of Toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.654—659.
  54. *Zhang, J.P.* Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 45 (2). — P.130—133.
  55. *Wang, H.* The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 26 (6). — P.711—715.
  56. *Wittebole, X.* Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castaneres-Zapatero, P.F. Laterre. — *Mediators of Inflammation*, 2010.

© С.В. Халиуллина, 2013

УДК 546.47

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ РЕБЕНКА (обзор литературы)

**СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА ХАЛИУЛЛИНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры детских инфекций  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия  
тел: 8-917-860-92-46, e-mail: svekhal@mail.ru

**Реферат.** Цинк играет важную роль во многих биохимических процессах в организме человека. Дефицит цинка оказывает влияние на функциональную активность многих органов и систем: ЖКТ, центральную и периферическую нервную систему, иммунную, костную, репродуктивную системы и т.д. Важность цинка в обмене веществ человека становится особенно заметной при его недостатке. В этой статье освещаются вопросы, связанные с дефицитом цинка у детей при соматических заболеваниях и инфекционной патологии.

**Ключевые слова:** цинк-дефицитные состояния, диарея, дети.

# CLINICAL SIGNIFICANCE OF ZINC DEFICIENCY IN THE CHILD (literature review)

SVETLANA V. KHALIULLINA

**Abstract.** Zinc plays an important role in many biochemical processes in a human body. Zinc deficiency has an effect on the functional activity of many organs and systems: gastrointestinal, central and peripheral nervous system, immune, skeletal, reproductive system, etc. The importance of zinc in human metabolism becomes especially noticeable when it is deficient (when it is in short supply). This article highlights the issues related to zinc deficiency among children with medical disorders and infectious diseases.

**Key words:** zinc-deficient state, diarrhea, children.

Цинк (Zn) — один из важнейших микроэлементов (МЭ), необходимых человеку на протяжении всей его жизни, начиная с внутриутробного периода своего развития и заканчивая глубокой старостью. Он входит в группу так называемых эссенциальных или незаменимых МЭ наряду с железом, йодом, медью, селеном, марганцем и др. [1]. Запасы цинка в организме человека достаточно малы и составляют около 1,5—3 г. Эта цифра зависит от многих факторов: возраста и пола человека, состояния слизистой оболочки ЖКТ, наличия сопутствующих заболеваний, беременности и пр. [2—8]. Цинк содержится практически во всех органах и тканях [6—8]. Около 62—63% запасов цинка находится в скелетной мускулатуре. По данным ряда исследователей [9, 10], в организме человека цинк распределен следующим образом (мкг/г): кожа, надпочечники — 6, яичник — 12, мозг — 13, лимфоузлы — 14, ЖКТ — 21, сердце — 27, почки — 37, печень — 38, мышцы — 48, кости — 66, предстательная железа — 87, сперма — 125. Цельная кровь содержит порядка 2,5—5,3 мкг/мл цинка [11, 12]. В плазме его меньше — 0,7—1,2 мкг/мл (около 0,2—1% от общего содержания в организме) [12, 13]. В сыворотке крови цинка содержится несколько больше (1,1—1,3 мкг/мл), чем в плазме, за счет разрушенных тромбоцитов и большей концентрации [10].

Гомеостаз цинка поддерживается преимущественно через ЖКТ [10]. Депо этого МЭ в организме человека нет. В организм он поступает с пищей. Суточная потребность взрослого человека в цинке колеблется от 10 до 25 мг [6, 9]. В этом отношении важны половые и возрастные различия. Оптимальная ежедневная доза Zn для мужчин выше, чем для женщин. В период полового созревания мужчин значительно усиливается метаболизм, а следовательно, растет потребление и содержание цинка в организме. У женщин в период беременности наблюдается сходная ситуация. Это связано с активным трансплацентарным транспортом Zn [2, 5—9, 10, 14, 15]. Около 90% суточного цинка выводится через кишечник, остальное — с мочой и лишь незначительная часть с потом. В нормальных условиях количество выводимого и получаемого человеком цинка должно быть примерно одинаковым, т.е. процессы поглощения экзогенного цинка, желудочно-кишечной секреции и экскреции эндогенного цинка равновелики [7, 8, 10, 16—18]. У детей этот баланс смещается в положительную сторону в связи с активным ростом. Отрицательным он становится при различных Zn-дефицитных состояниях, связанных с недостаточностью этого МЭ в пище, при нарушении всасывания, усилении экскреции и пр. [5, 8, 9, 12, 13].

Основными пищевыми источниками цинка для человека являются мясо, печень, бобовые, различные сыры [9, 16]. Большое содержание животного белка в

пище обычно усиливает абсорбцию цинка из кишечника (всасывается порядка 60%). При уменьшении же доли животных белков прямо пропорционально снижается и доля абсорбированного цинка (10—30%) [10, 16]. Лидер по содержанию этого МЭ — устрицы, чуть меньше его содержится в тыквенных семечках [18]. Дефицит цинка у детей является значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире, особенно она актуальна в развивающихся странах [16]. Это в немалой мере связано с особенностями питания их жителей: хроническое недоедание, потребление преимущественно зерновых культур с высоким содержанием фитатов (непереваримых растительных соединений гемицеллюлозы, растительных смол, пектинов), подавляющих процесс всасывания алиментарного цинка [10, 16, 18—20]. Процесс всасывания зависит также и от других микроэлементов, содержащихся в пище. Чаще всего они конкурируют друг с другом. Так, присутствие в пище большого количества железа снижает абсорбцию цинка примерно в 2 раза [10, 18]. Присутствие меди также снижает всасывание Zn в ЖКТ за счет конкурентной связи с транспортными металлоферментами [10, 22].

Всасывание цинка начинается в верхнем отделе тонкого кишечника и зависит от многих причин: состава пищи, состояния слизистой оболочки ЖКТ и пр. По данным исследователей [9, 10, 16], 40—45% Zn всасывается в двенадцатиперстной кишке, 15—21% — в тощей и подвздошной, на долю желудка приходится 1—2%. Сам процесс проходит 2 фазы: первая (быстрая) — через исчерченную каемку энтероцитов по механизму регулируемой облегченной диффузии, вторая (более медленная) — через базолатеральную мембрану [10, 22]. Субклеточные механизмы поглощения цинка до конца не изучены [16]. Опубликованы данные [15, 16, 23—26] об участии так называемых транспортеров цинка (zinc transporters, ZnT) — трансмембранных белков, обеспечивающих проникновение этого МЭ внутрь клетки. Металлотионеины предположительно участвуют в регуляции метаболизма цинка, снижая эффективность абсорбции при повышенном потреблении экзогенного цинка, связывают токсические метаболиты и др.

Всосавшийся из кишечника цинк попадает в кровяное русло. В цельной крови содержится около 7—8 мг/л Zn, причем около 2/3 этого количества — в эритроцитах [9, 10, 15, 16]. В плазме около 80% цинка связано с альбумином, остальная часть с  $\beta_2$ -макроглобулином и трансферрином [14, 15, 16]. Опубликованы данные, подтверждающие зависимость уровня этого МЭ от концентрации альбумина в плазме [13]. С током крови из ЖКТ цинк поступает в печень, где синтезируются основные Zn-содержащие белки.

Цинк входит в состав ряда ферментов: трансфераз (РНК- и ДНК-полимераз, обратной транскриптазы,

тимидинкиназы, нуклеотидилтрансферазы, карбоксипептидазы и других пептидаз), гидролаз (щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, аминопептидазы и т.д.), лиаз (альдолазы, карбоангидразы и т.д.), оксидоредуктаз (алкогольдегидрогеназы, супероксиддисмутазы, и т.д.), лигаз и изомераз [10, 14—16]. Без этого элемента невозможен обмен белков, жиров, углеводов [6—10, 13, 14, 16]. Zn принимает непосредственное участие в процессах, связанных с усиленным клеточным делением (рост, заживление ран, сперматогенез) [10, 16]. Этот МЭ активно участвует в иммуногенезе, опосредованно влияя на синтез Т-лимфоцитов, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов и т.д. [9, 10]. От него зависит активность, стабилизация и депонирование многих гормонов в организме (гормоны нейрогипофиза, поджелудочной, щитовидной, половых желез, надпочечников). Zn выступает в качестве синергиста/антагониста при всасывании многих микроэлементов, витаминов (железо, медь, магний, витамины А, Е, фолиевая кислота и др.), влияет на их обмен. Цинк присутствует в специфическом протеине — густине, вырабатываемом околоушными слюнными железами. Густин отвечает за вкусовые ощущения человека [10, 15]. Таким образом, биологическую роль цинка в организме трудно переоценить.

Дефицит цинка — достаточно распространенное состояние. Лабораторным признаком является снижение его уровня в плазме (сыворотке) крови. Этот показатель достаточно лабилен. На него оказывает влияние множество факторов: особенности питания, циркадные ритмы (уровень достигает максимальных значений в утренние часы), возраст, пол, наличие беременности, использование гормональных контрацептивов, лекарственных препаратов (кофеина, ингибиторов АПФ, натрия вильпроата, этамбутола и пр.), инфекционные и онкологические заболевания, воспалительные процессы, травмы, избыток алиментарного железа и т.д. [16, 27—28, 32].

ВОЗ и International Zinc Nutrition Consultative Group, (2007—2009 гг.) [16, 29—31] рекомендуют считать допустимыми биомаркерами Zn-дефицитных состояний низкую концентрацию этого элемента в плазме, моче и волосах. Опубликованные результаты исследований по вопросу референтных значений достаточно противоречивы. Различия связаны с длительностью применения добавок цинка, сроками обследования, исходного уровня этого МЭ, особенностями питания и пр. [16, 27, 28—30]. Тем не менее при оценке возможного дефицита цинка на уровне популяций рекомендовано использовать определение количества Zn в плазме крови [29, 32]. Существуют и иные подходы к оценке его уровня в организме человека. Они, в частности, основаны на определении концентрации Zn-зависимых белков, в первую очередь, ферментов: карбоангидразы, супероксиддисмутазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, а также металлотионеина, ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови [10, 15]. Было показано, что кратковременная цинк-дефицитная диета (0,55 мг в день в течение 12 дней) с последующим его восполнением (50 мг/сут в течение 30 дней) приводит к снижению концентрации металлотионеина в эритроцитах, в то время как содержание цинка в плазме крови за это время не изменялось [28]. Исследователи предположили, что метод оценки концентрации металлотионеина является более чувствительным при непродолжительном

по времени недостатке поступления алиментарного цинка в организм человека. Наиболее ранний маркер Zn-дефицитных состояний — снижение уровня щелочной фосфатазы. Этот показатель удобен в оценке эффективности заместительной терапии [10, 15]. К сожалению, у детей он мало информативен из-за быстрого роста костной ткани (повышен уровень неспецифической тканевой щелочной фосфатазы костного происхождения).

Получили достаточно широкое распространение методики определения уровня цинка в волосах, ногтях, слюне и т.д. Предложен метод оценки дефицита цинка по активности цинк-зависимого белка густина в слюне. Метод основан на субъективной оценке вкусовых ощущений, а потому недостаточно надежен [10].

Существуют различные лабораторные методы измерения концентрации цинка в средах человеческого организма. Наиболее широко используемым на сегодняшний день является метод пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии (FAAS). Разработаны и другие методики: атомно-абсорбционная спектроскопия с использованием графитовой печи (GFAAS), масс-спектрометрия и атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS, ICP-AES), нейтронно-активационный анализ (НАА), X-Ray-спектроскопия (PIXE) и анодная инверсионная вольтамперометрия (ASV) [12, 16, 33, 34].

Впервые проблема дефицита цинка как медицинская была обозначена в 1961 г. Этому предшествовали исследования группы ученых во главе с А.С. Prasad [35, 36]. В 1958 г., изучая железодефицитные состояния у жителей Шираза в Иране, они обратили внимание на пациентов, у которых клинические признаки железодефицитной анемии «не укладывались» в общепринятые рамки. У обследованных отмечали выраженное замедление роста (карликовость), гипогонадизм, гепатоспленомегалию, анемию, значительное снижение уровня щелочной фосфатазы в крови. Их кожа была грубой и сухой (гиперкератоз), отмечалась психическая заторможенность, геофагия (они употребляли в пищу около 0,5 кг глины в день). Диета этих людей состояла только из хлеба, они практически не употребляли животные белки [36].

На сегодняшний день опасности развития Zn-дефицитных состояний подвержено около 17—25% населения Земли [37, 38]. Недавнее исследование, проводившееся в Японии, выявило незначительный дефицит цинка примерно у 20% и выраженный — у 10% жителей этой страны [39]. Риск развития дефицита цинка оценен как 10% в регионах Северной Африки, Восточного Средиземноморья, США и Канаде, и как 33% — в Юго-Восточной Азии [40]. По данным Российского общества микроэлементологии, распространенность дефицита этого МЭ в России достаточно большая и достигает цифр в 30—90% в отдельных регионах страны [41]. Т.В. Фролова с соавт. в 2010 г. [6], изучая уровень цинка у школьников Харьковской области, выявили Zn-дефицитные состояния у 66,2% детей (менее 40% нормы) и у 28,3% детей — в пределах 21—40%.

Клинические проявления дефицита цинка весьма разнообразны. Они варьируют в широких пределах и могут встречаться на протяжении всей жизни человека. Так, дефицит цинка в организме беременной женщины и плода может привести к преждевременным родам, атоническим маточным кровотечениям, внутриутробной

гипотрофии, врожденным аномалиям у ребенка [9, 42]. Некоторые исследователи связывают токсикозы во время беременности с дефицитом цинка. Он незаменим в период интенсивного роста организма. Участвуя в процессах клеточного деления, он стимулирует рост костной и мышечной ткани. Это же свойство цинка лежит в основе его антиульцерогенного действия. Этот МЭ необходим в процессах рубцевания ран, заживления ожогов, язв кожи и слизистых [7—10].

У мужчин Zn участвует в процессах полового созревания, сперматогенеза, поддерживает нормальный уровень тестостерона. В литературе представлены данные исследований, показывающие снижение уровня цинка в крови мужчин с аденомой простаты [9, 42].

Опубликовано большое количество работ, посвященных особенностям метаболизма цинка при заболеваниях ЖКТ: целиакии, болезни Крона, хроническом гастродуодените, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д., патологии билиарной системы [1, 3, 7—10, 31, 35, 41, 42].

В дерматологии недостаток цинка ассоциирован с угревой сыпью, себореей, алопецией, повышенной потливостью, псориазом. Маркером дефицита цинка можно считать появление лейконихий (белых пятен на ногтях). Одно из наиболее выраженных проявлений цинк-дефицитного состояния — энтеропатический акродерматит (синдром, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу) [6, 9, 10, 42].

Со стороны центральной и периферической нервной систем с дефицитом цинка связывают поведенческие расстройства, депрессию, эмоциональную лабильность, нарушение способности к концентрации внимания, снижение памяти, развитие периферических нейропатий и т.д. [10, 22, 42, 43].

В эндокринологии дефицит цинка приводит к нарушению синтеза инсулина, гормонов щитовидной железы [9, 42, 43]. В исследованиях показано, что у пациентов с сахарным диабетом сывороточные уровни цинка обычно имеют более низкие значения по сравнению с контролем [42].

Эксперименты на животных показали, что в условиях дефицита цинка нарушается усвоение глюкозы клетками хрусталика глаза, что является одной из возможных причин развития катаракты [16]. Предполагается связь дефицита цинка с макулодистрофией сетчатки и другой патологией глаз [43].

Исследования показали, что с возрастом уровень цинка в организме снижается [10, 16]. Предполагается, что появление головокружения, шума в ушах, прогрессирующей потери слуха, изменения обоняния и вкуса могут быть связаны с нарастающим дефицитом цинка [9, 43].

Zn-дефицитные состояния нередко регистрируются и при инфекционной патологии. Они особенно выражены при тяжелых и генерализованных формах инфекций у детей [44]. В эксперименте *in vitro* показано наличие противовирусной активности цинка в отношении пикорнавирусов: риновирусов, вирусов Коксаки, Mengovirus (Encephalomyocarditisvirus, EMCV) [45, 46].

Данные о влиянии дефицита этого МЭ на острые инфекционные процессы в верхних и нижних дыхательных путях весьма противоречивы [45]. Есть исследования, подтверждающие положительный эффект добавок цинка в схемы лечения больных (укорочение сроков выраженности клинических проявлений). В то же

время имеются сообщения об отсутствии статистически значимых различий с контролем при неосложненных ОРВИ, внебольничных пневмониях и др. [45, 47].

Сравнительно недавно опубликованы данные американских ученых (2012), показывающие эффективность солей цинка при лечении пациентов, больных вирусом простого герпеса 2-го типа [48]. Достигнуты обнадеживающие результаты в области разработки Zn-содержащих антисептических кремов местного действия, препятствующих распространению ВИЧ и ВПГ-2 при половых контактах у обезьян [49].

Наибольшее количество работ посвящено проблеме дефицита цинка при инфекционной патологии ЖКТ у детей. В рекомендациях ВОЗ и ЮНИСЕФ по клиническому ведению диареи приведены результаты большого числа исследований, посвященных этой проблеме [50]. Объединенные данные рандомизированных клинических испытаний подтверждают необходимость назначения препаратов Zn в комплексной терапии инфекционных заболеваний кишечника у детей, особенно на территориях, где распространенность цинк-дефицитного состояния крайне высока. Показано, что применение солей цинка достоверно сокращает длительность диарейного синдрома на 25%, предотвращая развитие персистирующих форм. Подсчитано, что пероральная добавка цинка снижает объем стула примерно на треть. Профилактические эффекты цинка доказаны в исследованиях по изучению длительного применения этой группы препаратов у детей в развивающихся странах с исходно низким его уровнем в крови. Было показано снижение показателя инцидентности (заболеваемости) на 18% и превалентности (распространенности) — на 25% [50] по сравнению с контролем.

В опубликованном в 2012 г. [51] кохрановском исследовании представлены объединенные результаты 24 испытаний, включивших обследование 9 128 детей. Показано, что добавка цинка сокращает продолжительность острой диареи у детей старше 6 мес в среднем на 10 ч (MD — 10,44 ч; 95%ДИ от -21,13 до 0,25; 2 091 ребенок, 5 испытаний, низкое качество доказательств) и, вероятно, снижает число детей с продолжительностью поноса до 7-го дня (ОР = 0,73; 95%ДИ от 0,61 до 0,88; 3865 детей, 6 испытаний, среднее качество доказательств). У детей с признаками умеренного недоедания эффект был более выражен: длительность диареи сокращалась примерно на 27 ч (MD — 26,98 ч; 95%ДИ от -14,62 до -39,34; 336 детей, 3 испытания, высокое качество доказательств). Интересно, что у детей первых 6 мес жизни добавление цинка в пищу не влияло на среднюю продолжительность острой диареи (MD — 5,23 ч; 95%ДИ от -4,00 до 14,45; 1 334 детей, 2 испытания, низкое качество доказательств), а даже наоборот — увеличивало ее продолжительность до 7 дней (ОР = 1,24; 95%ДИ от 0,99 до 1,54; 1 074 детей в одном исследовании, среднее качество доказательств). При персистирующей же диарее добавление препаратов цинка сокращало ее продолжительность примерно на 16 ч (MD — 15,84 ч; 95%ДИ от -25,43 до -6,24; 529 детей, 5 испытаний, среднее качество доказательств). Авторы делают вывод о необходимости назначения такого рода препаратов при лечении инфекционных диарей у детей с 6 мес в странах с высокой распространенностью Zn-дефицитных состояний.

Существует 5 солей цинка, рекомендованных группой по контролю за продуктами и лекарствами США (GRAS) как безопасные: сульфат, ацетат, глюконат, оксид и карбонат [52]. Все они используются в пищевой промышленности для обогащения продуктов питания. Их применение постоянно увеличивается, преимущественно за счет оксида и сульфата цинка [53]. В России предпочтение также отдается сульфату цинка. Он входит в состав многих поливитаминов, лекарственных препаратов комбинированного действия: «Олиговит», «Компливит», «Супрадин», «Фенюльс цинк», «Диацин» и др. Единственный на российском фармацевтическом рынке монокомпонентный препарат сульфата цинка для перорального применения — таблетки «Цинктерал».

В настоящее время рекомендовано включать соли цинка в терапию острой диареи как дополнение к пероральной регидратации [16, 31, 50, 54]. В качестве лекарственного средства соли цинка назначаются из расчета 20 мг элементарного цинка в сутки детям старше 6 мес и 10 мг — старше 3 в течение всего периода диареи и затем дополнительно еще 7 дней [50, 54]. Цинк также рекомендован как рутинное средство при лечении хронической диареи у пациентов с тяжелой недостаточностью питания [50].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Забелина, В.Д. Микроэлементы и микроэлементозы. Похвальное слово о меди / В.Д. Забелина // Consilium Provisorum. — 2005. — Т. 5, № 6. — С.45—51.
2. Krebs, N.E. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology / N.E. Krebs, K.M. Hambidge // *Biomaterials*. — 2001. — Vol. 14. — № 3—4. — P.397—412.
3. Krebs, N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract / N.F. Krebs // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1374—1377.
4. King, J.C. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men / J.C. King, D.M. Shames, N.M. Lowe [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 74. — № 1. — P.116—124.
5. King, J.C. Zinc homeostasis in humans / J.C. King, D.M. Shames, L.R. Woodhouse // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1360—1366.
6. Фролова, Т.В. Региональный профиль обеспеченности цинком детей Харьковского региона / Т.В. Фролова, О.В. Охупкина // *Здоровье ребенка*. — 2010. — Т. 4, № 25. — С.63—66.
7. Мальцев, С.В. Нарушение баланса цинка при хроническом гастродуодените у детей / С.В. Мальцев, Р.А. Файзуллина // *Педиатрия*. — 2002. — № 3. — С.49—51.
8. Файзуллина, Р.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений обмена микроэлементов при хронической гастродуоденальной патологии у детей школьного возраста и разработка методов их коррекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Р.А. Файзуллина. — Н. Новгород, 2002.
9. Валеев, В.С. Обмен цинка в организме человека / В.С. Валеев. — URL: <http://ipen.ru/ipencontent/index.php/biokhimiya-i-meditcina/blog/16-obmen-tsinka-v-organizme-cheloveka>
10. Мухина, Ю.Г. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка / Ю.Г. Мухина, С.О. Ключников, О.К. Нетребенко [и др.] // Авторские лекции по педиатрии. — 2005.
11. Ohno, T. Precise Zn isotopic ratio measurements of human red blood cell and hair samples by multiple collector-ICP-mass spectrometry / T. Ohno, A. Shinohara, M. Chiba [et al.] // *Anal. Sci.* — 2005. — Vol. 21, № 4. — P.425—428.
12. Tietz Clinical guide to laboratory tests / ed. A.N.B. Wu. — 4-th ed. — USA, W.B Saunders Company, 2006. — 1798 p.
13. Strand, T.A. Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea / T.A. Strand, R.K. Adhikari, R.K. Chandyo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79, № 3 — P.45145—45146.
14. Florea, D.I. We and zinc / D.I. Florea, J. Molina Lypez, E. Millen [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2012. — Vol. 27, № 3. — P.691—700.
15. Гмошинский, И.В. Микроэлементы в питании человека: биологические индикаторы недостаточности цинка / И.В. Гмошинский, Б. Мунхуу, В.К. Мазо // *Вопросы питания*. — 2006. — Т. 75, № 6. — С.4—11.
16. Brown, K.H. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control / K.H. Brown, J.A. Rivera, Z. Bhutta [et al.] // *Food Nutr. Bull.* — 2004. — Vol. 25. — P.99—203.
17. Van Wouwe, J.P. Comparison between total and ultrafiltrable serum zinc as test to diagnose zinc deficiency in infants and children / J.P. Van Wouwe, I. Waser // *Biol. Trace. Elem. Res.* — 1994. — Vol. 40, № 3. — P.203—211.
18. Скальный, А.В. Цинк и здоровье человека / А.В. Скальный. — Оренбург: РИК ГОУ ОФЕ, 2003. — 80 с.
19. Manary, M.J. Zinc homeostasis in Malawian children consuming a high-phytate, maize-based diet / M.J. Manary, C. Hotz, N.F. Krebs [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 75, № 6. — P.1057—1061.
20. Hunt, J.R. Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? / J.R. Hunt // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2010. — Vol. 80, № 4—5. — P.257—262.
21. Mazariegos, M. Neither a zinc supplement nor phytate-reduced maize nor their combination enhance growth of 6- to 12-month-old Guatemalan infants / M. Mazariegos, K.M. Hambidge, J.E. Westcott [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 5. — P.1041—1048.
22. Авцын, А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш [и др.]. — М., 1991. — С.497.
23. Davis, S.R. Metallothionein knockout and transgenic mice exhibit altered intestinal processing of zinc with uniform zinc-dependent zinc transporter-1 expression / S.R. Davis, R.J. McMahon, R.J. Cousins // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128, № 5. — P.825—831.
24. Торшин, И.Ю. Иерархия взаимодействий цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Т.П. Гришина [и др.] // *Трудный пациент*. — 2010. — № 3. — С.45—54.
25. Гельфанд, М.С. Что может биоинформатика / М.С. Гельфанд // *Химия и жизнь*. — 2009. — № 9. — С.10—15.
26. Antala, S. The human ZIP4 transporter has two distinct binding affinities and mediates transport of multiple transition metals / S. Antala, R.E. Dempski // *Biochemistry*. — 2012. — Vol. 51, № 5. — P.963—973.
27. Hotz, C. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutritional Examination Survey Data (1976—1980) / C. Hotz, J.M. Pearson, K.H. Brown // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 78. — P.756—764.
28. Wessells, K.R. Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men / K.R. Wessells, J.M. Jorgensen, S.Y. Hess [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 21. — P.28—33.
29. Hess, S.Y. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status / S.Y. Hess, J.M. Pearson, J.C. King // *Food Nutr. Bull.* — 2007. — Vol. 28. — P.403—429.
30. Lowe, N.M. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review / N.M. Lowe, K. Fekete, T. Decsi // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 2040—2051.
31. IZiNCG (International Zinc Nutrition Collaborative Group). Assessing population zinc status with serum zinc concentration. IZiNCG Technical Brief No. 02. 2007. Available from: <http://www.izincg.org> (cited 7 July 2008).
32. Sun, J. Observation on effectiveness of fortified flour on nutrition status improvement of poor area women in Weichang

- County of Hebei Province in China / J. Sun, J. Huo, W. Li [et al.] // *Wei. Sheng Yan Jiu.* — 2008. — Vol. 37. — P.199—202.
33. Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в крови методом атомной абсорбции. — МУК 4.1.777-799.
  34. *Kollander, B.* Fast multi-element screening of non-digested biological materials by slurry introduction to ICP-AES / B. Kollander, M. Andersson, J. Pettersson // *Talanta.* — 2010. — Vol. 80, № 5. — P.2068—2075.
  35. *Sandstead, H.H.* Human zinc deficiency: discovery to initial translation / H.H. Sandstead // *Adv. Nutr.* — 2013. — Vol. 4, № 1. — P.76—81.
  36. *Prasad, A.S.* Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia / A.S. Prasad, J.A. Halsted, M. Nadimi // *Am. J. Med.* — 1961. — P.532—546.
  37. *Wessells, K.R.* Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting / K.R. Wessells, K.H. Brown // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 11. — P.505—568.
  38. *Maret, W.* Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation / W. Maret, H.H. Sandstead // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P.3—18.
  39. *Kubori, S.* Differences in the serum zinc level of rural and urban residents in a city in the central part of Japan, examined at annual community-wide health examination / S. Kubori, R. Kurasawa, S. Okada [et al.] // *Biomed. Res. Trace Elements.* — 2006. — Vol. 17. — P.335—338.
  40. *Wuehler, S.E.* Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates / S.E. Wuehler, J.M. Pearson, K.H. Brown // *Public Health Nutr.* — 2005. — Vol. 8. — P.812—819.
  41. *Ших, Е.В.* Повышение биодоступности цинка как результат конструирования витаминно-минерального комплекса с учетом взаимодействия компонентов / Е.В. Ших // *СВОП.* — 2011. — № 3. — С.33—38.
  42. *Студеникин, В.М.* Цинк в нейроредиадрии и нейродиадрии / В.М. Студеникин, С.Ш. Турсунхужаева, В.И. Шелковский // *Лечащий врач.* — 2012. — № 1. — С.44—47.
  43. *Grahn, B.H.* Zinc and the Eye / B.H. Grahn, P.G. Paterson, K.T. Gottschall-Pass [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2001. — Vol. 20. — P.106—118.
  44. *Bhutta, Z.A.* Zinc and early child health: a perspective from developing countries. Zinc and human health-recent scientific advances and implications for public health / Z.A. Bhutta. — Stockholm: International Zinc Association, 2000.
  45. *Eby, G.A.* Zinc lozenges as cure for the common cold — a review and hypothesis / G.A. Eby // *Med. Hypotheses.* — 2010. — Vol. 74, № 3. — P.482—492.
  46. *Krenn, B.M.* Antiviral activity of the zinc ionophores pyrithione and hinokitiol against picornavirus infections / B.M. Krenn, E. Gaudernak, B. Holzer [et al.] // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, № 1. — P.58—64.
  47. *Valentiner-Branth, P.* A randomized controlled trial of the effect of zinc as adjuvant therapy in children 2—35 mo of age with severe or nonsevere pneumonia in Bhaktapur, Nepal / P. Valentiner-Branth, P.S. Shrestha, R.K. Chandyo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91, № 6. — P.1667—1674.
  48. *Antoine, T.E.* Prophylactic, therapeutic and neutralizing effects of zinc oxide tetrapod structures against herpes simplex virus type-2 infection / T.E. Antoine, Y.K. Mishra, J. Trigilio et al. // *Antiviral Res.* — 2012. — Vol. 96, № 3. — P.363—375.
  49. *Fernandez-Romero, J.A.* Zinc acetate/carrageenan gels exhibit potent activity in vivo against high-dose herpes simplex virus 2 vaginal and rectal challenge / J.A. Fernandez-Romero, C.J. Abraham, A. Rodriguez [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, № 1. — P.358—368.
  50. Implementing the new recommendations of the clinical management of diarrhoea. — Geneva: World Health Organization, 2006.
  51. *Lazzerini, M.* Oral zinc for treating diarrhoea in children / M. Lazzerini, L. Ronfani // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Jun. 13. — P.6—CD005436.
  52. *Brown, K.H.* Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs / K.H. Brown, K.M. Hambidge, P. Ranum // *Food Nutr. Bull.* — 2010. — Vol. 31. — P.62—74.
  53. *Whittaker, P.* Iron and zinc interactions in humans / P. Whittaker // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 68 (suppl.). — P.442—446.
  54. INCLIN Childnet Zinc Effectiveness for Diarrhea (IC-ZED) Group. Zinc supplementation for children with acute diarrhea is highly acceptable, generally does not affect oral rehydration therapy and is associated with less use of other medications: A randomized trial in five countries // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — 2006. — Vol. 42. — P.300—305.

## REFERENCES

1. *Zabelina, V.D.* Mikroelementy i mikroelementozy. Pohval'noe slovo o medi / V.D. Zabelina // *Consilium Provisorum.* — 2005. — Т. 5, № 6. — С.45—51.
2. *Krebs, N.E.* Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology / N.E. Krebs, K.M. Hambidge // *Biometals.* — 2001. — Vol. 14. — № 3—4. — P.397—412.
3. *Krebs, N.F.* Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract / N.F. Krebs // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1374—1377.
4. *King, J.C.* Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men / J.C. King, D.M. Shames, N.M. Lowe [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 74. — № 1. — P.116—124.
5. *King, J.C.* Zinc homeostasis in humans / J.C. King, D.M. Shames, L.R. Woodhouse // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1360—1366.
6. *Frolova, T.V.* Regional'nyi profil' obespechennosti cinkom detei Har'kovskogo regiona / T.V. Frolova, O.V. Ohapkina // *Zdorov'e rebenka.* — 2010. — Т. 4, № 25. — С.63—66.
7. *Mal'cev, S.V.* Narushenie balansa cinka pri hronicheskom gastroduodenite u detei / S.V. Mal'cev, R.A. Faizullina // *Pediatriya.* — 2002. — № 3. — С.49—51.
8. *Faizullina, R.A.* Kliniko-patogeneticheskoe znachenie narushenii obmena mikroelementov pri hronicheskoj gastroduodenal'noi patologii u detei shkol'nogo vozrasta i razrabotka metodov ih korrekcii: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk / R.A. Faizullina. — N. Novgorod, 2002.
9. *Valeev, V.S.* Obmen cinka v organizme cheloveka / V.S. Valeev. — URL: <http://ipenant.ru/ipencontent/index.php/biokhimiya-i-medsina/blog/16-obmen-tsinka-v-organizme-cheloveka>
10. *Muhina, Yu.G.* Klinicheskoe znachenie narushenii metabolizma cinka / Yu.G. Muhina, S.O. Klyuchnikov, O.K. Ntrebenko [i dr.] // *Avtorskie lektsii po pediatrii.* — 2005.
11. *Ohno, T.* Precise Zn isotopic ratio measurements of human red blood cell and hair samples by multiple collector-ICP-mass spectrometry / T. Ohno, A. Shinohara, M. Chiba [et al.] // *Anal. Sci.* — 2005. — Vol. 21, № 4. — P.425—428.
12. *Tietz Clinical guide to laboratory tests* / ed. A.N.B. Wu. — 4-th ed. — USA, W.B. Saunders Company, 2006. — 1798 p.
13. *Strand, T.A.* Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea / T.A. Strand, R.K. Adhikari, R.K. Chandyo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79, № 3 — P.45145—45146.
14. *Florea, D.I.* We and zinc / D.I. Florea, J. Molina Lypez, E. Millen [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2012. — Vol. 27, № 3. — P.691—700.
15. *Gmshinskii, I.V.* Mikroelementy v pitanii cheloveka: biologicheskie indikatory nedostatochnosti cinka / I.V. Gmshinskii, B. Munhuu, V.K. Mazo // *Voprosy pitaniya.* — 2006. — Т. 75, № 6. — С.4—11.
16. *Brown, K.H.* International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control / K.H. Brown, J.A. Rivera, Z. Bhutta [et al.] // *Food Nutr. Bull.* — 2004. — Vol. 25. — P.99—203.

17. *Van Wouwe, J.P.* Comparison between total and ultrafiltrable serum zinc as test to diagnose zinc deficiency in infants and children / J.P. Van Wouwe, I. Waser // *Biol. Trace. Elem. Res.* — 1994. — Vol. 40, № 3. — P.203—211.
18. *Skal'nyi, A.V.* Cink i zdorov'e cheloveka / A.V. Skal'nyi. — Orenburg: RIK GOU OGE, 2003. — 80 s.
19. *Manary, M.J.* Zinc homeostasis in Malawian children consuming a high-phytate, maize-based diet / M.J. Manary, C. Hotz, N.F. Krebs [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 75, № 6. — P.1057—1061.
20. *Hunt, J.R.* Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? / J.R. Hunt // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2010. — Vol. 80, № 4—5. — P.257—262.
21. *Mazariegos, M.* Neither a zinc supplement nor phytate-reduced maize nor their combination enhance growth of 6- to 12-month-old Guatemalan infants / M. Mazariegos, K.M. Hambidge, J.E. Westcott [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 5. — P.1041—1048.
22. *Avcyn, A.P.* Mikroelementy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya / A.P. Avcyn, A.A. ZHavoronkov, M.A. Rish[i dr.]. — M., 1991. — S.497.
23. *Davis, S.R.* Metallothionein knockout and transgenic mice exhibit altered intestinal processing of zinc with uniform zinc-dependent zinc transporter-1 expression / S.R. Davis, R.J. McMahon, R.J. Cousins // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128, № 5. — P.825—831.
24. *Torshin, I.Yu.* Ierarhiya vzaimodeistvii cinka i zheleza: fiziologicheskie, molekulyarnye i klinicheskie aspekty / I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, T.R. Grishina [i dr.] // *Trudnyi pacient.* — 2010. — № 3. — S.45—54.
25. *Gel'fand, M.S.* CHto mozhet bioinformatika / M.S. Gel'fand // *Himiya i zhizn'.* — 2009. — № 9. — S.10—15.
26. *Antala, S.* The human ZIP4 transporter has two distinct binding affinities and mediates transport of multiple transition metals / S. Antala, R.E. Dempsey // *Biochemistry.* — 2012. — Vol. 51, № 5. — P.963—973.
27. *Hotz, C.* Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutritional Examination Survey Data (1976—1980) / C. Hotz, J.M. Pearson, K.H. Brown // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 78. — P.756—764.
28. *Wessells, K.R.* Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men / K.R. Wessells, J.M. Jorgensen, S.Y. Hess [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 21. — P.28—33.
29. *Hess, S.Y.* Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status / S.Y. Hess, J.M. Pearson, J.C. King // *Food Nutr. Bull.* — 2007. — Vol. 28. — P.403—429.
30. *Lowe, N.M.* Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review / N.M. Lowe, K. Fekete, T. Decsi // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 2040—2051.
31. *IZiNCG (International Zinc Nutrition Collaborative Group).* Assessing population zinc status with serum zinc concentration. IZiNCG Technical Brief No. 02. 2007. Available from: <http://www.izincg.org> (cited 7 July 2008).
32. *Sun, J.* Observation on effectiveness of fortified flour on nutrition status improvement of poor area women in Weichang County of Hebei Province in China / J. Sun, J. Huo, W. Li [et al.] // *Wei. Sheng Yan Jiu.* — 2008. — Vol. 37. — P.199—202.
33. *Opređenje soderzhaniya cinka, nikelya, medi i hroma v krvi metodom atomnoi absorbcii.* — MUK 4.1.777-799.
34. *Kollander, B.* Fast multi-element screening of non-digested biological materials by slurry introduction to ICP-AES / B. Kollander, M. Andersson, J. Pettersson // *Talanta.* — 2010. — Vol. 80, № 5. — P.2068—2075.
35. *Sandstead, H.H.* Human zinc deficiency: discovery to initial translation / H.H. Sandstead // *Adv. Nutr.* — 2013. — Vol. 4, № 1. — P.76—81.
36. *Prasad, A.S.* Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia / A.S. Prasad, J.A. Halsted, M. Nadimi // *Am. J. Med.* — 1961. — P.532—546.
37. *Wessells, K.R.* Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting / K.R. Wessells, K.H. Brown // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 11. — P.505—568.
38. *Maret, W.* Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation / W. Maret, H.H. Sandstead // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P.3—18.
39. *Kubori, S.* Differences in the serum zinc level of rural and urban residents in a city in the central part of Japan, examined at annual community-wide health examination / S. Kubori, R. Kurasawa, S. Okada [et al.] // *Biomed. Res. Trace Elements.* — 2006. — Vol. 17. — P.335—338.
40. *Wuehler, S.E.* Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates / S.E. Wuehler, J.M. Pearson, K.H. Brown // *Public Health Nutr.* — 2005. — Vol. 8. — P.812—819.
41. *Shih, E.V.* Povyshenie biodostupnosti cinka kak rezul'tat konstruirovaniya vitaminno-mineral'nogo kompleksa s uchedom vzaimodeistviya komponentov / E.V. Shih // *SVOP.* — 2011. — № 3. — S.33—38.
42. *Studenikin, V.M.* Cink v neiropediatricii i neiroidietologii / V.M. Studenikin, S.Sh. Tursunhuzhaeva, V.I. Shelkovskii // *Lechaschii vrach.* — 2012. — № 1. — S.44—47.
43. *Grahn, B.H.* Zinc and the Eye / B.H. Grahn, P.G. Paterson, K.T. Gottschall-Pass [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2001. — Vol. 20. — P.106—118.
44. *Bhutta, Z.A.* Zinc and early child health: a perspective from developing countries. Zinc and human health—recent scientific advances and implications for public health / Z.A. Bhutta. — Stockholm: International Zinc Association, 2000.
45. *Eby, G.A.* Zinc lozenges as cure for the common cold — a review and hypothesis / G.A. Eby // *Med. Hypotheses.* — 2010. — Vol. 74, № 3. — P.482—492.
46. *Krenn, B.M.* Antiviral activity of the zinc ionophores pyrithione and hinokitiol against picornavirus infections / B.M. Krenn, E. Gaudernak, B. Holzer [et al.] // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, № 1. — P.58—64.
47. *Valentiner-Branth, P.* A randomized controlled trial of the effect of zinc as adjuvant therapy in children 2—35 mo of age with severe or nonsevere pneumonia in Bhaktapur, Nepal / P. Valentiner-Branth, P.S. Shrestha, R.K. Chandyo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91, № 6. — P.1667—1674.
48. *Antoine, T.E.* Prophylactic, therapeutic and neutralizing effects of zinc oxide tetrapod structures against herpes simplex virus type-2 infection / T.E. Antoine, Y.K. Mishra, J. Trigilio et al. // *Antiviral Res.* — 2012. — Vol. 96, № 3. — P.363—375.
49. *Fernandez-Romero, J.A.* Zinc acetate/carrageenan gels exhibit potent activity in vivo against high-dose herpes simplex virus 2 vaginal and rectal challenge / J.A. Fernandez-Romero, C.J. Abraham, A. Rodriguez [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, № 1. — P.358—368.
50. *Implementing the new recommendations of the clinical management of diarrhoea.* — Geneva: World Health Organization, 2006.
51. *Lazzerini, M.* Oral zinc for treating diarrhoea in children / M. Lazzerini, L. Ronfani // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Jun. 13. — P.6—CD005436.
52. *Brown, K.H.* Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs / K.H. Brown, K.M. Hambidge, P. Ranum // *Food Nutr. Bull.* — 2010. — Vol. 31. — P.62—74.
53. *Whittaker, P.* Iron and zinc interactions in humans / P. Whittaker // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 68 (suppl.). — P.442—446.
54. *INCLIN Childnet Zinc Effectiveness for Diarrhea (IC-ZED) Group.* Zinc supplementation for children with acute diarrhea is highly acceptable, generally does not affect oral rehydration therapy and is associated with less use of other medications: A randomized trial in five countries // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — 2006. — Vol. 42. — P.300—305.

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ФОРМА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ (обзор литературы)**

**ИРИНА ФАРИТОВНА ХАФИЗОВА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-249-31-87, e-mail: sclerdissem@mail.ru

**ВИЛЬДАН ХАЙРУЛЛАЕВИЧ ФАЗЫЛОВ**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-254-89-97, e-mail: vildan47@rambler.ru

**ЭДУАРД ЗАКИРЗЯНОВИЧ ЯКУПОВ**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-978-290-25-62, e-mail: ed\_yakupov@mail.ru

**ТАТЬЯНА ВСЕВОЛОДОВНА МАТВЕЕВА**, докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-249-31-87, e-mail: sclerdissem@mail.ru

**АЛЬБИНА РАИСОВНА ХАКИМОВА**, ст. лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-880-39-80, e-mail: dralbina@mail.ru

**РЕГИНА ФАНУДАРОВНА МУЛЛАЯНОВА**, ст. лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-281-89-42, e-mail: murefa@mail.ru

**Реферат.** В статье приведен обзор литературы, касающийся особенностей течения, клинических проявлений и диагностики хронической формы клещевого энцефалита. Подробно изложены версии развития патологического процесса и рассмотрены такие варианты патогенеза, как длительная, немая персистенция вируса в организме вследствие поражения клеток глии; затронуты вопросы сохранения в организме человека вирусного генома и пути его «активации». В статье приведена классификация хронической формы инфекции с обзором вариантов течения заболевания. Изложены особенности клинических проявлений со стороны нервной системы и методы лабораторной диагностики инфекции. Также описаны нейровизуализационные особенности клещевого энцефалита и приведены рисунки из собственного наблюдения, где томографическая картина имела вид множественного поражения белого вещества головного мозга.

**Ключевые слова:** хроническая форма клещевого энцефалита, патогенез, клиническая картина, лабораторная диагностика, магнитно-резонансная томография.

## **CHRONIC TICK-BORN ENCEPHALITIS: THE CLINICAL AND DIAGNOSTICS FEATURES (literature review)**

**IRINA F. KHAFIZOVA, VILDAN KH. FAZYLOV, EDUARD Z. YAKUPOV,  
TATYANA V. MATVEEVA, ALBINA R. KHAKIMOVA, REGINA F. MULLAIANOVA**

**Abstract.** A review of the literature concerning the characteristics of the course, clinical presentation and diagnosis of chronic forms of tick-borne encephalitis is presented. Detailed version of the pathological process is expounded and reviewed the pathogenesis of a long silent persistence of the virus in the body as a result of the defeat of the glial cells: discussed issues of preservation of the viral genome and the ways of the “activation”. The article presents the classification of the chronic form of infection with a review variants of the disease. Presented clinical manifestations of the nervous system disorders and laboratory diagnostic of infection. Also described neuroimaging features of tick-borne encephalitis, and presented our observations, where the tomographic picture revealed multiple white matter lesions in the brain.

**Key words:** chronic tick-born encephalitis, pathogenesis, clinical features, laboratory diagnostics, magnetic resonance imaging.

**К**лещевой энцефалит (КЭ) — природно-очаговая вирусная нейроинфекция, передающаяся трансмиссивным и алиментарным путем и характеризующаяся поражением оболочек, белого и серого вещества головного и спинного мозга и периферических нервов.

КЭ как острая нейроинфекция досконально изучена и подробно описана в многочисленных статьях, монографиях, где подробно изложены этиопатогенетические аспекты, ярко обрисована характерная клиническая картина и специфика диагностических мероприятий. Как известно, существует хроническая форма КЭ

(ХКЭ), которая представляет собой особый интерес, так как имеется множество неразрешенных вопросов касательно как патогенеза данной формы, так и клинических проявлений.

В первую очередь следует дать определение ХКЭ. Хроническая форма заболевания развивается у человека, перенесшего острую фазу КЭ с последующей стабилизацией состояния или же полным регрессом симптомов, когда на фоне полного или относительного благополучия через некоторое время (от нескольких месяцев до нескольких лет) развиваются или нарастают имеющиеся клинические синдромы поражения

нервной системы (НС) с неуклонным прогрессирующим или ремиттирующим характером течения, которые могут привести к глубокой инвалидности или даже к летальному исходу [8, 9, 15].

Многочисленные исследования не смогли доказать наличие вирусов с элективной способностью вызывать только острый или хронический процесс, хотя и не исключается селекция штаммов вируса, способных вызвать хронические формы болезни в эпидемиологическом процессе [9].

Существует несколько причин, объясняющих трансформацию клещевой нейроинфекции в хроническую форму. В первую очередь, это, конечно, способность вируса КЭ к длительной персистенции. Такое свойство вируса закрепилось в процессе эволюции и является обычным периодом существования возбудителя как один из способов сохранения вида. Возможность длительной персистенции вируса объясняется, во-первых, его нейротропными свойствами. Вероятно, это связано с тем, что циркулирующие специфические антитела проникают в мозг в малом количестве, а иммунная реактивность мозга ниже, чем висцеральная. Это и создает все условия для латентного или хронического нейроинфекционного процесса [8, 9, 10, 11].

Во-вторых, сама иммунная система хозяина может косвенно содействовать сохранению вируса. Иммунные реакции в ответ на проникновение возбудителя запускаются уже через 24 ч и под их воздействием вирус видоизменяется — формируются дефектные вирусные частицы с неполным геномом, которые не способны делиться, не обладают цитопатическим действием, однако могут долго «существовать» в организме хозяина. При этом на моделях лабораторных животных было доказано преимущественное поражение нейроглии вирусом КЭ [10]. Выбор месторасположения именно в клетках глии «сделан» вирусом не случайно — «дефектные» вирусные частицы не способны к репликации, соответственно им нужна ткань, которая может размножаться и пролиферировать [13]. Такое свойство ткани способствует сохранению и распространению персистирующего вируса путем деления зараженных клеток или через межклеточные контакты. Считается, что нейроны при ХКЭ страдают вторично, вследствие нарушения функции астроцитов, которые определяют состояние водно-солевого баланса ЦНС, а также метаболизм нейронов и продукцию миелина.

В персистирующем состоянии вирус сохраняет свои пантропные свойства — его обнаруживают в головном и спинном мозге и органах иммуногенеза [10]. Многие авторы указывают на более диффузный характер поражения при ХКЭ, чем при острой форме. Сроки персистирования у реконвалесцентов точно неизвестны, хотя некоторые авторы отмечают длительность персистенции вируса: после инapparантной формы — около 1 года, после очаговых и стертых форм — более 2 лет [8].

Нельзя забывать о том, что свойства человеческого тела играют немаловажную роль в развитии хронической инфекции: некоторые вирусные инфекции принимают форму хронических рецидивирующих заболеваний вследствие недостаточной реактивности организма и слабого иммуногенеза. В норме иммунные механизмы прочно удерживают вирус в персистентной форме (например, в форме вирусного генома). Именно патология иммунной системы, точнее, любая форма иммунной недостаточности (генетическая или приоб-

ретенная, реактивная или аутоиммунная) приводит к репродукции вируса с развитием прогрессивного течения заболевания [13]. Считается, что для активации латентной инфекции достаточно любого внешнего (переохлаждение, эмоциональные и физические нагрузки, алкоголь, аборт, ФТЛ, применение иммунодепрессантов, антибиотиков и т.д.) или внутреннего (интеркуррентные заболевания) воздействия, которое привело бы к дисбалансу в организме. В таком случае запускается репликация персистирующего вируса, с более или менее сохраненным геномом, он вступает во взаимодействие с клетками иммунной системы [1]. В этих условиях вирусные суперантигены индуцируют пролиферацию аутореактивного к основному белку миелина клон Т-хелперов, активируя тем самым процессы демиелинизации в ЦНС [11]. Большое значение в развитии аутоиммунных реакций при ХКЭ придается продуктам деструкции нервной ткани, которые тоже приводят к выработке аутоантител. Однако последующее восстановление иммунитета организма блокирует развитие инфекции, что и объясняет частое ремиттирующее течение ХКЭ.

Методами молекулярной биологии было доказано, что одним из способов персистенции возбудителя ХКЭ является транскрипция РНК инфекционного вируса в двуническую ДНК, интегрированную с клеточным геномом. В таком случае автономная репродукция вируса может отсутствовать или же имеет второстепенное значение [3, 11].

Патогистологические исследования при ХКЭ показали тяжелый отек нервной ткани, некробиоз и некроз нервных клеток. Наиболее тяжелые изменения локализовались в тех же местах, как и при острой форме: в базальных ганглиях, зрительных буграх, красных ядрах, черном веществе, ножках, в ядрах ЧН, в ядрах нижней оливы, мозжечка, передних и боковых рогах спинного мозга. [3, 7, 16]. Хронический процесс может распространяться как в оральном направлении в сторону коры, так и в сторону поясничного отдела спинного мозга, а также на образования ЦНС, которые не были поражены в период острой инфекции [1]. Однако при ХКЭ, в отличие от острой стадии, в нервной ткани преобладают дегенеративно-дистрофические изменения при минимальных проявлениях воспалительных реакций [3]. Это объясняет редкое появление общеинфекционных проявлений при ХКЭ, что сильно затрудняет диагностику этой нейроинфекции.

Таким образом, причинами развития ХКЭ являются:

1. Персистенция как видовой признак вируса.
2. Нейротропность, при которой нейтрализующий эффект антител ограничен.
3. Репродукция вируса в чувствительных клетках без цитопатического эффекта.
4. Диффузность распространения вируса в организме.
5. Измененная иммунная реактивность организма человека.
6. Механизм инфекции с интеграцией вирусного и клеточного геномов.

По клиническим данным, частота трансформации в хроническую инфекцию составляет 3—11% к общему числу заболеваний острым КЭ [1]. При этом хроническое течение чаще всего возникает в детском и молодом возрасте — у детей до 15 лет ХКЭ возникает в 2,5 раза чаще, чем у взрослых. Считается, что более

частая хронизация процесса в пубертате обусловлено гормональными перестройками организма в этом возрасте. Факторами риска являются еще и тяжело протекающие очаговые формы КЭ. Переход в прогрессивное течение чаще наблюдается у пациентов, перенесших энцефалитический синдром в острой фазе, реже энцефалополлиомиелитический и еще реже полиомиелитический [2]. Формирование ХКЭ происходит в сроки от нескольких месяцев до 3—5 лет [12].

Из многочисленных классификаций наиболее рациональной является классификация К.Г. Уманского [5]:

1. Клинические формы:

- Гиперкинетическая (синдромы: эпилепсия Кожевникова, миоклонус-эпилепсия, гиперкинетический).

- Амиотрофическая (синдромы: полиомиелитический, энцефалополлиомиелитический, рассеянного энцефаломиелита, БАС).

- Редко встречающиеся синдромы, не относящиеся к другим формам.

2. Степень тяжести синдрома:

- Легкая (трудоспособность сохранена).

- Средняя (инвалидность 3-й группы).

- Тяжелая (инвалидность 2-й, 1-й групп).

3. По времени возникновения хронического процесса:

- Инициальный прогрессивный (парциальный) (непосредственное продолжение острого периода).

- Ранний прогрессивный (в течение первого года после острого периода).

- Поздний прогрессивный (спустя год и более).

- Спонтанный прогрессивный (без отчетливого острого периода).

4. По характеру течения:

- Рецидивирующий.

- Непрерывно прогрессирующий.

- Abortивный.

5. Стадии заболевания:

- Начальная.

- Нарастание.

- Стабилизация.

- Терминальная.

Прогрессивное течение ХКЭ может формироваться в различные сроки заболевания, в виду чего, в зависимости от времени возникновения, выделяют несколько форм [12].

Парциальная форма является непосредственным продолжением острого периода, когда после нормализации температуры, в первые 2 нед заболевания, вместо ожидаемой стабилизации у больного прогрессируют имеющиеся и появляются новые неврологические признаки.

Ранние прогрессивные формы, когда после короткого периода стабилизации нередко с регрессом имеющейся неврологической симптоматики, заболевание начинает прогрессировать в сроки до 1 года от начала.

Поздние прогрессивные формы, когда симптомы начинают появляться через 1 год и более от начала заболевания.

Особые поздние формы, когда у больного не наблюдается острая фаза заболевания. Это так называемая первично прогрессирующая форма, частота ее встречаемости составляет около 4—25% [8, 13, 14].

Течение ХКЭ может быть различным. Наиболее часто встречается ремиттирующе-прогрессивный характер, когда происходит ступенеобразное по-

явление или нарастание симптомов с последующей стабилизацией состояния. При этом нужно иметь в виду, что о стойкой стабилизации мы можем говорить только в том случае, если у больного не было эпизодов ухудшения в течение 3—5 лет непрерывного наблюдения, так как именно в эти сроки чаще всего может внезапно возникнуть дальнейшее прогрессирование заболевания [12, 14]. Различают также непрерывно прогрессирующее течение с неуклонным нарастанием симптомов, которое может длиться разное количество времени и завершиться летальным исходом. И, наконец, abortивно-прогрессирующее течение ХКЭ, когда в течение определенного времени (несколько месяцев, лет) симптомы неуклонно нарастают, и на каком-то этапе процесс останавливается и больше не возобновляется [2, 14]. Длительность хронического течения при ХКЭ составляет от 1—3 до 15—20 и более лет [13].

Отличительной чертой ХКЭ и в то же время затрудняющей его диагностику является полиморфизм клинических проявлений. Как уже указывалось выше, патологические очаги поражения при ХКЭ обнаруживаются в различных отделах ЦНС — подкорковые структуры, спинной мозг, различные отделы полушарий, таламус, мост, продолговатый мозг, мозжечок. Однако интересен тот факт, что очаги могут и не проявляться клинически — при мозаичности их расположения выраженных симптомов выпадения может и не быть. Имеется мнение, что в острой фазе стертых форм заболевания, когда в клинической картине на передний план выступают только общеинфекционные проявления, не исключается наличие вышеописанных «немых» изменений в ЦНС. Возможно, именно вялотекущий воспалительно-дегенеративный процесс, поражающий многие отделы мозга еще на начальных этапах, объясняет формирование хронического течения в последующем [7].

Клинически выделяют две формы ХКЭ: амиотрофическую и гиперкинетическую [2].

Гиперкинетическая форма представлена кожевниковской эпилепсией, реже миоклонус-эпилепсией и эпилептиформным синдромом.

Амиотрофическая форма ХКЭ отражает преимущественное вовлечение в патологический процесс шейно-плечевой области — излюбленное место поражения и патогномичный признак ХКЭ [8]. Однако могут поражаться и вышележащие структуры, так как при хроническом течении патологический процесс носит более диффузный характер. Поэтому в рамках этой формы выделяют полиомиелитический и энцефалополлиомиелитический синдромы, синдромы БАС и рассеянного энцефаломиелита [9, 14, 15]. Ряд авторов выделяют ХКЭ с клинической картиной почти не отличимой от ОРЭМ и рассеянного склероза, другие же ставят под сомнение существование подобных проявлений ХКЭ [4, 5].

Развитие хронической инфекции редко вызывает нарушение общего самочувствия, общеинфекционные проявления часто отсутствуют, могут быть жалобы на недомогание, головную боль, плохой аппетит. Однако необходимо обратить внимание на астению, которая беспокоит большинство больных ХКЭ. Прогрессирующий астенический синдром является в определенной степени характерной чертой постинфекционного периода КЭ и, возможно, говорит о персистенции вируса в организме [2, 14, 15].

В литературе описаны поражения различных черепных нервов. Могут обнаруживаться снижение, извращение и утрата обоняния, понижение зрения, изменения на глазном дне, сужения полей зрения, сходящееся косоглазие, неполное отведение глазных яблок кнаружи, птоз, симптом Горнера, анизокория, брадикинезия взора, тотальная офтальмоплегия, симптом кукольных глаз, блефароклонус, симптом Гертвига—Мажанди. Среди глазных симптомов отмечены также ослабление или отсутствие конвергенции, утрата или снижение реакции на аккомодацию, иногда понижение зрачковых реакций на свет [6]. Некоторыми авторами при ХКЭ выявлялись изменения слуховой и вестибулярной функции, носящие асимметричный характер, нарушения функции языкоглоточного и блуждающего нервов [8, 15]. Часто описывались чувствительные нарушения, которые преимущественно носили сегментарный характер [15].

Нередко могут проявиться признаки центрального поражения, как то: анизорефлексия, гиперрефлексия, гемипарезы по центральному типу, координаторные нарушения и симптомы орального автоматизма. Когда идет одновременное поражение и периферического, и центрального звена НС, возможно сочетание вялых и спастических парезов. Некоторыми авторами выявлялись также тазовые нарушения [2, 15].

Таким образом, клиническая картина ХКЭ может быть непредсказуемой и полностью зависит от локализации очагов поражения.

При типичном течении ХКЭ, когда перед нами предстает пациент с кожевниковской эпилепсией или амиотрофическим синдромом с преимущественным поражением шейно-плечевой области и перенесенной острой фазой КЭ в анамнезе, при условии обнаружения высокого титра противовирусных антител, постановка диагноза не представляет трудности. В этом случае правомочен даже клинико-эпидемиологический диагноз, при отсутствии лабораторного подтверждения.

Однако, например, при отсутствии острой фазы заболевания или же при «нетипичной» клинической картине очагового поражения ЦНС могут возникнуть затруднения в диагностике. В этом случае становится важным целенаправленный сбор анамнеза, с уточнением факта пребывания пациента в эндемичных районах, наличия укуса клеща в прошлом, употребление сырого козьего/коровьего молока.

Можно прибегнуть к лабораторному подтверждению диагноза, но, как указывают большинство авторов, это имеет относительное значение. Как известно, специфические антитела класса IgM к вирусу клещевого энцефалита в острой фазе, выявляемые методом ИФА, могут появиться на 4—5-й день, но чаще на 10—14-й день после появления клинических симптомов заболевания. По данным литературы, около 96% больных в острой фазе заболевания являются IgM-позитивными. При благоприятном течении болезни уровень IgM-антител быстро снижается [1]. Однако у некоторых больных их титр остается достаточно высоким до 10 мес и даже дольше [19, 17, 24].

Специфические антитела класса IgG к вирусу клещевого энцефалита обнаруживаются на 10—14-й день от начала заболевания, достигают высокого уровня через 2—3 нед и сохраняются на высоком уровне в течение 2—6 мес и в случае выздоровления практически не определяются через 2—3 года. Это объ-

ясняется особенностью иммунитета к КЭ — для него характерно быстрое снижение сероконверсии [1].

При хроническом течении заболевания уровень антител остается на одном уровне, не имеет тенденцию к снижению или повышается. Однако здесь нельзя забывать о «проэпидемичивания» населения в эндемичных районах — постоянный контакт с возбудителем может «поддерживать» напряженность иммунной системы в организме.

Для диагностики ХКЭ рекомендуется применение высокочувствительного ПЦР-анализа [23]. Определение вирусной РНК при клещевом энцефалите в образцах сыворотки, ликвора, например при отсутствии противовирусных антител, может служить подтверждением ХКЭ. Однако данный анализ не во всех случаях может служить подспорьем в установке диагноза ХКЭ, даже в острой стадии заболевания он специфичен только в 36—38% случаев и уступает методу ИФА.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ЦНС в острую фазу очаговой формы КЭ в 70% случаев выявляет очаговые изменения в виде 1—5 очагов гиперинтенсивных в T2- и гипо- или изоинтенсивных в T1-взвешенных изображениях, локализующихся в большинстве случаев в области таламуса, несколько реже в базальных ганглиях и субкортикально-кортикальной области [20, 18]. При введении контраста наблюдается незначительное его накопление в очагах. Размеры очагов колеблются от 1,0 до 2,0 см. В большинстве случаев очаги исчезают в течение 3—6 мес и в половине случаев наблюдается полное восстановление структуры мозгового вещества [17, 21, 22, 23]. В остальных случаях после исчезновения очагов отмечается формирование небольших ликворных кист и участков глиоза. Если в острую фазу очаги прилегали вплотную к желудочкам, после обратного развития очага может произойти локальная атрофия, вследствие чего наблюдается расширение желудочковой системы. В отдельных случаях, несмотря на полное исчезновение очагов на МРТ, в клинической картине наблюдаются симптомы прогрессирования заболевания [11].

На МРТ головного и спинного мозга при ХКЭ выявляется выраженная прогрессирующая атрофия преимущественно лобных и височных долей, мозжечка, продолговатого мозга, в меньшей степени — шейного и поясничного утолщения, следствием чего является расширение субарахноидальных пространств и увеличение размеров желудочков. Иногда атрофические изменения имеют асимметричный характер, преобладая в одном из полушарий. Возможны признаки склеротических явлений с развитием частичной облитерации чаще передних рогов боковых желудочков и формированием участков глиоза [11].

На рис. 1 и рис. 2 приводятся снимки пациента с ХКЭ, который в течение 5 лет находится под нашим наблюдением. Интерес представляет тот факт, что хроническая форма заболевания развилась у него через 12 лет после перенесенной острой фазы и имела ремиттирующий характер течения. Особенностью данного клинического случая явился характер поражения нервной системы — клинически и нейровизуализационно заболевание имело сходство с рассеянным склерозом. Однако анализ эпидемиологических данных, рутинный неврологический осмотр в совокупности с лабораторными методами диагностики позволили

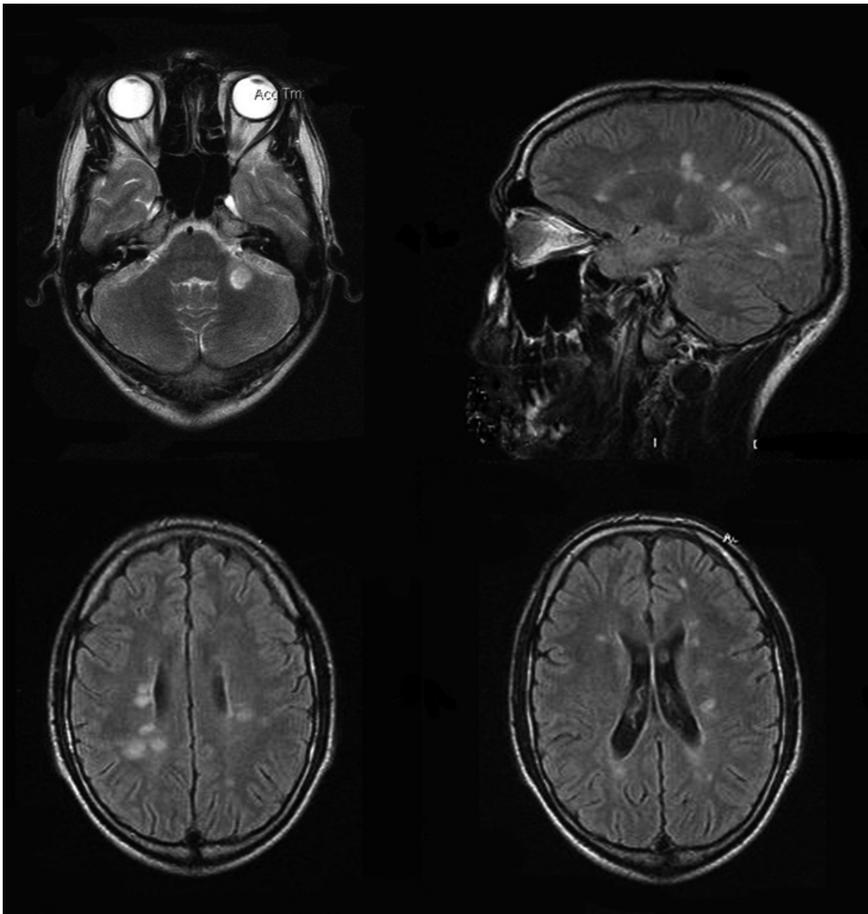


Рис.1. МРТ 2009 г. (1,0Т). Множественные суб- и супратенториальные очаги в белом веществе головного мозга, перивентрикулярно и субэпендимарно с обеих сторон, а также в средних мозжечковых ножках слева, размерами 0,3—1,3 см, высокоинтенсивные по Т2 и изоинтенсивные по Т1, имеющие неправильную продолговатую и округлую форму, с явлениями умеренно выраженного перифокального отека вещества мозга. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, направлен перпендикулярно мозолистому телу. Расширение субарахноидального пространства по конвексальной поверхности мозга

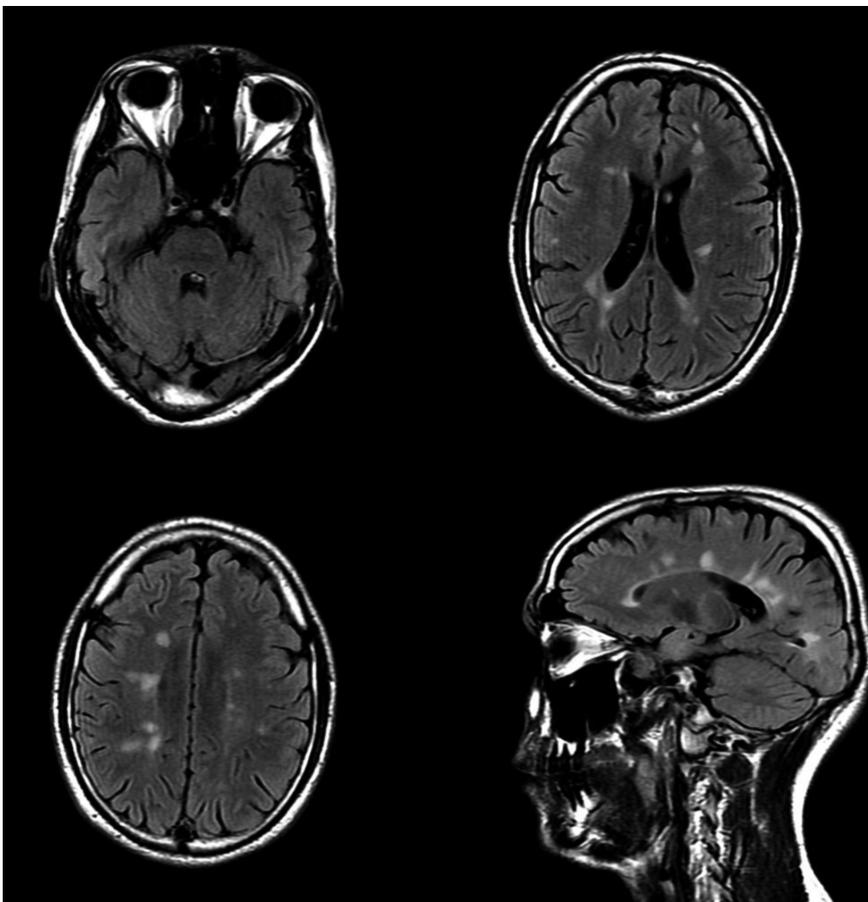


Рис. 2. МРТ 2011 г. (1,5Т). Желудочки и другие ликворные полости и щели незначительно расширены, симметричные, не деформированы. Паравентрикулярно в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле выявляются множественные очаги размягчения различной формы. В стволе и мозжечке без очагов

подтвердить диагноз ХКЭ. У пациента до настоящего времени сохраняется высокий титр антител IgG к вирусу клещевого энцефалита, а повторная МРТ показала регресс имевшихся очагов демиелинизации.

**В заключение** хотелось бы отметить, что диагностика ХКЭ не вызывает затруднений при типичном его течении, когда основанием для подозрения инфекции служит отягощенный эпидемиологический анамнез, развитие характерной кожевниковской эпилепсии или вовлечение в патологический процесс верхнешейных отделов нервной системы. Однако диффузное поражение нервной системы может вызвать формирование различных симптомов как со стороны центральной, так и периферической нервной системы. В этом случае для диагностики ХКЭ возможно использование особенностей сероконверсии, которая при острой форме сохраняется не более 2—3 лет. У пациента с хроническим течением наблюдается длительное сохранение титра антител против вируса, что связано в персистенцией возбудителя в организме. Таким образом, пациенты, перенесшие клещевой энцефалит, требуют длительного наблюдения в последующем, в виду риска развития хронической формы заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосов, А.Д. Клещевой энцефалит: информационно-методическое пособие / А.Д. Аммосов. — 2006. — 115 с.
2. Деконенко, Е.П. Последствия различных клинических форм острого клещевого энцефалита / Е.П. Деконенко, К.Г. Уманский // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1984. — № 2. — С.202—207.
3. Ерман, Б.А. Ультраструктурные изменения в ЦНС обезьян при хронической форме клещевого энцефалита / Б.А. Ерман, Л.Г. Тулакина, А.В. Зубенко, Л.С. Субботина // Архив патологии. — 1985. — № 3. — С.46—52.
4. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. — Новосибирск: Гос. мед. академия МЗ РФ, 2001. — 360 с.
5. Иерусалимский, А.П. Клещевые инфекции с позиции клинициста-невролога / А.И. Иерусалимский // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 2006. — № 2. — С.71—74.
6. Князькова, А.И. Поражение органа зрения при клещевом энцефалите / А.И. Князькова // Офтальмологический журнал. — 1972. — № 1. — С.42—44.
7. Команденко, Н.И. Клиника и некоторые вопросы патогенеза прогрессивных форм экспериментального клещевого энцефалита / Н.И. Команденко, В.И. Ильенко, В.Г. Платонов, А.Г. Панов // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1972. — № 7. — С.1000—1007.
8. Надеждина, М.В. Клинико-патогенетические особенности хронического клещевого энцефалита / М.В. Надеждина // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 2001. — № 4. — С.10—15.
9. Панов, А.Г. Некоторые патогенетические механизмы прогрессивных форм клещевого энцефалита / А.Г. Панов, В.И. Ильенко, Н.И. Команденко // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1977. — № 2. — С.161—166.
10. Ратникова, Л.И. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита / Л.И. Ратникова, Л.В. Тер-Багдосарян, И.Л. Миронов // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 5. — С.41—45.
11. Скрипченко, Н.В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Скрипченко // Terra Medica Nova. — 2001. — № 1. — С.5—11.
12. Субботин, А.В. Хронический клещевой энцефалит в неврологической практике / А.В. Субботин, В.А. Семенов, Е.Г. Арефьева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — Прил. 1. — С.20—22.
13. Уманский, К.Г. К патогенезу прогрессивных форм клещевого энцефалита / К.Г. Уманский // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1977. — № 2. — С.166—171.
14. Уманский, К.Г. Структура прогрессивных форм клещевого энцефалита / К.Г. Уманский, Е.П. Деконенко // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1983. — № 8. — С.1173—1179.
15. Шаповал, А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита / А.Н. Шаповал. — Л.: Медицина, 1976. — 174 с.
16. Kornyeu, F. Contribution to the histology of tick-borne encephalitis / F. Kornyeu // Acta Neuropathol (Berl). — 1978. — № 43. — P.179—183.
17. Detectability of IgM antibodies against TBE virus after natural infection and after vaccination / H. Hofmann, C. Kunz, F.X. Heinz [et al.] // Infection. — 1983. — № 11. — P.164—166.
18. Gadolinium Enhancement of Cauda Equina: A New MR Imaging Finding in the Radiculitic Form of Tick-Borne Encephalitis / S. Marjelund, A. Jaaskelainen, T. Tikkakoski [et al.] // Am. J. Neuroradiol. — 2006. — № 27. — P.995—997.
19. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis: long-term follow-up related to clinical course and outcome / G. Gunter, M. Haglund, L. Lindquist [et al.] // Clin. Diagn. Virol. — 1997. — № 8. — P.17—29.
20. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis: report of four cases and review of the literature / S. Marjelund, T. Tikkakoski, S. Tuisku [et al.] // Acta Radiol. — 2004. — № 45. — P.88—94.
21. MRI in tick-borne encephalitis / H. Alkadhi, S.S. Kollias // Neuroradiology. — 2000. — Vol. 42, № 10. — P.753—755.
22. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI / A. Bender, G. Schulte-Altdorfer [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 2005. — № 76. — P.135—137.
23. Severe tick borne encephalomyelitis after tick bite and passive immunization / J.M. Valdueza, J.R. Weber, L. Harms [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 1996. — Vol. 60, № 5. — P.593—594.
24. Tick-Borne Encephalitis Clinical Infectious Diseases / U. Dumpis, D. Crook, J. Oksi // 1999. — Vol. 28, № 4. — P.882—888.

#### REFERENCES

1. Ammosov, A.D. Kleschevoi encefalit: informacionno-metodicheskoe posobie / A.D. Ammosov. — 2006. — 115 s.
2. Dekonenko, E.P. Posledstviya razlichnyh klinicheskikh form ostrogo kleshevogo encefalita / E.P. Dekonenko, K.G. Umanskiy // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 1984. — № 2. — S.202—207.
3. Erman, B.A. Ul'trastrukturnye izmeneniya v CNS obez'yan pri hronicheskoi forme kleshevogo encefalita / B.A. Erman, L.G. Tulakina, A.V. Zubenko, L.S. Subbotina // Arhiv patologii. — 1985. — № 3. — S.46—52.
4. Ierusalimskii, A.P. Kleschevoi encefalit: rukovodstvo dlya vrachei / A.P. Ierusalimskii. — Novosibirsk: Gos. med. akademiya MZ RF, 2001. — 360 s.
5. Ierusalimskii, A.P. Kleschevye infekcii s pozicii klinicista-nevrologa / A.I. Ierusalimskii // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 2006. — № 2. — S.71—74.
6. Knyaz'kova, A.I. Porazhenie organa zreniya pri kleshevom encefalite / A.I. Knyaz'kova // Oftal'mologicheskii zhurnal. — 1972. — № 1. — S.42—44.
7. Komandenko, N.I. Klinika i nekotorye voprosy patogeneza progredientnyh form eksperimental'nogo kleshevogo encefalita / N.I. Komandenko, V.I. Il'enko, V.G. Platonov, A.G. Panov // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 1972. — № 7. — S.1000—1007.
8. Nadezhdina, M.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti hronicheskogo kleshevogo encefalita / M.V. Nadezhdina // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 2001. — № 4. — S.10—15.
9. Panov, A.G. Nekotorye patogeneticheskie mehanizmy progredientnyh form kleshevogo encefalita / A.G. Panov,

- V.I. Il'enko, N.I. Komandenko // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova. — 1977. — № 2. — S.161—166.
10. *Ratnikova, L.I.* Sovremennyye predstavleniya o patogeneze kleshevogo encefalita / L.I. Ratnikova, L.V. Ter-Bagdosaryan, I.L. Mironov // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. — 2002. — № 5. — S.41—45.
  11. *Skripchenko, N.V.* Kleshevoi encefalit u detei: diagnostika, lechenie i profilaktika / N.V. Skripchenko // Terra Medica Nova. — 2001. — № 1. — S.5—11.
  12. *Subbotin, A.V.* Hronicheskii kleshevoi encefalit v nevrologicheskoi praktike / A.V. Subbotin, V.A. Semenov, E.G. Aref'eva [i dr.] // Byulleten' sibirskoi mediciny. — 2008. — Pril. 1. — S.20—22.
  13. *Umanskii, K.G.* K patogenezu progredientnykh form kleshevogo encefalita / K.G. Umanskii // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova. — 1977. — № 2. — S.166—171.
  14. *Umanskii, K.G.* Struktura progredientnykh form kleshevogo encefalita / K.G. Umanskii, E.P. Dekonenko // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova. — 1983. — № 8. — S.1173—1179.
  15. *Shapoval, A.N.* Hronicheskie formy kleshevogo encefalita / A.N. Shapoval. — L.: Medicina, 1976. — 174 s.
  16. *Kornyey, F.* Contribution to the histology of tick-borne encephalitis / F. Kornyei // Acta Neuropathol (Berl). — 1978. — № 43. — P.179—183.
  17. Detectability of IgM antibodies against TBE virus after natural infection and after vaccination / H. Hofmann, C. Kunz, F.X. Heinz [et al.] // Infection. — 1983. — № 11. — P.164—166.
  18. Gadolinium Enhancement of Cauda Equina: A New MR Imaging Finding in the Radiculitic Form of Tick-Borne Encephalitis / S. Marjelund, A. Jaaskelainen, T. Tikkaoski [et al.] // Am. J. Neuroradiol. — 2006. — № 27. — P.995—997.
  19. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis: long-term follow-up related to clinical course and outcome / G. Gunter, M. Haglund, L. Lindquist [et al.] // Clin. Diagn. Virol. — 1997. — № 8. — P.17—29.
  20. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis: report of four cases and review of the literature / S. Marjelund, T. Tikkaoski, S. Tuisku [et al.] // Acta Radiol. — 2004. — № 45. — P.88—94.
  21. MRI in tick-borne encephalitis / H. Alkadhi, S.S. Kollias // Neuroradiology. — 2000. — Vol. 42, № 10. — P.753—755.
  22. Severe tick-borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI / A. Bender, G. Schulte-Altdorneburg [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 2005. — № 76. — P.135—137.
  23. Severe tick-borne encephalomyelitis after tick bite and passive immunization / J.M. Valdueza, J.R. Weber, L. Harms [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 1996. — Vol. 60, № 5. — P.593—594.
  24. Tick-Borne Encephalitis Clinical Infectious Diseases / U. Dumpis, D. Crook, J. Oksi // 1999. — Vol. 28, № 4. — P.882—888.

© С.Я. Волгина, 2013  
УДК 616.13-002-053.2

## СИНДРОМ КАВАСАКИ У ДЕТЕЙ (лекция)

**СВЕТЛАНА ЯКОВЛЕВНА ВОЛГИНА**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань,  
тел. 8-904-671-16-59, e-mail: Volgina\_Svetlana@mail.ru

**Реферат.** В лекции отражены вопросы, касающиеся эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и дифференциальной диагностики синдрома (болезни) Kawasaki у детей. Представлен диагностический алгоритм при неполном синдроме Kawasaki. Отражены лечение больных и тактика ведения пациентов, резистентных к терапии.

**Ключевые слова:** синдром Kawasaki, дети.

## KAWASAKI SYNDROME IN CHILDREN (Clinical lecture)

**SVETLANA YA. VOLGINA**

**Abstract.** The lecture addresses issues of the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis of the syndrome (disease) Kawasaki in children. Diagnostic algorithm is presented with incomplete Kawasaki syndrome. Recognised treatment of patients, and tactics of patients resistant to therapy.

**Key words:** Kawasaki syndrome, children.

Синдром/болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфонулярный синдром — М 30.3) — остро протекающее заболевание (системный васкулит), морфологически характеризующееся деструктивно-пролиферативным поражением преимущественно мелких и средних артерий (в том числе, коронарных сосудов) и проявляющееся наряду с этим лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов [2].

Заболевание впервые описано в Японии Tomisaku Kawasaki в 1967 г. В 1976 г. Melish и др. первыми сообщили о подобном заболевании — болезни Kawasaki (БК) в Соединенных Штатах. Первые описания клинических наблюдений БК в России появились в 1982 г.

### Эпидемиология

Примерно 85—90% случаев БК регистрируется у детей младше 5 лет. В Соединенных Штатах уровень госпитализации для детей младше 5 лет (средний возраст — 1,6 года) в 2006 г. составил 20,8 случая на 100 тыс. детей. Распространенность БК среди белых американцев составляет 9,1 на 100 тыс., в странах Европы — от 3,9 до 14,7 на 100 тыс. детей первых 5 лет [15].

БК распространена преимущественно в Японии (137,7—218,6 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет), на Тайване (54,9:100 000), в Южной Корее (105:100 000). В Канаде первичная заболеваемость составила 11,3—14,7 случая на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет, в Австралии — 3,6 случая на 100 тыс., в Соединенном Королевстве — 8,1 на 100 тыс. [23, 28].

В России официальных данных о распространенности БК нет. Проведенные в Иркутской области исследования за период 1995—2009 гг. показали, что

распространенность БК в этом регионе составляет 6,6 на 100 тыс. детей [2].

### Этиопатогенез

До настоящего времени причина болезни окончательно не установлена, но предполагается, что существует инфекционный возбудитель, действующий как триггер и провоцирующий развитие васкулита. В 85% случаев летальных исходов болезни Kawasaki ряд исследователей в кардиомиоцитах выявил эндотелиальные цитоплазматические включения, содержащие РНК. Они не исключают, что инфекционным агентом болезни Kawasaki является РНК-содержащий вирус, способствующий развитию болезни у генетически предрасположенных к ней лиц [20]. Установлено, что сибсы заболевших детей имеют 10—20-кратный риск развития БК, чем таковой в общей популяции [7]. В 1978 г. Kato et al. у пациентов с БК обнаружили ассоциацию антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA-Bw22J2 с развитием болезни. Установлена связь БК с функциональным полиморфизмом гена инозитол 1,4,5-трифосфата-3-киназы C (ITPKC) на плече 19q13.2 [16]. В голландской когорте Breunis et al. (2007) наблюдали ассоциацию БК с генетическими вариантами гена рецептора хемокинов кластера CCR3-CCR2-CCR5, в том числе с гаплотипами CCR2-CCR5 и CCL3L1 [7]. Taniuchi et al. (2005) показали, что генетические факторы могут влиять на развитие поражения коронарных артерий при БК. В частности, для этой категории пациентов были характерны генотипы FCG RIIIb-NA (1,2), FCG RIIa-H/R131 и FCG RIIIa-F/V158 [22].

### Клинические проявления

Клиническая картина отличается циклическим течением с чередованием трех стадий (табл. 1).

Стадии синдрома Kawasaki

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая (фебрильная)	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	1—2-я нед (иногда до 4—6 нед) до исчезновения лихорадки
Подострая	Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Со 2—3-й нед (3—5 нед)
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	Через 6—10 нед с момента начала заболевания

Baker et al. (2009) обнаружили, что за несколько дней до начала лихорадки обычно возникают неспецифические симптомы, такие как раздражительность, рвота, снижение аппетита, кашель, диарея, ринорея, слабость, боль в животе и суставах [5].

**Острая стадия** начинается с внезапной лихорадки, которая длится 7—14 дней. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до высоких цифр (38—40°C и выше), не реагирует на антибиотики и жаропонижающие средства и может сохраняться до 3—4 нед при отсутствии лечения [30]. При соответствующей терапии она обычно прекращается через 48 ч. Наряду с лихорадкой в этой стадии могут регистрироваться [31]:

- раздражительность;
- неэкссудативные двусторонние конъюнктивиты (90%);
- передний увеит (70%);
- перианальная эритема (70%);
- эритема и отеки на руках и ногах;
- «малиновый» язык и трещины губ;
- дисфункция печени, почек, желудочно-кишечного тракта;
- миокардит и перикардит;
- увеличение лимфатических узлов (75%), как правило, один увеличенный шейный лимфатический узел размером около 1,5×1,5 см.

Следует подчеркнуть, что во время острой фазы наиболее часто поражаются кожа, слизистые оболочки, лимфатические узлы.

Лабораторные показатели возвращаются к исходному уровню через 6—10 нед после начала БК. В острую стадию отмечается увеличение СОЭ, СРБ. Повышен коэффициент миграции макрофагов, уровень интерлейкина-6. Наблюдается легкая или умеренная нормохромная анемия. Количество лейкоцитов в крови колеблется от умеренных до высоких показателей (50% пациентов имеют более 15 000 лейкоцитов/мкл) со сдвигом влево [32]. **Следует помнить, что диагноз должен быть установлен именно в острой стадии.**

После лихорадочного периода наступает *подострая стадия*, которая продолжается до 3—6 нед. Отличительными чертами этого этапа является шелушение кожи, развитие коронарных аневризм. Наблюдается высокий риск внезапной смерти. Постоянными симптомами являются раздражительность, анорексия, конъюнктивит. При рецидивировании лихорадки отмечается высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Тромбоцитоз является важным маркером. Тромбоциты повышаются на 2-й нед и продолжают расти в течение 3-й нед. Количество тромбоцитов в среднем

составляет 700 000/мкл. Тромбоцитопения связана с тяжелой ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда; реже — с диссеминированным внутрисудистым свертыванием крови. Снижались уровни сывороточного холестерина, липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина; гипоальбуминемия присутствовала и часто ассоциировалась с более тяжелым и продолжительным характером болезни.

**Фаза выздоровления** характеризуется полным исчезновением клинических признаков болезни. На этом этапе нормализуются лабораторные показатели (через 6—8 нед) (например, СОЭ, СРБ), большинство клинических симптомов исчезают. Через 1—2 мес после начала лихорадки могут появиться глубокие поперечные линии на ногтях (линии Beau). Маленькие аневризмы коронарных артерий (КА), как правило, проходят (в 60% случаев), однако большие могут увеличиваться вплоть до развития инфаркта миокарда. В некоторых случаях сохраняется нарушение сердечной деятельности.

**Хроническая фаза** имеет клиническое значение только у тех пациентов, у которых развились сердечно-сосудистые осложнения. Аневризмы, сформированные в детстве, могут разорваться в зрелом возрасте [25].

**Следует помнить, что БК — это диагноз исключения, поэтому следует проводить дифференциальную диагностику с рядом инфекционных и соматических заболеваний:**

- вирусные инфекции (корь, краснуха, вирусная инфекция Эпштейна—Барр, мононуклеоз, грипп А и В, аденовирусная, энтеровирусная инфекции, парвовирус В19, вирусный менингит и др.) [13];
- стрептококковая инфекция (включая скарлатину), стафилококковая инфекция, псевдотуберкулез, бактериальный шейный лимфаденит, стафилококковый или стрептококковый синдром токсического шока, стафилококковый синдромом ошпаренной кожи (болезнь Риттера);
- другие инфекции (клещевой риккетсиоз, клещевой сыпной тиф Северной Азии), пятнистая лихорадка Скалистых гор, лептоспироз, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз);
- мультиформная эритема, дебют ювенильного ревматоидного артрита, аллергосептический синдром, острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, узелковый полиартериит;
- отравление ртутью;
- лекарственная болезнь, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

**Различные очаговые инфекции могут имитировать БК:**

- заглоченный абсцесс;

- перитонзиллярный абсцесс;
- орбитальный целлюлит;
- шейный лимфаденит;
- заглочная флегмона;
- пресептальный целлюлит (флегмона века);
- мастоидит.

Согласно данным Американской Ассоциации болезней сердца БК устанавливается на основании следующих диагностических критериев [9, 18, 26]:

1. Изменения периферических отделов конечностей (91%) (хотя бы один из нижеперечисленных симптомов):

- а) эритема ладоней и подошв (80%);
- б) плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп (67%);
- в) шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу на 2—3-й нед заболевания, пилинг и покраснение кончиков пальцев (75%);
- г) поперечные канавки по всей длине ногтей (линии Beau).

2. Сыпь (92%) появляется в первые несколько дней болезни; часто диффузная, но может быть ограниченной (в паховой области, на нижних конечностях), полиморфная (не везикулярная!), угасает через неделю.

3. Изменения губ и ротовой полости (88%) (хотя бы один из нижеперечисленных симптомов):

- а) сухость, эритема, трещины и корочки на губах (70%);
- б) «малиновый»/«клубничный» язык с выраженными сосочками (71%);
- в) диффузная эритема слизистой полости рта или глотки (70%).

4. Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы (94%): изъязвления роговицы отсутствуют, но при осмотре с помощью щелевой лампы может быть выявлен сопутствующий передний увеит.

5. Шейная лимфаденопатия (42%) — увеличение лимфатического узла более 1,5x1,5 см без нагноения; чаще всего обнаруживается односторонний, болезненный лимфоузел [17].

Существует два варианта диагноза — полный и неполный БК. Диагноз «полный синдром Кавасаки» устанавливают при наличии у ребенка лихорадки не менее 4 дней и не менее 4 из 5 основных представленных клинических симптомов. Если при ЭхоКГ выявлено поражение КА, то для постановки диагноза будет достаточно трех признаков.

При меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердца состояние классифицируют как «неполный синдром Кавасаки» (10—45%) (часто встречается у детей младше года), при котором наблюдается лихорадка, не отвечающая на лечение антибиотиками, сыпь, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, часто встречаются признаки поражения сердца и стерильная лейкоцитурия [9, 26]. Чаще по сравнению с полным СК формируются коронарные аневризмы.

#### Диагностический алгоритм при неполном СК

- Если у детей с лихорадкой не менее 5 дней и наличием не менее 2 основных клинических критериев СК другие клинические симптомы не противоречат СК, проводят лабораторные исследования (включая определение СОЭ, СРБ) [8].

- Если характерные лабораторные изменения не найдены, ребенку проводят повторные исследования, только если лихорадка продолжается.

- Клинические симптомы, которые противоречат СК: экссудативный конъюнктивит или фарингит, буллезная и везикулярная сыпь, генерализованная лимфаденопатия. При наличии этих симптомов необходимо подумать об альтернативном диагнозе.

- Если клинические проявления не противоречат СК и повышен уровень СРБ выше 3 мг/дл, увеличена СОЭ более 40 мм/ч, анализируют другие лабораторные данные: уровень сывороточного альбумина, трансаминаз, развернутый клинический анализ крови, анализ мочи. Дополнительные лабораторные критерии: альбумин менее 3 г/дл, анемия, повышение уровня АЛТ, тромбоцитоз после 7-го дня более 450 000, лейкоцитоз выше  $12 \times 10^9$ /л, в моче — пиурия. Если обнаружены характерные для СК лабораторные изменения, назначают ЭхоКГ и начинают лечение до получения результатов.

- Если указанные лабораторные показатели не изменены, лечение назначают только при обнаружении характерных изменений при ЭхоКГ. ЭхоКГ-признаки учитывают как положительные, если присутствует хотя бы 1 из 3 перечисленных ниже вариантов: а) диаметр ЛКА или ПКА более 2,5 стандартных отклонений; б) выявляются аневризмы коронарных артерий; в) присутствует больше 3 вероятных признаков, включая периваскулярное повышение эхогенности, неравномерный просвет КА, снижение функции левого желудочка, патологическую, митральную регургитацию, перикардальный выпот или диаметр ЛКА или ПКА равный 2—2,5 стандартным отклонениям.

- Если по результатам клинического обследования лечение не показано, продолжают тщательное наблюдение за больным, при необходимости повторяют лабораторные исследования.

*Другие проявления.* Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, могут встречаться и другие симптомы, не противоречащие диагнозу СК [1]. Многие дети крайне раздражительные (95%), вялые (33%). Поражение ЦНС проявляется асептическим менингитом (50%), иногда встречается мозговые инфаркты, обычно бессимптомные. Нарушения ЖКТ (40—60%) характеризуются диареей, рвотой, болями в животе (33%). Может наблюдаться увеличение печени. Гепатомегалия может сочетаться с желтухой (у 10%). Артралгии или полиартрит мелких суставов кистей и стоп, с последующим поражением коленных и голеностопных суставов (15—50%). Поражение мочевыделительной системы (30%) проявляется кратковременной стерильной лейкоцитурией. Есть данные о возможном развитии интерстициального нефрита [14, 19]. Редкие проявления — отек яичек, легочные инфильтраты, плевральный выпот, средний отит, гемофагоцитарный синдром, нейробластома [3, 4], атеросклероз [11], острый колит [27].

#### Поражение сердечно-сосудистой системы

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы встречаются в 50% случаев. В острой стадии в патологический процесс могут быть вовлечены миокард, эндокард, клапанный аппарат, перикард и КА. Клинически это проявляется тахикардией, аритмией, ритмом галопа, появлением сердечных шумов, обусловленных митральной, трикуспидальной или аортальной регургитацией. При миокардите или ишемическом поражении может развиваться сердечная недостаточность,

вплоть до синдрома низкого сердечного выброса или кардиогенного шока на фоне значительного снижения сократимости миокарда.

**Поражение клапанного аппарата** (вальвулит, дисфункция подклапанного аппарата) встречается в острой стадии синдрома Кавасаки. Поражаются преимущественно митральный, реже — аортальный клапан. Патологическая митральная регургитация в острую фазу болезни чаще обусловлена преходящей ишемической дисфункцией папиллярных мышц или дилатацией полости левого желудочка при миокардите, реже — инфарктом миокарда или вальвулитом. Чаще регургитация выражена умеренно и быстро исчезает, крайне редко формируются клапанные пороки. Необходимо отличать патологическую регургитацию на клапанах от физиологической.

В острой стадии СК возможен **перикардит**, который проявляется наличием небольшого количества выпота в полости перикарда. Изменения оболочек сердца сопровождают острую фазу болезни и обычно имеют положительную динамику по мере улучшения состояния больного и выздоровления

**Поражение коронарной артерии (КА)** — наиболее характерное проявление СК, являющееся важным диагностическим признаком болезни. Нередко, особенно при неполном синдроме, именно обнаружение аневризм КА позволяет распознать эту болезнь. Аневризмы КА возникают у 25% детей, не получивших адекватной терапии [12].

Эхографически в первые дни заболевания (в среднем с 5-го дня болезни) можно выявить такие признаки **коронарита**, как повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, периваскулярное повышение эхогенности, расширение, неравномерный просвет, неровность внутреннего контура, извитость КА [24]. В дальнейшем возможно постепенное исчезновение описанных изменений или появление аневризм КА. Возможно **поражение некоронарных артерий**.

**Выделяют следующие факторы риска для развития аневризм:**

- повышение температуры свыше 16 дней;
- рецидив лихорадки (не менее чем через 48 ч);
- мужской пол;
- кардиомегалия;
- возраст пациента младше одного года;
- гематокрит менее 35%;
- тромбоцитопения (ниже 350 000/мкл);
- повышенный уровень СРБ;
- альбумин ниже 3,5 г/дл;
- количество лейкоцитов более 12 000/мкл.

#### **Лечение**

Основным методом лечения является сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ) и ацетилсалициловой кислоты. Для лечения СК используют стандартные или обогащенные IgM ИГВВ, которые приводят к быстрому (через 1—2 сут после введения) снижению высокой температуры, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности. Применение ИГВВ в первые 10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз, а летальных исходов — более чем в 4 раза. Однако необходимо подчеркнуть, что даже при лечении высокими дозами ИГВВ в первые 10 дней болезни у 25% больных развивается кратковременная дилатация коронарных артерий, у 3—9% детей об-

разуются коронарные аневризмы, у 1% — гигантские аневризмы. Доказано, что введение ИГВВ в дозе 2 г/кг однократно более эффективно предупреждает формирование коронарных аневризм, чем ежедневное использование иммуноглобулина по 0,4 г/кг в течение 5 дней. ИГВВ назначают и после 10-го дня болезни детям, у которых ранее диагноз не был поставлен, если у них продолжается лихорадка или обнаружены коронарные аневризмы и сохраняются показатели системного воспаления — увеличение СОЭ или СРБ.

**Лечение больных, резистентных к терапии.** Примерно 10—20% больных, несмотря на лечение ИГВВ, вновь имеют лихорадку. В этом случае проводится повторная инфузия ИГВВ 2 г/кг. Изучается эффективность использования инфликсимаба (ремикейда) (ингибитор ФНО- $\alpha$ ) в дозе 5 мг/кг, который был также эффективен у пациентов, которые не ответили на первую дозу ИГВВ [21].

Есть сообщения о том, что у некоторых больных, резистентных к ИГВВ, возможно использование пульс-терапии глюкокортикоидами (метилпреднизолоном) в дозе 30 мг/кг в течение 2—3 ч один раз в день в течение 1—3 дней. До получения результатов многоцентровых контролируемых испытаний рекомендуют ограничительно применять глюкокортикоиды у детей, у которых 2 и более инфузии ИГВВ и инфузия инфликсимаба были неэффективны. Есть сообщения о применении циклоспорина и использовании плазмафереза для лечения ИГВВ-резистентных пациентов [10].

**Ацетилсалициловая кислота оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее и антиагрегантное действие.** В острой стадии болезни аспирин назначают 4 раза в день в суточной дозе 30—100 мг/кг. В США более приняты высокие начальные дозы аспирина (80—100 мг/кг/день в 4 приема), в Японии используют средние дозы (30—50 мг/кг/день), опасаясь гепатотоксического эффекта. В то же время проведено исследование, показавшее, что поражение коронарных артерий зависит от дозы ИГВВ и не зависит от величины упомянутых выше доз ацетилсалициловой кислоты.

Дозу аспирина снижают после того, как ребенок перестает лихорадить, т.е. через 48—72 ч. В дальнейшем высокие дозы аспирина заменяют на низкие (3—5 мг/кг/сут) и продолжают лечение в случае отсутствия коронарных изменений в течение 6—8 нед после дебюта болезни, а у детей с коронарными аневризмами — длительно, до их исчезновения. В этом случае пациенты должны вакцинироваться против гриппа (ветряной оспы). У детей с аллергией на аспирин можно использовать клопидогрель (Plavix). Антикоагулянты, такие как варфарин и гепарин с низким молекулярным весом, применяются у больных с большими аневризмами, у которых имеется высокий риск тромбоза.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Брегель, Л.В.* Болезнь Кавасаки у детей — первые клинические наблюдения в России / Л.В. Брегель, Ю.М. Белозеров, В.М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 4. — С. 25—30.
2. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: клинические рекомендации / Г.А. Лыскина, О.И. Виноградова, О.Г. Ширинская [и др.]. — М., 2011. — 57 с.
3. *Alav, S.* Concurrent Adrenal Neuroblastoma and Kawasaki Disease: A Report of a Rare Case / S. Alav, A. Fahimzad, F. Jadhali [et al.] // Case Reports in Pediatrics. — 2013. — Vol. Article ID 931703. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/931703>.

4. *Arnaldi, G.* Adrenal incidentaloma / G. Arnaldi, M. Boscaro // Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2012. — Vol. 26, № 1. — P.405—419.
5. *Baker, A.L.* Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease / A.L. Baker, M. Lu, L.L. Minich [et al.] // J. Pediatr. — 2009. — Vol. 154, № 4. — P.592—595.
6. *Banks, L.* Factors associated with low moderate-to-vigorous physical activity levels in pediatric patients with Kawasaki disease / L. Banks, Y.T. Lin, N. Chahal [et al.] // Clin. Pediatr. — 2012. — Vol. 51, № 9. — P.828—834.
7. *Breunis, W.B.* Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease / W.B. Breunis, M.H. Biezeveld, J. Geissler [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — Vol. 150, № 1. — P.83—90.
8. *Broussard, A.P.* Atypical Kawasaki Disease in an 11-Year-Old Boy / A.P. Broussard, A. Lum, E. Lum // Consultant For Pediatricians. — 2013. — Vol. 12, № 2. — P.81—82.
9. *Burns, J.C.* Finding Kawasaki disease / J.C. Burns // Ann. Pediatr. Card [serial online]. — Vol. 5. — P.133—134 (Available from: <http://www.annalspc.com/text.asp?2012/5/2/133/99613>).
10. *Chen, S.* Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis / S. Chen, Y. Dong, Y. Yin [et al.] // Heart. — 2013. — Vol. 99. — P.76—82.
11. *Chen, S.* Marked acceleration of atherosclerosis after lactobacillus casei-induced coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease / S. Chen, Y. Lee, T.R. Crother [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2012. — Vol. 32, № 1. — P.60—71.
12. *El-Segaier, M.* Intracoronary thrombus in an infant with Kawasaki disease and giant coronary aneurysm / M. El-Segaier, M.O. Galal // Acta Paediatrica. — 2013. — № 2. — DOI: 10.1111/apa.12177.
13. *Jaggi, P.* Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? / P. Jaggi, A.E. Kajon, A. Mejias [et al.] // Clinical. Infectious Diseases. — 2012. — DOI: 10.1093/cid/cis 807.
14. *Henderson, D.* Kawasaki Disease Diagnosed by Urine Proteins? / D. Henderson; Medscape Medical News. December 26, 2012. — Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/776728>. Accessed January 8, 2013.
15. *Huang, S.K.* Epidemiology of Kawasaki Disease: Prevalence from National Database and Future Trends Projection by System Dynamics Modeling / S.K. Huang, M.T. Lin, H.C. Chen [et al.] // J.Pediatr. — 2013.
16. *Kato, S.* HLA antigens in Kawasaki disease / S. Kato, M. Kimura, K. Tsuji [et al.] // Pediatrics. — 1978. — Vol. 61, № 2. — P.252—255.
17. *Kanegaye, J.T.* Lymph-Node-First Presentation of Kawasaki Disease Compared with Bacterial Cervical Adenitis and Typical Kawasaki Disease / J.T. Kanegaye, E. Van Cott, A.H. Tremoulet [et al.] // J. Pediatr. — 2013 — Vol. 7.
18. *Kawasaki, T.* Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children / T. Kawasaki // Arerugi. — 1967. — Vol. 16, № 3. — P.178—222.
19. *Kentsis, A.* Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease / A. Kentsis, A. Shulman, S. Ahmed [et al.] // EMBO Mol. Med. — 2012.
20. *Rowley, A.H.* Pathogenesis and management of Kawasaki disease / A.H. Rowley, S.T. Shulman // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2010. — Vol. 8, № 2. — P.197—203.
21. *Salguero, J.S.* Refractory Kawasaki disease with coronary aneurysms treated with infliximab / J.S. Salguero, D.G. Durán, C.S. Peracaula [et al.] // An. Pediatr. (Barc). — 2010. — Vol. 73, № 5. — P.268—271.
22. *Taniuchi, S.* Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease / S. Taniuchi, M. Masuda, M. Teraguchi [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 25, № 4. — P.309—313.
23. *Lee, E.J.* Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger / E.J. Lee, Y.W. Park, Y.M. Hong // Journal of Pediatrics. — 2012. — Vol. 55, № 2. — P.202—205.
24. *Lega, J.C.* Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease / J.C. Lega, A. Bozio, R. Cimaz [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2013; 98:97-102 doi:10.1136/archdischild-2011-301256.
25. *Lin, Y.T.* Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006 / Y.T. Lin, C. Manlhiot, J.C. Ching [et al.] // Pediatr. Int. — 2010. — Vol. 52, № 5. — P.699—706.
26. *Manlhiot, C.* Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin / C. Manlhiot, E. Christie, B.W. McCrindle [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2011 [Medline].
27. *Miyahara, M.* Kawasaki disease resembling acute colitis / M. Miyahara, M. Hirayama // B.M.J. Case Reports 2013; doi:10.1136/bcr-2012-007384.
28. *Nakamura, Y.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009—2010 nationwide survey / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // Journal of Epidemiology. — 2012. — Vol. 22, № 3. — P.216—221.
29. *Navaeifar, M.R.* Intravenous Immunoglobulin Resistant Kawasaki Disease / M.R. Navaeifar, M.S. Rezaei // J.P.R. — 2013. — Vol. 1, № 1. — P.44—52.
30. *Nomura, Y.* A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission / Y. Nomura, M. Arata, C. Koriyama [et al.] // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 156, № 5. — P.786—791.
31. *Patel, A.* Fischer and Ermias D Belay Evaluation of clinical characteristics of Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities among children in Denmark / A. Patel, R.C. Holman, L. Callinan [et al.] // 21 Jan/ 2013 | DOI: 10.1111/apa.12142.
32. *Printz, B.F.* Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease / B.F. Printz, L.A. Sleeper, J.W. Newburger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 1. — P.86—92.

## REFERENCES

1. *Bregel', L.V.* Bolezn' Kavasaki u detei — pervye klinicheskie nablyudeniya v Rossii / L.V. Bregel', Yu.M. Belozarov, V.M. Subbotin // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. — 1998. — № 4. — S.25—30.
2. *Klinika, diagnostika i lechenie sindroma Kavasaki: klinicheskie rekomendacii / G.A. Lyskina, O.I. Vinogradova, O.G. Shirinskaya [i dr.]. — M., 2011. — 57 s.*
3. *Alav, S.* Concurrent Adrenal Neuroblastoma and Kawasaki Disease: A Report of a Rare Case / S. Alav, A. Fahimzad, F. Jadali [et al.] // Case Reports in Pediatrics. — 2013. — Vol. Article ID 931703. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/931703>.
4. *Arnaldi, G.* Adrenal incidentaloma / G. Arnaldi, M. Boscaro // Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2012. — Vol. 26, № 1. — P.405—419.
5. *Baker, A.L.* Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease / A.L. Baker, M. Lu, L.L. Minich [et al.] // J. Pediatr. — 2009. — Vol. 154, № 4. — P.592—595.
6. *Banks, L.* Factors associated with low moderate-to-vigorous physical activity levels in pediatric patients with Kawasaki disease / L. Banks, Y.T. Lin, N. Chahal [et al.] // Clin. Pediatr. — 2012. — Vol. 51, № 9. — P.828—834.
7. *Breunis, W.B.* Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease / W.B. Breunis, M.H. Biezeveld, J. Geissler [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — Vol. 150, № 1. — P.83—90.
8. *Broussard, A.P.* Atypical Kawasaki Disease in an 11-Year-Old Boy / A.P. Broussard, A. Lum, E. Lum // Consultant For Pediatricians. — 2013. — Vol. 12, № 2. — P.81—82.
9. *Burns, J.C.* Finding Kawasaki disease / J.C. Burns // Ann. Pediatr. Card [serial online]. — Vol. 5. — P.133—134 (Available from: <http://www.annalspc.com/text.asp?2012/5/2/133/99613>).
10. *Chen, S.* Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease:

- a meta-analysis / S. Chen, Y. Dong, Y. Yin [et al.] // Heart. — 2013. — Vol. 99. — P.76—82.
11. *Chen, S.* Marked acceleration of atherosclerosis after lactobacillus casei-induced coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease / S. Chen, Y. Lee, T.R. Crother [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2012. — Vol. 32, № 1. — P.60—71.
  12. *El-Segaier, M.* Intracoronary thrombus in an infant with Kawasaki disease and giant coronary aneurysm / M. El-Segaier, M.O. Galal // Acta Paediatrica. — 2013. — № 2. — DOI: 10.1111/apa.12177.
  13. *Jaggi, P.* Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? / P. Jaggi, A.E. Kajon, A. Mejias [et al.] // Clinical. Infectious Diseases. — 2012. — DOI: 10.1093/cid/cis 807.
  14. *Henderson, D.* Kawasaki Disease Diagnosed by Urine Proteins? / D. Henderson; Medscape Medical News. December 26, 2012. — Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/776728>. Accessed January 8, 2013.
  15. *Huang, S.K.* Epidemiology of Kawasaki Disease: Prevalence from National Database and Future Trends Projection by System Dynamics Modeling / S.K. Huang, M.T. Lin, H.C. Chen [et al.] // J.Pediatr. — 2013.
  16. *Kato, S.* HLA antigens in Kawasaki disease / S. Kato, M. Kimura, K. Tsuji [et al.] // Pediatrics. — 1978. — Vol. 61, № 2. — P.252—255.
  17. *Kanegaye, J.T.* Lymph-Node-First Presentation of Kawasaki Disease Compared with Bacterial Cervical Adenitis and Typical Kawasaki Disease / J.T. Kanegaye, E. Van Cott, A.H. Tremoulet [et al.] // J. Pediatr. — 2013 — Vol. 7.
  18. *Kawasaki, T.* Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children / T. Kawasaki // Alerugi. — 1967. — Vol. 16, № 3. — P.178—222.
  19. *Kentsis, A.* Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease / A. Kentsis, A. Shulman, S. Ahmed [et al.] // EMBO Mol. Med. — 2012.
  20. *Rowley, A.H.* Pathogenesis and management of Kawasaki disease / A.H. Rowley, S.T. Shulman // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2010. — Vol. 8, № 2. — P.197—203.
  21. *Salguero, J.S.* Refractory Kawasaki disease with coronary aneurysms treated with infliximab / J.S. Salguero, D.G. Durán, C.S. Peracaula [et al.] // An. Pediatr. (Barc). — 2010. — Vol. 73, № 5. — P.268—271.
  22. *Taniuchi, S.* Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease / S. Taniuchi, M. Masuda, M. Teraguchi [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 25, № 4. — P.309—313.
  23. *Lee, E.J.* Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger / E.J. Lee, Y.W. Park, Y.M. Hong // Journal of Pediatrics. — 2012. — Vol. 55, № 2. — P.202—205.
  24. *Lega, J.C.* Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease / J.C. Lega, A. Bozio, R. Cimaz [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2013; 98:97-102 doi:10.1136/archdischild-2011-301256.
  25. *Lin, Y.T.* Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006 / Y.T. Lin, C. Manlhiot, J.C. Ching [et al.] // Pediatr. Int. — 2010. — Vol. 52, № 5. — P.699—706.
  26. *Manlhiot, C.* Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin / C. Manlhiot, E. Christie, B.W. McCrindle [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2011 [Medline].
  27. *Miyahara, M.* Kawasaki disease resembling acute colitis / M. Miyahara, M. Hirayama // B.M.J. Case Reports 2013; doi:10.1136/bcr-2012-007384.
  28. *Nakamura, Y.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009—2010 nationwide survey / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // Journal of Epidemiology. — 2012. — Vol. 22, № 3. — P.216—221.
  29. *Navaeifar, M.R.* Intravenous Immunoglobulin Resistant Kawasaki Disease / M.R. Navaeifar, M.S. Rezaei // J.P.R. — 2013. — Vol. 1, № 1. — P.44—52.
  30. *Nomura, Y.* A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission / Y. Nomura, M. Arata, C. Koriyama [et al.] // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 156, № 5. — P.786—791.
  31. *Patel, A.* Fischer and Ermias D Belay Evaluation of clinical characteristics of Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities among children in Denmark / A. Patel, R.C. Holman, L. Callinan [et al.] // 21 Jan/ 2013 | DOI: 10.1111/apa.12142.
  32. *Printz, B.F.* Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease / B.F. Printz, L.A. Sleeper, J.W. Newburger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 1. — P.86—92.

**ТЕЗИСЫ**  
**Российской научно-практической конференции**  
**«Инфекции и соматическая патология»,**  
**приуроченной к 80-летию кафедры детских инфекций**  
**Казанского государственного медицинского университета МЗ РФ,**  
**24—25 мая 2013 г., Казань**

**РАННЯЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ  
ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ И ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ**

**А.Ж. БАЯЛИЕВА, Р.Я. ШПАНЕР, С.В. ТОРШИН**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

Успехи в лечении тяжелого сепсиса и септического шока напрямую зависят от эффективности гемодинамической поддержки с целью доставки кислорода к тканям. Результаты ранней целенаправленной терапии гемодинамики (РЦТГ), которая стартует в отделении неотложной помощи при поступлении пациента в стационар и продолжается в отделениях интенсивной терапии, имеют определенные преимущества по сравнению с традиционным подходом. Обычно пациентам с тяжелым сепсисом и системной воспалительной инфекцией гемодинамическая поддержка начинается в отделении реанимации или интенсивной терапии, когда организмом уже перенесена тяжелая гипоперфузия и кислородное голодание, которые стали причиной необратимых последствий. Согласно Международным Рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока (The Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock, 2004), акцент, направленный на раннюю гемодинамическую поддержку, чрезвычайно важен для клинициста. Согласно данным рекомендациям, лечение пациента с тяжелым сепсисом или вызванным сепсисом тканевой гипоперфузии, гипотонии и тканевого лактацидоза, должно начаться как только синдром диагностирован. Протокол лечения направлен на поддержание целевых значений гемодинамики:

- Центральное венозное давление 8—12 мм рт.ст.
- Среднее артериальное давление >65 мм рт.ст.
- Диурез >0,5 мл/кг/ч.
- Центральная венозная или смешанная венозная насыщенность кислородом >70%.

Лечебные мероприятия включают в себя следующие этапы и проводятся согласно целевым показателям гемодинамики:

1. Дополнительный кислород, эндотрахеальная интубация и механическая вентиляция.
2. Катетеризация центральной вены и периферической (лучевой) артерии.
3. Седация и/или нервно-мышечная релаксация.
4. Поддержание гемодинамики введением кристаллоидов/коллоидов.

5. Применение норэпинефрина в качестве вазоактивного агента.

6. Переливание эритроцитарной массы под контролем сатурации смешанной венозной крови и уровня гемоглобина. В нашем исследовании целевой показатель гемоглобина был не ниже 100 г/л.

7. Плановая терапия (антибиотикотерапия, профилактика тромбозов).

Основу нашего клинического опыта применения данного протокола РЦТГ составили пациенты с тяжелой пневмонией ( $n=25$ ), бактериальным эндокардитом до оперативного лечения ( $n=19$ ), панкреатитом с консервативным ведением ( $n=7$ ), получившие лечение в отделении реанимации ГАУЗ МКДЦ с 2010 по 2012 г. Исходный средний уровень прокальцитонина ( $5,2\pm 0,8$ ) нг/мл. Точки исследования (шкала тяжести состояния, лактат артериальной крови) проводились при выявлении признаков системного воспаления (прокальцитонин, клиническая картина), через 2 суток на фоне целенаправленной терапии и при переводе пациента из отделения интенсивной терапии. В качестве вазоактивного агента применяли норэпинефрин в дозе от 0,04 мг/кг/ч до 0,1 мг/кг/ч. При необходимости инотропной поддержки использовали допамин в дозе 5—10 мкг/кг/ч. Для слежения за центральной гемодинамикой использовали монитор Vigilance 2 (Компания Edwards Lifesciences, США). При исследовании лактата крови на фоне целенаправленной терапии уровень не превышал 3,5 ммоль/л, при исходных данных лактата более 6 ммоль/л. Шкала тяжести пациента APACHE II  $28,5\pm 3,1$  исходно, 2-й этап исследования ( $21,7\pm 1,8$ ) балла, 3-й этап ( $16,6\pm 3,4$ ) балла. Смертность на фоне септического шока и ОПН составила 4%.

Таким образом, несмотря на небольшое количество клинических наблюдений, результаты и полученный опыт целенаправленной терапии доказывают необходимость применения мониторинга глобальной ишемии организма при критических состояниях как можно на более ранних этапах развития осложнений.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «АНТИЭНДОТОКСИНОВОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ» У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

О.И. БИККИНИНА, Г.Р. ХАСАНОВА, Ф.И. НАГИМОВА

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, Казань

Проведенные нами ранее исследования позволили выявить гиперэндотоксинемию, ассоциированную с активацией воспалительных реакций, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что может способствовать в том числе и развитию анемии хронического заболевания (АХЗ).

В связи с этим мы предприняли исследование, целью которого явилась оценка эффективности комплекса терапевтических мероприятий, направленных на уменьшение всасывания эндотоксина из кишечника и более эффективное его выделение, в лечении АХЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Материал и методы.** В группу лечения вошло 16 человек с диагнозом ВИЧ-инфекция. Критериями включения явилось наличие АХЗ, отсутствие на момент обследования острого заболевания, лечение антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами, а также препаратами железа. АХЗ диагностировалась по критериям, предложенным Guenter Weiss при соответствии лабораторных показателей всем нижеперечисленным условиям: снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин; показатель коэффициента насыщения трансферрина железом менее 0,2; уровень ферритина более 30 нг/мл и отношение растворимого рецептора трансферрина к  $\log$  ферритина менее 1,5. У 14 человек (87,5%) была диагностирована анемия 1-й степени (уровень гемоглобина от 90 г/л до нижней границы гендерной нормы); у 2 пациентов (12,5%) — 2-й степени (уровень гемоглобина 70—89 г/л). У 56,3% пациентов диагностирована латентная стадия ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского, 2001). У 25% пациентов наблюдались клинические проявления оппортунистических заболеваний. Среди них чаще других регистрировались кандидозные поражения кожи и слизистых (12,5%). У 2 пациентов при активном опросе (12,5%) отмечен неустойчивый характер стула, у 1 (6,25%) — запоры.

Средний уровень CD4-лимфоцитов ( $M \pm SD$ ) составил  $288,6 \pm 173,5$ , средний  $\log_{10}$  «вирусной нагрузки» ( $M \pm SD$ ) —  $2,72 \pm 1,98$ .

Для лечения использовался комплекс препаратов, так называемая «антиэндотоксиновая составляющая», апробированный ранее другими авторами при лечении различных соматических и хирургических заболеваний, сопровождающихся гиперэндотоксинемией. Лечение проводилось в течение 4 нед и включало: 1) бифидумбактерин («Биомед») — по 5 доз 3 раза в день за 30 минут до еды; 2) энтеросгель — по 1 ч.л. 3 раза в день за 1,5—2 часа до еды; 3) урсодезоксихолевая кислота («урсосан») — по 2 капсулы в день перед сном; почечный чай — по 1 чашке 2—3 раза в день.

Для диагностики АХЗ исследовались показатели сывороточного железа, трансферрина, ферритина и растворимых рецепторов трансферрина. До и после лечения проводился общеклинический осмотр, общий анализ крови и специальные методы исследования, включающие определение уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки, концентрацию эндотоксина в сыворотке крови, антитела к гликолипиду (ГЛП) и общему антигену энтеробактерий (ОАЭ), уровень растворимого белка CD14 (sCD-14), интерлейкина 1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и С-реактивного белка (С-РБ).

**Результаты.** Повышение уровня гемоглобина после курса лечения отмечено у 12 человек (75%). На фоне лечения достигнуто значимое повышение средних показателей гемоглобина в группе:  $107,8 \pm 12,7$  и  $121,1 \pm 15,03$  (до и после лечения соответственно,  $p=0,003$ ). При этом у 8 пациентов (50%) анемия купировалась полностью, у 2 пациентов со средней степенью тяжести показатели гемоглобина после лечения стали соответствовать анемии легкой степени тяжести. Это сопровождалось статистически значимым снижением эндотоксина сыворотки ( $1,32 \pm 1,05$  и  $0,72 \pm 0,32$ ,  $p=0,03$ ) и уровня sCD-14 ( $2,5 \pm 0,75$  и  $2,05 \pm 0,59$ ;  $p=0,02$ ) — до и после лечения, соответственно. Если до начала лечения уровень эндотоксина был выше максимальных показателей контрольной группы у 4 пациентов (25%), то после курса лечения у всех 16 пациентов показатели эндотоксина «укладывались» в рамки показателей здоровых людей. Показатели антител к ГЛП и ОАЭ после проведенной терапии достоверно не отличались от исходных данных, хотя отмечена тенденция к их росту. На фоне лечения отмечена также тенденция к снижению TNF- $\alpha$  ( $6,2 \pm 19,2$  и  $0,83 \pm 1,26$ ) и уровня С-РБ ( $0,8 \pm 1,9$  и  $0,03 \pm 0,1$ ) ( $p > 0,05$ ).

Все большее после проведенного лечения отметили общее улучшение самочувствия, нормализацию стула. Ухудшения состояния не отмечено ни у одного больного. Кроме этого, наблюдалась тенденция к росту CD4-лимфоцитов и к снижению вирусной нагрузки ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования на небольшой выборке пациентов позволяют сделать вывод об эффективности использования вышеуказанного комплекса терапии в лечении анемии хронического заболевания. Данный эффект может быть объяснен снижением содержания сывороточного эндотоксина, обусловленного сорбентным и выделительным действием использованных препаратов. В результате снижается выраженность общих воспалительных реакций в организме, в том числе цитокинопосредованных нарушений гемопоэза и перераспределения железа.

## ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

О.В. БОРИСОВА, Е.С. ГАСИЛИНА

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Настоящее исследование проведено на базе детского инфекционного отделения № 2 городской больницы № 5 и отделения нефрологии Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина за 2007—2012 гг. Нами изучено 55 детей, перенесших стрептококковую инфекцию с поражением почек (24 ребенка со скарлатиной и 31 пациент с ангиной) в остром периоде заболевания и в отдаленном периоде до 5 лет. В остром периоде у 38 пациентов возник острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН), у 9 больных — поражение нефрона по типу инфекционно-токсической почки (ИТП), у 5 детей — острый тубуло-интерстициальный нефрит (ОТИН).

ОПСГН развивался чаще в периоде реконвалесценции (позже 18 дня после острого заболевания) или в отдаленном периоде (спустя 1,5 мес). В большинстве случаев (71,0%) данное осложнение встречалось при позднем поступлении детей в стационар. По нашим данным, частота возникновения ОПСГН не зависела от тяжести течения заболевания. ОПСГН имел внезапное начало и типичные проявления в виде мочевого синдрома (гематурия, протеинурия), нередко отеков, гипертонии и нарушения функции почек. У большинства пациентов заболевание началось с повторного повышения температуры до 38,9°C, появления симптомов интоксикации, появления одутловатости, пастозности лица, голеней. 63,2% больных предъявляли жалобы на уменьшение количества мочи, изменение ее цвета («мясные помои»). Лабораторно отмечено повышение относительной плотности мочи выше 1020, микро- и макрогематурия, протеинурия. Диагноз подтвердился в результате проведения дополнительных исследований при госпитализации детей в нефрологический стационар.

У 9 детей поражение почек в остром периоде протекало по типу ИТП и характеризовалось иммуновоспалительными поражениями канальцев и интерстицией почек. Критериями диагностики ИТП мы считали: острое начало, связанное с инфекционным поражением; повторную лихорадку, интоксикацию; сочетание протеинурии и микрогематурии; отсутствие явлений острой почечной недостаточности (ОПН).

Постстрептококковый ОТИН чаще возникал при скарлатине, характеризовался острым началом, больные предъявляли жалобы на ухудшение общего состояния, тошноту и рвоту, боли в пояснице, отеки, преимущественно локализующиеся на лице, боли при мочеиспускании, частые мочеиспускания. У пациентов были жалобы на боли в суставах. У всех больных ОТИН сопровождался ОПН острого периода.

При оценке состояния данных пациентов в динамике через 5 лет хроническая болезнь почек (ХБП) сформировалась у 32 детей (58,2%): ОПСГН перешел в хронический гломерулонефрит (ХГН) с гематурическим синдромом у 21 пациента (55,3%), ИТП трансформировалась в ХТИН у 6 детей (66,7%), ОТИН перешел в ХТИН у всех больных.

Мы оценили анамнестические данные, влияющие на формирование ХБП, при этом ведущее место занимали: хроническая гипоксия плода ( $\chi^2=18,28, p<0,001$ ), недоношенность ребенка ( $\chi^2=13,46, p<0,003$ ), патология почек у матери ( $\chi^2=11,78, p<0,01$ ).

Характерным клиническим признаком ХГН стала утомляемость, проявляющаяся слабостью, быстрой усталостью при выполнении незначительной физической нагрузки ( $\chi^2=76,8, p<0,000$ ); умеренные отеки и пастозность ( $\chi^2=66,3, p<0,000$ ); стойкая артериальная гипертония выявлена у 25,9% пациентов, которая в среднем развивалась через (3,8±0,7) лет после дебюта заболевания. Функция почек характеризовалась как значимым нарушением СКФ — 52,3 (35,5—71,8)  $p = 0,000$  мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup>, так и канальцевыми дисфункциями — нарушением показателей ацидо- и аммионогенеза.

Морфологическое исследование проведено 6 пациентам (23,8%), преобладающей формой был мезангио-пролиферативный гломерулонефрит.

У детей с ХТИН доминировал синдром эндогенной интоксикации, дизурические расстройства и болевой синдром, у большинства детей заболевание имело волнообразное течение, у 1/4 пациентов протекало с постоянными изменениями в виде умеренной микрогематурии и низкой протеинурии в анализах мочи. Функция почек характеризовалась значительным нарушением как клубочковой, так и канальцевой составляющей. СКФ как основной показатель прогрессирования заболевания составила 45,1 (30,7—62,5),  $p = 0,000$  мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup>, что соответствовало III стадии ХБП. У 27,3% детей определена изогипостенурия, расцененная как неблагоприятный прогностический фактор. Через 5 лет после дебюта ТИН отмечалось выраженное снижение функции ацидо- и аммионогенеза.

Таким образом, 5-летний анализ пациентов с постстрептококковыми поражениями почек после острой инфекции показал, что ХБП сформировалась в 58,2% случаев, у большинства пациентов соответствовала III стадии с выраженным нарушением функции как клубочкового, так и канальцевого аппарата.

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.Н. БУРГАНОВА, Д.Х. ХУНАФИНА, А.П. МАМОН, Р.З. ГУМЕРОВА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Большее половины удельного веса острых кишечных инфекций (ОКИ) приходится на кишечные инфекции бактериальной этиологии. Высокий уровень заболеваемости обусловлен не только многооб-

разием источников и путей, но и распространением антибиотико-резистентных штаммов.

В течение 2012 г. в кишечно-диагностическом отделении инфекционной клинической больницы № 4 г. Уфы

находились на стационарном лечении 2 232 больных. Из них 237 больных с диагнозом сальмонеллез (9,4%), 226 больных с диагнозом шигеллез (10,6%) и 347 пациентов с ОКИ, вызванными условно-патогенными микробами (31%). Из условно-патогенных микроорганизмов в подавляющем большинстве случаев ОКИ были вызваны *E.coli* (6,4%), *S.aureus* (6,3%), *B.klebsiella* (8%), встречались *Pauroginosae* (6,0%), *Pr.mirabilis* (4,3%). Нередко встречались случаи ОКИ, вызванных двумя, крайне редко тремя, видами возбудителей. Ротавирусный гастроэнтерит составил 4,8%, кишечные инфекции неуточненной этиологии — 44,2%.

По возрастному составу преобладали больные 21—40 лет, что составило 62,5% больных трудоспособного возраста. Мужчины составили 36,4% больных, женщины — 63,6%. По нашим данным, 64% случаев ОКИ бактериальной этиологии приходилось на весенне-летний период года.

Больные поступали в первые три дня заболевания, что было связано с быстрым развитием кишечного синдрома, однако в 13,8% случаев больные поступали в поздние сроки, что не могло не сказаться на эффективности проводимого лечения. Острое течение болезни — с повышения температуры — наблюдалось практически у всех больных (98%), она сохранялась в течение 3—5 дней. У 74% больных лихорадка в пределах 38°—39,5°С. Интоксикационный синдром характеризовался головной болью, снижением аппетита, вялостью, сонливостью. Синдром гастроэнтерита развивался чаще в первые дни заболевания у 86% больных, характеризовался рвотой, болями и урчанием в животе, метеоризмом, обильным водянистым стулом. Частота стула колебалась от 4—5 до 10—15 раз в сутки. Рвота была у 67% больных, многократной и регистрировалась

в течение 1—2 дней. На фоне выраженной диареи и повторной рвоты у 26% больных отмечено развитие I—II степени обезвоживания. Болевой абдоминальный синдром различной локализации и патологические примеси в испражнениях в виде слизи и крови отмечали 9% пациентов. Водянистый характер стула сохранялся до 3—4 дней, затем стул приобретал каловый характер и оформленным становился на 5—6-й день. В целом течение болезни характеризовалось преимущественным развитием среднетяжелых форм, продолжительность стационарного лечения составила 10 дней.

Из всех больных, направленных в кишечное отделение стационара с предполагаемой острой кишечной инфекцией, были диагностированы: острый аппендицит у 31 (1,16%) больных; острый панкреатит у 4 (0,16%) больных; желудочное кровотечение — у 3 (0,12%); острый холецистит — у 3 (0,12%); тромбоз мезентериальных сосудов — у 2 (0,08%); кишечная непроходимость — у 2; спаечная болезнь — у 2; перфорация язвы 12-перстной кишки — у 1 (0,04%); желчно-каменная болезнь — у 1. Всего за год умерло двое больных с диагнозом сальмонеллез на фоне ВИЧ-инфекции.

В бактериологическом отделе клинико-диагностической лаборатории МУ ИКБ № 4 осуществляется в полном объеме бактериологическая и серологическая расшифровка возбудителя. Этиологию устанавливали по общепринятым методикам путем посева кала, рвотных масс и промывных вод желудка на соответствующие питательные среды. Таким образом, в 2012 г. в структуре острых кишечных заболеваний среди взрослого населения преобладали бактериальные агенты. Большой удельный вес среди ОКИ занимают заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами.

## ДИНАМИКА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ХВГ С НА ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ И НА ФОНЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ

**Н.В. ГАЛЕЕВА, В.Х. ФАЗЫЛОВ**

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Для защиты от АФК и других радикалов все клетки содержат антиоксиданты. Последние являются восстановителями, которые легко входят в реакцию с окисляющими веществами и вследствие этого защищают более важные молекулы от окисления. Группа антиоксидантов многочисленна. Особенно важен для антиоксидантной защиты клетки глутатион. Глутатион содержится в высокой концентрации в печени (до 5 ммоль): 90% глутатиона содержится в цитозоле и остаток — в митохондриях. В митохондриях глутатион является антиоксидантом, восстанавливает перекись водорода и предупреждает пероксидацию липидов гидроксильным радикалом. При низкой концентрации глутатиона в клетке повышается ее чувствительность к свободнорадикальному повреждению.

Целью исследования явилось выявление изменений обмена глутатиона в эритроцитах (его окисленной (ОГ) и восстановленной (ВГ) формы) у больных ХВГ С на естественном течении и на фоне интерферонотерапии (ИФН-терапии) до 24-й недели.

Под наблюдением находилось 100 больных ХВГ С, из них 55% женщин и 45% мужчин. Средний возраст наблюдаемых составил (34,9±2,05) лет. Для определения глутатиона использовали методику В.Г. Чернышова. Наблюдаемые больные ХВГ С получали разные ИФН,

как короткоживущие по 5 млн/ЕД, в/м, ежедневно (интерал, альтевир, лайфферон), так и пегелированные (пегинтрон, пегасис).

Исходные значения ОГ [(1117,8±57,61) мкмоль/л] и ВГ [(174,8±8,18) мкмоль/л] у больных ХВГ С достоверно не различались с показателями здоровых лиц, но существенно отличались между собой. ОГ достоверно ( $p<0,01$ ) преобладал над ВГ. Наблюдалось достоверное ( $p<0,05$ ) различие показателей здоровой группы [ОГ — (973,6±45,18) мкмоль/л; ВГ — (199,8±11,80) мкмоль/л] с данными ОГ на 12-й нед [(920,9±43,23) мкмоль/л] ИФН-терапии с тенденцией к снижению. К 24-й нед уровень ОГ [(1081,9±52,51) мкмоль/л] повышался. Значения ОГ достоверно ( $p<0,01$ ) различались между собой до лечения и на 4-й нед [(939,4±38,18) мкмоль/л], на 12-й нед ИФН-терапии также с тенденцией к снижению. К 24-й нед ОГ становился достоверно ( $p<0,01$ ) больше по сравнению с 4-й и 12-й нед лечения, и он приближался к значениям до лечения. Показатели ВГ вели себя иначе на ИФН-терапии. Его уровень достоверно ( $p<0,01$ ) повышался на 4-й [(241,9±15,53) мкмоль/л] и 12-й [(222,1±13,29) мкмоль/л] нед терапии с достоверным снижением к 24-й [(184,7±8,60) мкмоль/л] нед по сравнению с исходными данными.

Распределив всех наблюдаемых пациентов по активности инфекционного процесса, по уровню АЛТ (N, 1,5—2N, 3-5N и >5N) мы проследили зависимость значений глутатиона от выраженности цитолиза. С нормальным значением АЛТ до лечения было 17,1% больных, от 1,5—2N — 31,7%, от 3—5N — 25,6% и >5N — 25,6%. Значения АЛТ составили соответственно 27,3 ед/л, 47,3 ед/л, 85,4 ед/л, 197,7 ед/л. Значения ОГ соответственно — (879,7±58,82) мкмоль/л, (980,7±60,58) мкмоль/л, (1044,4±87,21) мкмоль/л, (1189,0±89,24) мкмоль/л. ВГ соответственно — (192,2±13,51) мкмоль/л, (210,8±22,50) мкмоль/л, (229,9±13,98) мкмоль/л, (230,4±14,06) мкмоль/л. По мере увеличения актив-

ности АЛТ наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня как ОГ, так и ВГ. Достоверных различий в уровнях ОГ и ВГ в зависимости от генотипа мы не обнаружили. От вирусной нагрузки также зависимости не выявлено.

Таким образом, ИФН-терапия оказывает влияние на уровень окисленного и восстановленного глутатиона. Максимальные, достоверные изменения приходятся на 4-ю и 12-ю неделю терапии в виде повышения ВГ и снижения ОГ. Значения глутатиона зависят от выраженности цитолиза (с повышением цитолиза увеличиваются достоверно уровни ОГ и ВГ) и не зависят от вирусной нагрузки и генотипа вируса гепатита С.

## ОПЫТ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ЖЕНЩИНЫ

**Н.И. ГАЛИУЛЛИН, Ф.И. НАГИМОВА, Е.В. КУРМАШЕВА, И.А. ДИЖОНОВА**  
ГАОУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ», Казань

На 01.01.2013 г. в Республике Татарстан выявлено 15 323 случаев ВИЧ-инфекции (распространенность 405,5 на 100 тыс. населения), состоит на учете 9 884 человек, из них 89,7% женщин фертильного возраста.

Ежегодно увеличивается число зарегистрированных беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин, из которых более 200 случаев в год заканчиваются родами.

На 01.01.2013 года родилось от ВИЧ-инфицированных женщин 1 691 ребенок: в 2010 г. — 184, 2011 г. — 206, 2012 г. — 233 ребенка.

В 2012 г. зарегистрирован случай беременности у ВИЧ-инфицированной женщины, наступивший после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Пациентка И., 1977 г. рождения, наблюдается в РЦПБ СПИД с 2001 г. Заражение ВИЧ-инфекцией произошло в 2001 г. парентеральным путем после приема героина и половой связи с ВИЧ-инфицированным мужчиной. Выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, 3-я стадия. Лабораторно в крови невысокая вирусная нагрузка и отсутствие иммуносупрессии сохранялись до 2008 г. В дальнейшем, за последующие 1,5 года, отмечалось снижение количества CD4-лимфоцитов до 200 клеток в мл. В марте 2010 г. по лабораторным показаниям была предложена и назначена антиретровирусная терапия (АРВТ) по схеме: комбивир-ЕФV. Высокая приверженность к лечению, регулярный прием препаратов позволили достигнуть неопределяемого уровня вирусной нагрузки уже через 3 месяца. Стойкий вирусологический ответ сохраняется до настоящего времени. При этом количество CD4-лимфоцитов остается низким: 180—230 клеток в мкл.

Из анамнеза жизни женщины известно о перенесенном вирусном гепатите А в 1989 г., аппендэктомии в 1999 г. В 2003 г. были обнаружены антитела к сифилису:

реакция микропреципитации ++, суммарные IgG+M в РПГА++++, в ИФА++. Женщина была направлена к дерматовенерологу, но сведений о лечении не поступило.

С 2005 г. женщина замужем за здоровым мужчиной, трудоустроена.

Акушерский анамнез: внематочная беременность в 2000 г., медицинский аборт в 2001 г., с последующим лечением по вторичному бесплодию.

С июня 2011 г. женщина стала планировать беременность, поэтому была изменена схема АРВТ на комбивир-LPV/RTV. Клинических проявлений ВИЧ-инфекции не наблюдалось. В марте 2012 г. наступила беременность после экстракорпорального оплодотворения, проведенного в Польше. На 14 недель беременности женщина находилась в стационаре с угрозой прерывания, была выписана в удовлетворительном состоянии. Учитывая сохраняющиеся антитела к *Iues* в высоких титрах, женщина получила лечение в полном объеме пенициллином во втором триместре беременности. При обследовании на сроке 24 нед беременности сохранялись низкие CD4 клетки 159 — 18%, вирус был на неопределяемом уровне, снижено количество эритроцитов до  $3,14 \times 10^{12}/л$ , повышен уровень трансаминаз до двух норм. В дальнейшем развилась клиника токсического гепатита. На сроке 29—30 нед беременности установлена неразвивающаяся беременность и 4 ноября 2012 г. было сделано прерывание. При этом сохранялся высокий цитолиз (АЛТ 10 норм), выраженное мезенхимальное воспаление, женщина пролечена в стационаре.

Заключение: ВИЧ-инфицированная женщина с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне приема АРВТ, но имеющая стойкие тяжелые нарушения иммунореактивности, смогла сохранить беременность только до 30 нед. На фоне нарастания симптомов гепатита беременность была прервана.

## ВЕТРЯНАЯ ОСПА, ОСЛОЖНЕННАЯ ФЛЕГМОНОЙ (клиническое наблюдение)

**Т.В. ГАФИЯТУЛЛИНА**

Волжская центральная городская больница, Йошкар-Ола

Ветряная оспа — широко распространенное заболевание детского возраста, с высокой заболеваемостью и возможностью развития осложнений

со стороны ЦНС в виде энцефалитов, а также присоединением бактериальной инфекции с развитием флегмон.

За последние 3 года в городе Волжске было зарегистрировано 600 случаев заболевания ветряной оспы у детей, из них у трех развилось осложнение в виде флегмоны, что составляет 0,5% от общего количества заболевших.

#### *Клинический пример.*

Больная К., 5 лет, поступила в инфекционное отделение на 7-й день болезни с диагнозом: Ветряная оспа, тяжелая форма. Жалобы при поступлении на выраженную слабость, анорексию, позывы к рвоте, сильную головную боль, светобоязнь. Объективно: состояние тяжелое, в сознании. Температура 37,2°C, АД 70/40 мм рт.ст, пульс — 96 уд/мин, ЧД — 26 в мин.

Кожные покровы бледные, обильная полиморфная сыпь по всему телу и волосистой части головы в виде везикул, пустул, эрозий. Зев гиперемирован, на мягком небе энантема в виде везикул и эрозий. В легких хрипов нет, дыхание проводится по всем полям. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены. Диурез в норме. Менингеальные знаки нет. Назначена антибиотикотерапия: цефтриаксон по 1,0 х 2 раза в сутки, сумамед по 250 мг в сутки, зовиракс, в/в, 250 мг 3 раза в день. Инфузионная терапия, симптоматическое лечение.

На следующий день (8-й день болезни) состояние ухудшается. Температура фебрильная, выражена слабость. На коже живота и спины вокруг пустулезных элементов очаги инфильтрации около 10 см в диаметре, кожа над ними уплотнена, горячая на ощупь, отек подкожной клетчатки без отчетливых границ. В анализах крови Hb — 134 г/л; лейкоциты —  $17,9 \times 10^9$ ; ю — 7; п — 51; с — 28; л — 10; м — 4; СОЭ — 43 мм/ч. На рентгенографии легких без очаговых инфильтративных

изменений. Осмотрена хирургом, выставлен диагноз: Ветряная оспа, тяжелая форма. Флегмона грудной клетки, области спины. Рекомендовано продолжить консервативное лечение.

На 9-й день болезни состояние крайне тяжелое, сохраняется фебрильная температура, положение в постели вынужденное, резкая боль при движении, стонет, в сознании. На месте инфильтрата в области спины размягчение, отечность стала больше, гиперемия чуть меньше. На коже груди аналогичные изменения. В анализах крови Hb — 98 г/л; лейкоцитов —  $27,6 \times 10^9$ ; миелоциты — 3; ю — 10; п — 39; с — 26; л — 16; м — 6; СОЭ — 58 мм/ч. Сахар, мочевины крови в норме. В мазках из носоглотки и содержимого пустул — золотистый стафилококк, массивный рост, чувствительный к цефтриаксону, гентамицину. К лечению добавлен меронем, в/в, 300 мг х 3 раза в сут, продолжена инфузионная терапия с введением альбумина, иммуновенина.

Учитывая отрицательную динамику, на 9-й день болезни проведено активное дренирование флегмоны спины и грудной клетки. Продолжена антибактериальная, инфузионная терапия, введен антистафилококковый иммуноглобулин. В результате лечения состояние ребенка улучшилось, выписана с выздоровлением на 18-й день болезни.

Диагноз при выписке: Ветряная оспа, тяжелая форма, осложненная флегмоной грудной клетки и области спины.

**Заключение:** флегмона на фоне ветряной оспы у детей — быстро прогрессирующее, угрожающее жизни осложнение, развитие которого, несмотря на массивную антибиотикотерапию, требует незамедлительного хирургического вмешательства, что является залогом успешного лечения и выздоровления.

## ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ НА АНТИТЕЛА К ЭХИНОКОККАМ

**Ф.С. ГИЛМУЛЛИНА, З.Р. ЮНУСОВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

Серологические методы исследования являются дополняющими к комплексу клинико-инструментальных и паразитологических показателей для дифференциальной диагностики паразитарных инвазий.

**Целью** нашего исследования явилось изучение специфичности иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител к эхинококкам класса IgG.

Под нашим наблюдением находилось 25 пациентов, обратившихся в консультативно-диагностический кабинет Республиканской клинической инфекционной больницы в 2012 г. с положительными результатами ИФА на антитела к эхинококкам.

Среди обследованных пациентов детей в возрасте от 2 до 16 лет было 56%, взрослых — 44%; мужчин — 52%, женщин — 48%; городских жителей — 76%, сельских — 24%. У 36% пациентов был контакт с домашними животными (собаки или кошки).

У 44% обследованных наблюдались аллергические кожные проявления (атопический дерматит, крапивница, экзема, узловатая эритема), у 40% — умеренная эозинофилия периферической крови в пределах от 10 до 15%. Кроме этого, у 12% обследованных в анамнезе аллергический ринит, у 12% — абдоминальный

синдром, у 8% — обструктивный бронхит. Среди обследованных был один часто болеющий ребенок, у одного — артрит, у одного — портальная гипертензия, у одного — шейный лимфаденит. 8% пациентов не предъявляли жалоб.

У 64% обследованных титры антител к эхинококкам 1/100, у 16% — 1/200, у 20% — 1/400. В то же время наблюдались перекрестные реакции к другим паразитам: у 16% одновременно на антитела к лямблиям, аскаридам, токсокарам; у 12% — к лямблиям; у 8% — к аскаридам; у 8% — к описторхисам, у 4% — к трихинеллам. При паразитологическом исследовании кала у 24% обнаружены цисты лямблий, у 4% — яйца аскарид. При УЗИ органов брюшной полости и рентгенографии органов грудной клетки ни у одного обследованного не было выявлено очаговых изменений.

Таким образом, у большинства обследованных наблюдались минимальные титры антител к эхинококкам (1/100), в анамнезе которых были аллергические кожные проявления и эозинофилия периферической крови, у половины с перекрестными реакциями к другим паразитам, а инструментальная диагностика не подтвердила наличия очаговых изменений.

## ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

В.Б. ЕГОРОВ, Д.А. ВАЛИШИН, А.С. СВИРИНА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

В настоящее время учение И.И. Мечникова о макрофагальных ферментах — цитозах — переросло в современное представление о монокинах — продуктах секреции моноцитов/макрофагов, которые вместе с лимфокинами получили общее название «цитокины». Термином цитокины обозначается класс гликопротеидов с очень низкой молекулярной массой (около 15—73 кДа), входящих в состав рецепторных молекул иммунокомпетентных и других клеток организма.

**Целью** исследования явилось изучение возможной роли провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и  $\alpha$ -интерферона в патогенезе ГЛПС.

**Материал и методы.** Содержание провоспалительных цитокинов изучено в динамике у 37 больных ГЛПС (133 пробы). Из них: у 25 больных среднетяжелой и 12 тяжелой формой заболевания. Сравнение полученных результатов проводили с показателями IL-1, TNF- $\alpha$  и  $\alpha$ -INF, полученными при исследовании 30 практически здоровых лиц в возрасте от 17 до 21 года.

В качестве группы сравнения было проведено обследование 25 подростков (13—16 лет), переносивших тяжелую неосложненную форму ГЛПС.

**Результаты и их обсуждение.** У больных среднетяжелой формой ГЛПС в лихорадочный период заболевания отмечается тенденция к увеличению уровня IL-1 и TNF- $\alpha$ , содержание  $\alpha$ -INF практически не изменяется. В олигоанурическом периоде на высоте клинических проявлений и патологических изменений наблюдается статистически значимое увеличение концентрации IL-1, TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой. По мере уменьшения интоксикации, улучшения общего самочувствия в периоде полиурии прослеживается тенденция к снижению уровней IL-1 и TNF- $\alpha$ , но и их содержание остается высоким ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, концентрация  $\alpha$ -INF не меняется. В периоде реконвалесценции происходит нормализация уровней IL-1 и TNF- $\alpha$ . Обращает на себя внимание тот факт, что содержание  $\alpha$ -INF остается практически без изменений во все периоды заболевания, оставаясь в пределах контрольных величин.

Изучение содержания IL-1, TNF- $\alpha$ , и  $\alpha$ -INF у больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС выявило увеличение уровня IL-1 и TNF- $\alpha$  в олигурический ( $p < 0,05$ ) период с последующим снижением и нормализацией в периоды полиурии и реконвалесценции. Концентрация

$\alpha$ -INF практически не менялась на всем протяжении тяжелой формы заболевания, оставаясь ниже нормальных величин ( $p < 0,05$ ).

Повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- $\alpha$  у больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС закономерно, так как они опосредуют многие общие гематологические и метаболические сдвиги, характерные для ответа организма на инфекцию: лихорадку, нейтрофилию, синтез острофазных белков и глюкокортикоидов, усиление процессов коагуляции, повышение проницаемости сосудов, снижение массы тела. IL-1 и TNF- $\alpha$  стимулируют Т- и В-лимфоциты, активизируют естественные и лимфокинактивированные киллеры, увеличивают активность цитотоксических лимфоцитов и их пролиферацию, усиливают рост и созревание В-лимфоцитов. Таким образом, увеличение содержания IL-1 и TNF- $\alpha$  направлено на формирование полноценного иммунного ответа на вирус ГЛПС.

Тем не менее высокие концентрации провоспалительных цитокинов, по-видимому, могут играть определенную роль в патогенезе тяжелых форм ГЛПС, через механизмы повышения сосудистой проницаемости, усиления коагуляции и активации цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, приводящих к значительным повреждениям в сосудах и почках. Об этом может свидетельствовать корреляционная зависимость получения в паре IL-1-мочевина ( $r = +0,57$ ) и IL-1-креатинин ( $r = +0,61$ ), TNF- $\alpha$ -мочевина ( $r = +0,51$ ) и TNF- $\alpha$ -креатинин ( $r = +0,54$ ) у больных среднетяжелой формой, соответственно при тяжелой форме  $r = +0,60$  и  $r = +0,65$ ,  $r = +0,55$  и  $r = +0,59$ .

Достаточно интересны данные, полученные при изучении содержания  $\alpha$ -INF у больных со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС, которые, по-видимому, могут свидетельствовать о нарушении продукции  $\alpha$ -интерферона. Вероятно, это может быть связано с ингибирующим действием вируса ГЛПС. При многих острых вирусных инфекциях полученные результаты говорят о нарушении продукции эндогенных интерферонов.

Таким образом, содержание IL-1 и TNF- $\alpha$  может характеризовать степень повреждения почек и служить критерием оценки степени тяжести заболевания.

Наши данные обосновывают включение в комплексную терапию больных ГЛПС препаратов  $\alpha$ -интерферона.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНОСИВШИХ ГЕМОМРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

В.Б. ЕГОРОВ, Д.А. ВАЛИШИН, А.С. СВИРИНА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — острая хантавирусная природно-очаговая инфекция, характеризующаяся полиморфизмом клини-

ческих проявлений с вовлечением в патологический процесс всех органов и систем, тяжелым течением и развитием серьезных осложнений.

Не вызывает сомнений факт, что ведущими факторами в развитии клинической симптоматики и исходов болезни являются иммунная и нейроэндокринная системы.

**Цель** настоящего исследования — установить взаимосвязи между фактами клеточного иммунитета, формой тяжести заболевания у подростков и лиц молодого возраста.

**Материал и методы.** Показатели клеточного иммунитета изучены в динамике у 65 больных ГЛПС в возрасте 17—21 года. Сравнение полученных результатов проводили с показателями клеточного иммунитета, полученными при исследовании 30 практически здоровых лиц. Для реализации поставленной цели наблюдению и обследованию также было подвергнуто 40 больных (13—16 лет), переносивших ГЛПС. В качестве контроля показатели клеточного звена иммунной защиты были определены у 30 подростков аналогичного возраста.

**Результаты и их обсуждение.** В олигоанурическом периоде (при максимально выраженных клинических проявлениях и патологических изменениях в органах и системах) наблюдаются статистически значимое уменьшение абсолютного числа общих Т-клеток (CD3+), субпопуляции хелперов/индукторов (CD4+) и иммунорегуляторного коэффициента и тенденция к снижению числа субпопуляций супрессоров/ЦТЛ (С8+), В-клеток (CD72+), натуральных киллеров (CD16+). В полиурическом периоде статистически значимо повышается количество В-лимфоцитов (CD72+) ( $p < 0,05$ ), прослеживается тенденция к повышению количества CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ клеток и иммунорегуляторного коэффициента. В периоде реконвалесценции увеличивается абсолютное число CD3+, CD4+, CD8+,

CD16+ клеток ( $p < 0,05$ ) и нормализуется содержание В-лимфоцитов (CD72+) и иммунорегуляторный коэффициент.

Таким образом, для иммунологического статуса подростков, переносивших ГЛПС, было присуще развитие дефицита клеток-эффекторов в период развития и разгара заболевания. Данный факт позволяет некоторым образом объяснить тот факт, что у данной категории больных собственно почечный синдром не выражен и развития полной ОПН ни в одном случае отмечено не было.

Иная динамика эффекторов регистрировалась у пациентов старшего возраста (17—21 год). У данной категории пациентов рост числа клеток-эффекторов сочетался с клинически выраженным почечным синдромом и менее отчетливыми общетоксическими проявлениями.

Корреляционный анализ между уровнем мочевины и креатинина, с одной стороны, и содержанием CD4+, CD8+ и CD16+ клеток, с другой, в олигоанурический период у больных с осложненным течением ГЛПС показал наличие отрицательной связи  $r = -0,51$  и  $r = -0,59$ ;  $r = -0,45$  и  $r = -0,53$ ;  $r = -0,43$  и  $r = -0,50$ ;  $r = -0,45$  и  $r = -0,53$  соответственно.

Заключая характеристику динамики показателей клеточного иммунитета у больных ГЛПС, следует отметить, что изменения субпопуляций лимфоцитов зависят от формы тяжести и периода заболевания и типичны для «острой фазы» вирусной инфекции. Характер изменений субпопуляций лимфоцитов в олигоанурическом периоде позволяет не только расширить представления о патогенезе ГЛПС, но и использовать данные показатели для оценки тяжести и прогноза заболевания.

## ГИДРОЦЕФАЛИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО МЕНИНГИТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**А. Т. ЗАББАРОВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**Г**идроцефалия, обусловленная менингитом, является тяжелым, плохо поддающимся терапии осложнением. В данной работе рассматривается несколько аспектов данной актуальной проблемы.

Гидроцефалия как осложнение бактериального менингита взрослых (Domingo P. et al., 2013; Kasantmoentalib E. et al., 2010; Wang K. et al., 2005): частота составляет 5—21%. По этиологии менингита наиболее часто у взрослых выявляются *Streptococcus pneumoniae* (54%) и *Listeria monocytogenes* (15%). По форме чаще наблюдается сообщающаяся гидроцефалия, реже — окклюзионная. Нормотензивная гидроцефалия возможна при бактериальном менингите и не характерна для вирусных поражений. В большинстве случаев гидроцефалия выявляется уже при постановке диагноза менингита, но может возникать и на фоне лечения. Факторами риска развития гидроцефалии являются нарушение сознания и возраст. Наличие гидроцефалии у больных менингитом значительно ухудшает прогноз. Смертность в течение 6 месяцев в данной подгруппе составляет до 50%. Из хирургических вмешательств используют вентрикулоперитонеальное шунтирование, наружное дренирование, эндоскопическую вентрикулоостомию. Показания к выбору методов

дренирования противоречивы. Применение эндоскопической вентрикулостомии III желудочка при окклюзионной гидроцефалии, обусловленной менингитом, в целом имеет сравнительно низкую (менее 50%) вероятность благоприятного исхода. На результаты и прогноз операции влияют два основных фактора: хирургическая техника и рационально сформулированные показания к операции.

Гидроцефалия как осложнение бактериального менингита детей (Sival D. et al., 2008; Vasilopoulou et al., 2011): частота составляет 3—30%. В патогенезе и неблагоприятном отдаленном прогнозе гидроцефалии с повышенным внутричерепным давлением у детей важное значение имеет активация в ликворе провоспалительных цитокинов, повреждающих белое вещество головного мозга, что, в свою очередь, определяет необходимость дополнять шунтирование противоспалительным лечением при гидроцефалии.

Гидроцефалия как осложнение туберкулезного менингита (Raut T. et al., 2013; Savardekar A. et al., 2013; Srikantha U. et al., 2009): частота ранних форм составляет 65%, отсроченных — 10%. Обратное развитие гидроцефалии, возникшей на ранней стадии заболевания, на фоне лечения отмечают в 25%.

Наиболее значимыми предикторами развития гидроцефалии являются зрительные нарушения, парезы черепных нервов и наличие базального экссудата. Эффект вентрикулоперитонеального шунтирования зависит от выраженности туберкулезного поражения (положительный эффект достигался при 3-й степени поражения у 70% больных, при 4-й степени — у более 20%) и от эффективности наружного дренирования (долгосрочный положительный эффект достигался при эффективности наружного дренирования в 45%, при неэффективности — в 18%).

Гидроцефалия как осложнение криптококкового (грибкового) менингита у ВИЧ-негативных взрослых пациентов (Liliang P. et al., 2003): частота — от 9% до 63%. Среди пациентов, которым было проведено вентрикулоперитонеальное шунтирование, отмечены следующие исходы: благоприятный — 63%, неблагоприятный (смерть или вегетативное состояние) — 37%. Факторами риска неблагоприятного исхода

являются значения шкалы комы Глазго не более 8 и длительность нарушения сознания не менее 48 часов.

Особые формы гидроцефалии при менингитах:

- односторонняя гидроцефалия — редкий (менее 1%) вариант гидроцефалии, развивается при односторонней локализации процесса на уровне отверстия Монро, медленно прогрессирует, характеризуется «мягкой» клинической симптоматикой, может быть обусловлен нейроцистцеркозом. Лечение включает вентрикулярное шунтирование и эндоскопические операции с созданием отверстия в прозрачной перегородке и пластикой отверстия Монро;

- сочетание сообщающейся гидроцефалии и субдурального выпота, распространившегося на перiorбитальное пространство;

- окклюзионная гидроцефалия как следствие субдурального выпота в правой половине задней черепной ямы, осложнившего вирусный менингит.

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ СПОРТИВНОЙ ШКОЛЫ

**Н.А. ЗОТОВ, С.В. МАЛЬЦЕВ**

*Казанская государственная медицинская академия, Казань*

**Актуальность.** За последние десятилетия в Российской Федерации значительно ухудшилось состояние здоровья детей всех возрастных групп, что существенно повышает значение профилактических медицинских осмотров, интерес к которым в последнее время вырос и приобрел характер государственной политики.

Современный спорт отличается острейшей борьбой, высоким уровнем спортивных достижений, невиданным ростом физических возможностей человека. Высокий уровень спортивных достижений предъявляет особые требования к качеству подготовки спортсменов. Одно из основных условий высокой эффективности системы подготовки спортсменов заключается в строгом учете возрастных и индивидуальных анатомо-физиологических особенностей, характерных для отдельных этапов развития детей и подростков.

**Цель** исследования — изучение некоторых показателей состояния здоровья юных спортсменов.

**Материал и методы.** Обследованы 94 подростка мужского пола, учащиеся профессиональной футбольной школы, в возрасте от 12 до 18 лет [средний возраст (14,85±1,70) года], длительность пребывания в профессиональном спорте — (6,7±2,1) года.

Группу сравнения составили 136 учеников обычной школы, неспортсмены того же возраста [средний возраст — (14,56±1,64) года].

Обследование включало анкетирование подростков, изучение школьных медицинских карт (Форма 026у) и карт углубленного медицинского осмотра спортсменов, общий клинический осмотр ученика, измерение антропометрических показателей роста и веса, а также показателей, вычисленных при помощи калиперометрии: окружность плеча, кожно-жировые складки бицепса, трицепса, субскапулярная и супраилеальная с последующей оценкой окружности мышц плеча, тощей и жировой массы тела, измерение минеральной плотности костной

ткани (ультразвуковая остеоденситометрия лучевой и большеберцовой костей на аппарате Omnisense 7000).

**Результаты.** Статистически достоверной разницы в росте между школьниками-неспортсменами и спортсменами выявлено не было, дефицит массы тела у спортсменов составил 10,6%, а у школьников 20,6% ( $p < 0,05$ ), причем дефицит одинаково был за счет тощей и жировой масс. Избыточная масса наблюдалась у спортсменов чаще, чем у не занимающихся спортом, и составила соответственно 24,5% и 17,7%, была статистически достоверно выше за счет тощей, а не жировой массы тела, как у школьников.

Снижение минеральной плотности лучевой кости по результатам ультразвуковой остеоденситометрии гораздо чаще (47,06%) встречалось у не занимающихся спортом, чем у спортсменов (16%). Патология костной системы в виде сколиоза и плоскостопия с достоверностью  $p < 0,001$  чаще встречается у подростков, не занимающихся спортом, и составила у них 56,6% и 59,6% против 24,5% и 13,8% у спортсменов соответственно.

Синдром соединительнотканной дисплазии выявлен у футболистов в 38,3% и у школьников в 33,8%, синдром вегетативной дистонии — в 11,8% у спортсменов против 8,5% спортсменов ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные результаты показали, что мальчики-подростки, профессионально занимающиеся футболом, в 2 раза реже имеют дефицит массы тела, в отличие от обычных школьников, не посещающих профессиональные секции, а наличие у них избыточной массы тела связано за счет тощей массы тела. Ввиду высоких физических нагрузок и сбалансированного питания снижение минеральной плотности костной ткани встречается почти втрое реже на верхних конечностях. Патология костной системы в виде плоскостопия и сколиоза встречается в 2 раза реже у спортсменов.

## СИНДРОМЫ ИНТОКСИКАЦИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

О.М. ИБРАГИМОВА, И.В. БАБАЧЕНКО, Л.А. АЛЕКСЕЕВА, Т.В. БЕССОНОВА

НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

**В** патогенезе большинства острых респираторных вирусных инфекций ведущее значение имеет синдром интоксикации, который не всегда выражен клинически, но играет определяющую роль в оценке степени тяжести заболевания и в выборе тактики патогенетической терапии. В связи с чем вместе с общепринятыми критериями выраженности синдрома интоксикации (нарушение самочувствия, аппетита, сна) оценивают симптомы системного воспалительного ответа — ССВО, который характеризуется объективными клиническими и лабораторными критериями. Для оценки лабораторных критериев исследуют гематологические показатели, на основании которых вычисляют лейкоцитарные индексы интоксикации (ЛИИ) в различных модификациях, уровень С-реактивного белка (СРБ), а также концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме и эритроцитах крови и их соотношения.

Проведена оценка клинико-лабораторных показателей 90 детей в возрасте от 4 месяцев до 15 лет с острой респираторной инфекцией (ОРИ) различной этиологии (грипп А и В, респираторная синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), смешанная вирусная инфекция). Изучались показатели гемограммы, полученные на анализаторе Cell-Dyn 1800 (Эбботт), лейкоцитарные индексы интоксикации, концентрации СРБ, ВНСММ в плазме и эритроцитах крови. Методами математической статистики определены средние значения показателей и наличие корреляционной связи

между ними. При смешанной вирусной инфекции отмечалось повышение уровня СРБ до  $(15,5 \pm 10,4)$  мг/л, более высокие показатели ЛИИ, снижение уровня гемоглобина до  $(119,87 \pm 3,28)$  г/л, с нормализацией в динамике. Максимальное увеличение ВНСММ в плазме крови до  $(13,5 \pm 1,45)$  у.е. (при «норме» 6—9 у.е.) и на эритроцитах до  $(24,1 \pm 1,0)$  у.е. (при «норме» 18—22 у.е.), и соответственно изменение их соотношения также отмечено при смешанной вирусной инфекции. При анализе осложненных форм ОРИ отмечено повышение СРБ до  $(52,4 \pm 18,4)$  мг/л у детей с гнойными осложнениями ЛОР-органов и до  $(55,7 \pm 32,7)$  мг/л — с пневмониями. Повышение показателей ЛИИ до 4 у.е. [при «норме»  $(1,0—1,6 \pm 0,5)$  у.е.] отмечалось при развитии катаральных и гнойных осложнений ЛОР-органов, а также пневмоний. Увеличение ВНСММ в плазме и эритроцитах крови выявлено у пациентов с клинически выраженными признаками интоксикации и осложненным течением ОРИ. В ходе корреляционного анализа установлено наличие взаимосвязей разной направленности и силы между ВНСММ, СРБ, ЛИИ, эритроцитарными индексами, лейкоцитами у разных групп пациентов.

Таким образом, выявленные изменения у пациентов с вирусной этиологией заболевания отражают выраженность интоксикации и системного воспалительного ответа, что необходимо учитывать при коррекции этиопатогенетической терапии и прогнозировании развития осложнений.

## КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ — ВКЛАД КАЗАНСКИХ УЧЕНЫХ В ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ, КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

М.Ф. ИСМАГИЛОВ, Е.А. КУЗНЕЦОВА, А.Л. НАБИУЛЛИНА, Р.Х. ХАБИБУЛЛИНА

Казанский государственный медицинский университет, Казань

**А**ктуальность проблемы клещевого энцефалита (КЭ) связана с его широкой распространенностью не только в Республике Татарстан, но и во многих регионах Российской Федерации, значительным полиморфизмом клинических проявлений КЭ, большой частотой стертых и лихорадочных форм, что затрудняет диагностику на ранних сроках заболевания.

**Цель** данной работы — изучение клинико-патоморфологических аспектов КЭ и анализ вклада казанских ученых в исследование эпидемиологии, особенностей клиники и патоморфологии КЭ.

**Материал и методы.** Был проведен анализ литературных данных и результатов обследований пациентов, перенесших КЭ, наблюдавшихся в различных лечебных учреждениях Республики Татарстан.

**Результаты.** Анализ литературных данных показал большой вклад казанских ученых в изучение проблемы КЭ. В XIX в. о существовании КЭ не было известно. Однако в 1899 г. доцент кафедры нервных болезней Казанского императорского университета В.П. Первущин (1869—1954) в своей статье «Прогрессирующая форма неврита плечевого сплетения» предположил вирусную этиологию данного заболевания, считая его возможным

возбудителем нейротропный вирус КЭ. В дальнейшем, работая в Пермской области, он наблюдал больных с диагнозом «атипичный полиомиелит взрослых», в сыворотке крови которых были обнаружены антитела к вирусу КЭ.

Выдающийся невропатолог и нейрогистолог Л.О. Даркшевич (1858—1925), заведующий кафедрой нервных болезней (1892—1916), внес большой вклад в изучение КЭ. На кафедре руководил работой по проблемам нейроинфекций. Описал особые формы неврита плечевого сплетения, подметил его характерную клиническую картину, течение, сезонность и высказал предположение о его инфекционной природе. Занимаясь изучением кожевниковской эпилепсии, рассматривал ее как последствие особой нейротропной инфекции с корковой локализацией патологического процесса и одним из первых рекомендовал хирургическое лечение этого заболевания.

Изучение эпидемиологии и патоморфологии КЭ на протяжении многих лет было продолжено другими казанскими учеными. В 1927 г. Л.И. Омороков (1881—1971) предположил, что в возникновении кожевниковской эпилепсии играют роль кровососущие

насекомые. Позже им был сделан вывод, что причиной кожевниковской эпилепсии является КЭ. Г.Л. Хасис с сотрудниками на территории Татарии наблюдал группу остролихорадящих больных, клиническая картина которых не укладывалась в нозологические рамки диагностированного у них гриппа. В 1955 г. Г.Л. Хасис пришел к выводу, что у ранее обследованных им больных была доброкачественная непаралитическая форма, что позволило рассмотреть наблюдаемое заболевание как проявление ослабленной клещевой нейроинфекции. Г.Л. Хасис отметил необходимость дифференциальной диагностики острых лихорадочных состояний с непаралитическими формами КЭ.

Иммунологическим и патофизиологическим аспектам КЭ были посвящены исследования казанских патофизиологов — А.Д. Адо (1909—1997) и его сотрудников, проводивших опыты по введению лабораторным животным культуральной тканевой вакцины против КЭ и выделивших новые антигенные субстанции, названные промежуточными антигенами.

Кроме того, в Казани активно разрабатывались методы терапии и профилактики КЭ. Еще в 1943 г. В.П. Первушин предложил применение специфической сыворотки для лечения, а с целью профилактики — активную иммунизацию инактивированной вакциной.

Анализ результатов обследований пациентов, перенесших КЭ, показал преобладание стертых и лихорадочных форм, реже наблюдалась менингеальная форма, еще реже — полиомиелитическая и менингоэнцефалитическая. Анализ нейрофизиологических данных показал, что в острый период КЭ нарушается

функциональная активность головного и спинного мозга при всех клинических формах. Даже при стертых и лихорадочных формах в острый период заболевания, по данным стимуляционной электромиографии, снижаются скорости проведения по двигательным волокнам нервов верхних конечностей на участке «передний рог спинного мозга — подмышечная впадина». По данным электроэнцефалографии, отмечается замедление биоэлектрической активности головного мозга в виде медленных волн тета- и дельта-диапазона.

При всех клинических формах КЭ наблюдаются нарушения функций внутренних органов различной степени выраженности. Изменения деятельности сердечно-сосудистой системы наиболее часто проявляются в виде артериальной гипотонии, синусовой брадикардии и аритмии. В остром периоде КЭ нередко имеют место катаральные явления верхних дыхательных путей. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта чаще всего проявляются в виде диспепсических расстройств, почти у половины больных — увеличение размеров печени в острый период заболевания.

#### **Выводы.**

1. Казанские ученые внесли большой вклад в изучение проблемы клещевого энцефалита.

2. При всех клинических формах клещевого энцефалита в остром периоде изменяется функциональная активность головного и спинного мозга, а также нарушается функция многих внутренних органов, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

## **НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ОСТРЫЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**М.Ф. ИСМАГИЛОВ, Е.А. КУЗНЕЦОВА, А.Л. НАБИУЛЛИНА, Р.Х. ХАБИБУЛЛИНА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**А**ктуальность проблемы клещевого энцефалита (КЭ) связана не только с широкой зоной его географического распространения, но и обусловлена большой частотой стертых и лихорадочных форм, проявляющихся инфекционно-токсическим синдромом при негрубо выраженной неврологической симптоматике, в связи с чем пациенты с данными формами КЭ главным образом наблюдаются терапевтами, и диагноз КЭ может быть не установлен, если нет очевидного эпидемиологического анамнеза. Как свидетельствуют данные литературы, даже при стертых и лихорадочных формах КЭ нарушается функционирование различных отделов нервной системы, в особенности неспецифических структур мозга, диэнцефальной области и передних рогов спинного мозга, что обуславливает соответствующую клиническую картину отдаленного периода. Следовательно, патология нервной системы не всегда своевременно диагностируется, и пациенты не получают адекватную терапию.

Учитывая вышесказанное, **цель** настоящего исследования — изучение особенностей функциональной активности головного и спинного мозга у пациентов с КЭ в зависимости от клинической формы и периода заболевания с помощью нейрофизиологических методов исследования.

**Материал и методы.** Был проведен анализ результатов нейрофизиологических исследований,

проведенных у пациентов, перенесших КЭ, наблюдавшихся в различных лечебных учреждениях Республики Татарстан, включая собственные исследования. Нейрофизиологические методы исследования включали электроэнцефалографию (ЭЭГ), игольчатую, поверхностную и стимуляционную электромиографию (ЭМГ), выполненные по общепринятым методикам на электрофизиологическом комплексе «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» (Иваново).

**Результаты.** По данным ЭЭГ, наибольшие изменения биоэлектрической активности головного мозга выявляются в острый период менингоэнцефалитической формы КЭ. Они характеризуются снижением вольтажа, наличием генерализованной медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона, на фоне которой регистрируются признаки эпилептиформной активности преимущественно в виде билатерально-синхронных вспышек острых волн и комплексов «острая волна — медленная волна». Одной из особенностей КЭ является непостоянство ЭЭГ на протяжении одной записи. Кроме того, снижается реакция на фотостимуляцию и гипервентиляцию.

При менингеальной и полиомиелитической формах КЭ изменения ЭЭГ сходные, однако менее выраженные. При лихорадочной форме изменения ЭЭГ встречаются реже, в основном заключаются в угнетении и деформации альфа-ритма.

В отдаленный период КЭ на ЭЭГ сохраняется локальная или диффузная медленноволновая активность. При наличии у пациентов гиперкинезов или эпилептических приступов изменения на ЭЭГ более выраженные и полиморфные, включают комплексы острых и медленных волн, полиспайков.

По результатам ЭМГ-исследования, наибольшие изменения выявляются у пациентов, перенесших полиомиелитическую форму. Характерны изменения ЭМГ с преобладанием II типа по классификации Ю.С. Юсевич, наличие постоянной спонтанной активности в виде потенциалов фасцикуляций. По данным стимуляционной ЭМГ, преобладают нарушения проведения по двигательным волокнам срединного и локтевого нерва на участке «подмышечная впадина — передний рог спинного мозга», выявляются блоки проведения F-волн.

При других клинических формах КЭ изменения ЭМГ менее выражены, однако даже при стертых и лихорадочных формах в острый период заболевания,

по данным стимуляционной ЭМГ, снижаются скорости проведения по двигательным волокнам нервов верхних конечностей на участке «передний рог спинного мозга — подмышечная впадина».

**Заключение.** Анализ нейрофизиологических данных показал, что в острый период клещевого энцефалита нарушается функциональная активность головного и спинного мозга при всех клинических формах. Данные изменения могут протекать субклинически и, соответственно, поздно диагностироваться, что, в свою очередь, затрудняет диагностику в отдаленный период заболевания и снижает эффективность проводимых мероприятий.

Таким образом, при подозрении на клещевой энцефалит, в особенности в эндемичных районах при наличии соответствующего анамнеза, рекомендуется проведение ЭЭГ и расширенного ЭМГ-исследования с целью уточнения диагноза, раннего выявления вовлечения структур нервной системы и проведения адекватной терапии.

## ЗНАЧЕНИЕ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А В РАЗВИТИИ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

**А.В. ИШБУЛДИНА, Т.П. МАКАРОВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**Цель** — изучение содержания секреторного IgA в суточной моче при хроническом пиелонефрите у детей. Под наблюдением находилось 125 детей.

**Метод** основан на определении содержания секреторного иммуноглобулина А с помощью простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini. Под наблюдением находилось 125 детей.

**Результаты.** Анализ результатов по изучению уровня sIgA в суточной моче у всех обследуемых детей показал, что в активной фазе пиелонефрита достоверной разницы по сравнению с контролем не отмечено ( $p>0,05$ ). При сравнении изучаемых показателей в зависимости от форм пиелонефрита в активной фазе заболевания выявлены достоверно повышенные его значения только при ВДПН  $[(0,98\pm 0,12\times 10^{-2})$  г/л], а при обструктивных формах пиелонефрита данные показатели были достоверно снижены, с максимальной реализацией при ВОПН  $[(0,47\pm 0,032\times 10^{-2})$  г/л,  $p<0,05$ ]. На 14-й день стандартной терапии, отмечено снижение уровня sIgA при ВДПН  $[(0,72\pm 0,12\times 10^{-2})$  г/л], а при ВОПН показатель sIgA имел тенденцию к повышению  $[(0,58\pm 0,09\times 10^{-2})$  г/л], однако он был по-прежнему достоверно ниже значений контрольной группы. При ВДОПН  $[(0,67\pm 0,18\times 10^{-2})$  г/л] значения данного имму-

ноглобулина повышались до контрольного показателя. Через 1 месяц после выписки значения sIgA при ВДПН  $[(0,63\pm 0,15\times 10^{-2})$  г/л] и ВДОПН  $[(0,65\pm 0,1\times 10^{-2})$  г/л] были на уровне показателей контрольной группы  $[(0,68\pm 0,012\times 10^{-2})$  г/л],  $p>0,05$ , а при ВОПН по-прежнему достоверно не доходили до показателей группы контроля ( $p<0,05$ ).

Уровень sIgA имел обратные корреляции с длительностью воспалительного процесса в почках ( $r=-0,75$ ,  $p<0,05$ ). При проведении корреляционного анализа между уровнем секреторного IgA и показателями, отражающими функциональное состояние почек, выявлены следующие корреляции: с реабсорбцией фосфатов ( $r=0,75$ ,  $p<0,001$ ), аммиаком мочи ( $r=0,73$   $p<0,001$ ), титруемой кислотностью ( $r=0,76$   $p<0,001$ ) и с аминным азотом мочи ( $r=-0,72$ ,  $p<0,001$ ).

**Вывод.** Низкий уровень этого иммуноглобулина при обструктивных формах пиелонефрита, который отличается часто рецидивирующим течением и высокой активностью воспалительного процесса, может быть связан с угнетающим действием бактерий на его синтез или истощением его продукции при чрезвычайно высокой потребности в условиях частого возникновения рецидивов бактериальной инфекции.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

**Г.Р. КАМАШЕВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**В** формировании тяжелых форм atopического дерматита (АД) большое значение играют бактериальные и грибковые инфекции, требующие назначения комбинированных местных препаратов, в состав которых, кроме кортикостероидов, входят антибактериальные и антимикотические средства.

**Цель** исследования — оценка клинической эффективности комбинированного препарата «Пимафукорт»,

содержащего гидрокортизон, натамицин и неомицин, у больных с тяжелыми формами АД в стадии обострения.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 45 пациентов в возрасте от 4 мес до 18 лет с тяжелыми формами АД в стадии обострения. Бактериологическое обследование пораженной кожи у 35 больных выявило наличие бактериальной

(*Staphylococcus aureus*, высокие титры *Staphylococcus epidermitis*) и грибковой (*Candida albicans*) инфекций. Лечение включало назначение гипоаллергенной диеты, антигистаминных препаратов, топической терапии с использованием анилиновых красителей на мокнущие участки, увлажняющих средств и крема «Пимафукорт», обладающего противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым действием. Крем «Пимафукорт» наносился на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 2 нед. Оценка клинической эффективности проводилась с использованием индекса SCORAD перед началом лечения и к концу 2-й нед.

**Результаты исследования.** У всех больных перед началом лечения кожный процесс носил распространенный характер с выраженной гиперемией, инфильтрацией, сухостью, эскориациями, мокнутиями, корочками. Площадь поражения составила (40,2±1,9)%. Высыпания сопровождалась зудом различной интенсивности и нарушением сна [соответственно (7,9±0,5) и (6,3±0,8) баллов по десятибалльной шкале]. Индекс SCORAD перед началом лечения составил (44,2±4,3) балла. К

концу 2 нед лечения площадь поражения снизилась до (5,3±1,2)%, зуд отсутствовал или был незначительный у 91%, умеренный — у 9% больных. Средние баллы интенсивности зуда и нарушения сна составили соответственно 2,0±0,4 ( $p<0,001$  по сравнению с исходными показателями) и 1,9±0,2 ( $p<0,001$ ). Индекс SCORAD снизился до (8,2±1,4) баллов ( $p<0,001$ ). В результате проведенного лечения состояние клинической ремиссии (отсутствие высыпаний и зуда) было достигнуто у 20%, значительное улучшение (сохранялась незначительная гиперемия, сухость кожи) у 66,7% больных. У 13,3% имела место умеренная эритема, инфильтрация, зуд, что потребовало продолжения лечения в течение последующих 5—7 дней. В ходе лечения побочных явлений зарегистрировано не было.

**Заключение.** Использование комбинированного препарата Пимафукорт позволяет эффективно и безопасно контролировать хроническое воспаление в коже у больных с тяжелыми формами атопического дерматита в стадии обострения, воздействуя на основные звенья патологического процесса.

## КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ГЕНОМА ПРИ АНГИНЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

И.Э. КРАВЧЕНКО

Казанский государственный медицинский университет, Казань

**Цель** — определение клиничко-патогенетических механизмов развития патологических процессов при стрептококковой ангине на уровне дестабилизации клеточного генома.

**Материал и методы.** Обследовано 330 больных различными формами ангины, обусловленной *Streptococcus pyogenes*. Цитогенетическими методами изучено состояние генома соматических клеток. Исследовано состояние оксидантно-антиоксидантной, иммунной систем и метаболической системы ацетилирования в динамике заболевания. Изучена токсигенность культур *S.pyogenes*, выделенных от больных методом ПЦР-амплификации и мутагенность культур в эксперименте на белых мышах и *Crepis capillaries* с использованием цитогенетических методов.

**Результаты.** У больных стрептококковой ангиной в острый период заболевания и период реконвалесценции зарегистрировано достоверное повышение уровня эритроцитов с микроядрами [(0,19±0,01)%,  $p<0,001$ ] и лимфоцитов с хромосомными аберрациями [(5,22±0,63)%,  $p<0,001$ ] в периферической крови по сравнению с показателями у здоровых лиц [(0,11±0,01)% и (2,0±0,57)% соответственно]. Исследовали факторы, влияющие на интенсивность мутагенеза: действие стрептококка и его токсинов, а также состояние восприимчивого организма. В 100% культур *S.pyogenes*, полученных от больных ангиной, обнаружен ген *spe B*, который ингибирует клеточные и гуморальные факторы иммунной защиты организма, а также ген *spe F*, обладающий мутагенными, суперантигенными свойствами. Обработка семян *Crepis capillaries* живой культурой *S.pyogenes* приводила к увеличению количества аберраций хромосом [(3,97±0,74)%, контроль — (0,85±0,35)%;  $p<0,001$ ]. Зарегистрировано увеличение уровня эритроцитов с микроядрами в периферической крови мышей при внутрибрюшинном введении живой культуры *S.pyogenes* [(0,98±0,02)%,

контроль — (0,37±0,01)%;  $p<0,01$ ]. У больных ангиной отмечено достоверное повышение количества первичных и конечных продуктов липопероксидации [гидроперекисей — (23,15±0,31) отн.ед/мл,  $p<0,001$ ; малонового диальдегида — (6,35±0,35) мкмоль/л,  $p<0,001$ ], обладающих мутагенной активностью, на протяжении всего периода заболевания. Установлено достоверное снижение антиоксидантной емкости сыворотки крови (12,99±0,24, здоровые — 25,00±0,11;  $p<0,001$ ). Выявлены изменения в иммунной системе: достоверное снижение CD4 (38,66±1,33;  $p<0,05$ ), повышение HLA-DR лимфоцитов (18,94±1,28;  $p<0,001$ ), спон. НСТ-теста (36,84±2,97;  $p<0,001$ ), ЦИК (0,056±0,003;  $p<0,001$ ) в острый период и в период реконвалесценции. Цитогенетические изменения у больных ангиной коррелируют с дисбалансом в оксидантно-антиоксидантной и иммунной системах. Исследовано состояние генетически детерминированной системы ацетилирования, осуществляющей метаболизм лекарственных средств. Быстрый тип ацетилирования регистрировался преимущественно при первичной и лакунарной ангине (57% и 62% больных). При повторной и фибринозно-некротической формах ангины чаще преобладал медленный фенотип (62,7% и 58,3% больных), который сочетался с изменениями в цитогенетическом статусе, оксидантно-антиоксидантной и иммунной системах.

**Выводы.** Выявленный феномен нестабильности клеточного генома является типовым патологическим процессом при ангине, обусловленной *S.pyogenes*, и проявляется нарушениями генетического аппарата соматических клеток. Дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной и иммунной системах при участии систем биотрансформации определяет степень нестабильности генома и является связующим звеном в патогенезе стрептококковой ангины. *S.pyogenes* обладает мутагенной и токсигенной активностью и способен индуцировать цитогенетические нарушения в соматических клетках.

## ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ А, М, G В РАЗВИТИИ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Т.П. МАКАРОВА, А.В. ИШБУЛДИНА

Казанский государственный медицинский университет, Казань

**Цель** — определить уровень иммуноглобулинов в моче у детей с различными формами хронического пиелонефрита.

**Метод** основан на определении содержания иммуноглобулинов классов А, М, G с помощью простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini. Под наблюдением находилось 125 детей.

**Результаты.** Анализ результатов по изучению уровня IgA в суточной моче у всех обследуемых детей показал, что в активной фазе отмечено достоверно повышенное его содержание в суточной моче  $[(0,93 \pm 0,1 \times 10^{-2})$  г/л] по сравнению с контрольной группой  $[(0,2 \pm 0,003 \times 10^{-2})$  г/л,  $p < 0,05$ ]. Максимальные значения данного иммуноглобулина выявлены при ВОПН  $[(1,3 \pm 0,3 \times 10^{-2})$  г/л]. На 14-й день терапии у детей при всех формах пиелонефрита содержание IgA в суточной моче достоверно снижалось, достигая показателей контрольной группы при ВДПН  $[(0,1 \pm 0,07 \times 10^{-2})$  г/л] и ВДОПН  $[(0,1 \pm 0,01 \times 10^{-2})$  г/л]. При ВОПН  $[(0,3 \pm 0,08 \times 10^{-2})$  г/л] уровень данного иммуноглобулина по-прежнему достоверно не доходил до показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Через месяц после выписки из стационара иммуноглобулин А не обнаружен.

При анализе содержания в суточной моче IgG в целом по группе выявлено его достоверное повышение по сравнению с группой контроля  $[(2,0 \pm 0,19 \times 10^{-2})$  г/л;  $p < 0,05$ ]. Максимально повышенные показатели выявлены при обструктивных формах пиелонефрита ВОПН  $[(2,2 \pm 0,24 \times 10^{-2})$  г/л;  $p < 0,05$ ] и ВДОПН  $[(1,6 \pm 0,34 \times 10^{-2})$  г/л;  $p < 0,05$ ] по сравнению с ВДПН  $[(1,4 \pm 0,56 \times 10^{-2})$  г/л;

$p < 0,05$ ]. Через 14 дней терапии достоверное снижение уровня IgG отмечено при всех формах пиелонефрита, при этом его показатели не достигали значений контрольной группы. При ВОПН уровень IgG снижался недостоверно и по-прежнему отличался от показателей контрольной группы  $[(1,5 \pm 0,25 \times 10^{-2})$  г/л;  $p < 0,05$ ]. При исследовании содержания уровня IgG в моче через 1 месяц после стандартной терапии наблюдается его снижение до нулевых отметок при всех формах пиелонефрита.

Анализ результатов по изучению уровня IgM в суточной моче в целом по группе больных пиелонефритом в активной фазе заболевания выявил достоверное повышение его содержания по сравнению с контрольной группой [соответственно  $(0,26 \pm 0,06 \times 10^{-2})$  г/л и  $0 \times 10^{-2}$  г/л];  $p < 0,05$ .

При изучении содержания IgM в суточной моче по формам пиелонефрита максимальные значения наблюдались только при ВОПН  $[(0,3 \pm 0,07 \times 10^{-2})$  г/л] и ВДОПН  $[(0,2 \pm 0,13 \times 10^{-2})$  г/л]. После 14 дней терапии уровень IgM в суточной моче оставался достоверно повышенным только при ВОПН  $[(0,1 \pm 0,03 \times 10^{-2})$  г/л], а при ВДПН и ВДОПН не определялся. Через месяц после выписки иммуноглобулина М в суточной моче не выявлено.

**Вывод.** Максимально повышенные значения иммуноглобулинов А, М, G при обструктивном пиелонефрите и сохраняющиеся показатели через 14 дней терапии могут говорить о наиболее выраженном повреждении почечного фильтра при данной форме заболевания.

## НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ АНТИБИОТИКАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕ

Л.М. МАЛЫШЕВА

Казанский государственный медицинский университет, Казань

**А**нтибиотикотерапия позволяет кардинально решать проблему снижения заболеваемости и смертности от инфекционной патологии в педиатрии. Одновременно повышается вероятность развития дисбиоза кишечника. Инфекционный механизм антибиотикассоциированной диареи (ААД) — это избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры. Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с определенными клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков, получил название «антибиотикассоциированный дисбактериоз кишечника» (ААДБК).

**Цель** исследования — изучение состояния микробиотоза кишечника у детей с ААД в возрастном аспекте и определение клинико-лабораторных вариантов течения ААДБК.

Нами обследованы 150 детей с ААД. В возрастном аспекте преобладали дети раннего возраста (до 1 года — 31%, 1—3 года — 34%); детей с 3 до 15 лет было 35%. Структура фоновых заболеваний: у 55% детей имел место атопический дерматит, у 20% детей старше

2 лет — дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), у 16% — лямблиоз кишечника, у 9% старше 5 лет — хронические очаги воспаления носоглотки.

**Методы исследования.** Анализ клинических наблюдений, бактериологические исследования, оценка эффективности комплексной терапии.

**Результаты исследования.** Микробный пейзаж у наблюдаемых пациентов по результатам бактериологических исследований: ААД, обусловленная *Clostridium difficile* — 28% случаев; из них в 18% выявлены ассоциации клостридий с другими микроорганизмами: *Klebsiella pneumoniae seu oxytoca* — 20%; *Staph. aureus* — 28%; *Clostridium perfringens* (10×4) — 2%; *E. Coli haemoliticus*. (10×8) — 40%; *Candida albicans* (10×6) — 10%. При этом дефицит нормофлоры обнаружен у 68% пациентов с ААДБК.

Таким образом, клинико-лабораторный анализ результатов исследования позволил выделить следующие варианты ААДБК у детей в возрастном аспекте:

- ААДБК I степени (дефицитный) — 21%, у детей с 3 до 15 лет;

- ААДБК II—III степени — 41%, у детей до 2 лет; ААДБК II—III степени в сочетании с atopическим дерматитом — 29%, у детей до 1 года; ААДБК в сочетании с atopическим дерматитом, лямблиозом и ДЖВП — 9%, у детей 2—5 лет.

Варианты течения клостридиоза: асимптомное носительство у грудных детей — 12%; ААДБК субкомпенсированный (энтерит) — у детей 1—7 лет — 86%; среднетяжелые формы энтеро- и гемоколита у детей старше 7 лет — 2%.

Диарейный синдром обычно развивался после третьего дня лечения антибиотиками (защищенные пенициллины, цефалоспорины) и длился до 10—15 дней. Кандидозный дисбиоз во всех случаях протекал в виде кандидобактериальной или кандидопротозойной микст-инфекции с вариабельной клинической картиной.

Терапевтическая коррекция ААДБК включала:

- Этиотропная терапия — эрадикация *Clostridium difficile* (энтерол, метронидазол, ванкомицин).

- Селективная деконтаминация (кишечные антисептики-нитрофураны: эрсефурил, энтерофурил, нифуратель).

- Специфические бактериофаги (моно- и поливалентные).

- Сорбционная терапия — элиминация микробных тел, токсинов (смекта, лактофильтрум, фильтрум, энтеросгель).

Восстановительный этап — контаминация: заселение нормальной микрофлорой (III—IV поколение пробиотиков: бифидорм, линекс, аципол, бифидумбактерин-форте, пробифор).

- Пребиотики (хилак-форте, лактулоза).
- Ферменты (креон, микразим, панкреатин).
- Иммуноterapia (КИП, кипферон).

Наиболее перспективным направлением в лечении и профилактике ААД у детей является использование пробиотиков. Многолетний опыт применения пробиотика 3-го поколения линекс позволяет сделать вывод о его высокой эффективности по клинико-лабораторным показателям.

#### **Заключение.**

• Антибиотикассоциированная диарея развивалась у пациентов на 2—10-й день антибактериальной терапии.

• В 79% случаев ААД обнаружен дисбиоз кишечника II—III ст. преимущественно у детей до 3 лет, получавших защищенные пенициллины и цефалоспорины.

• У 21% пациентов старше 3—7 лет обнаружен дефицит нормофлоры I ст. или эубиоз на фоне терапии макролидами (ААД неинфекционной природы).

• Адекватная терапевтическая коррекция способствовала купированию ААД в течение 2 нед.

У 90% пациентов с антибиотикассоциированным дисбиозом кишечника и atopическим дерматитом была отмечена клиническая эффективность комплексной терапии, включавшей перечисленные выше этапы коррекции, с хорошей переносимостью, без побочных реакций. С целью профилактики ААДБК в группах риска целесообразно рекомендовать применение пробиотиков III поколения одновременно с антибиотикотерапией.

## **О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ФОНЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

**Р.Н. МАМЛЕЕВ**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

Назначение пробиотических средств на фоне применения антибактериальных препаратов остается одним из наиболее дискуссионных вопросов современной педиатрической инфектологии. Врач, назначающий антибиотик, находится в ожидании возможных побочных эффектов, и сформировавшийся в настоящее время «обычай медицинской практики» побуждает многих врачей «профилактировать дисбактериоз» при назначении антибиотиков. Ситуация «подогревается» недобросовестной рекламой, оказывающей информационное давление на родителей, нередко дающих пробиотики своим детям без ведома врача.

Нами обследовано 23 ребенка (18 девочек и 5 мальчиков в возрасте от 1,5 мес до 12 лет). Критерием включения в исследование было назначение пробиотических препаратов, содержащих *Enterococcus faecium*, на фоне системной антибиотикотерапии (АБТ). Большинство пациентов получили один курс АБТ, 5—2 курса и 2—3 последовательных курса АБТ. Именно у тех пациентов, кто получал 2—3 курса АБТ, чаще отмечалась диарея, при этом назначение пробиотика мало повлияло на частоту и консистенцию стула.

Бактериологическое исследование мочи, проведенное на фоне АБТ или сразу после ее окончания, выявило у всех пациентов высокий титр *Enterococcus*

*faecium*, устойчивых к большинству антибактериальных препаратов и сохранивших чувствительность только к ванкомицину и линезолиду.

У большинства детей отмечалась «бессимптомная» бактериурия; наличие у 5 детей бактериурии, сопряженной с лейкоцитурией, потребовало от врачей «санации» мочи системным назначением ванкомицина, при этом у 2 детей развились нежелательные лекарственные реакции на введение антибиотика.

#### **Выводы.**

Выявление *Enterococcus faecium* в моче после назначения содержащих эту симбионту препаратов является следствием контаминации мочи фекальной микрофлорой (преаналитическая ошибка, ошибка забора материала) или проявлением феномена ее транслокации из кишечника в мочевую систему (более вероятно у мальчиков и значима для пациентов с рецидивирующей уроинфекцией).

Назначение препаратов, содержащих *Enterococcus faecium*, должно осуществляться только при доказанном их дефиците в кишечнике и клинической значимости этого дефицита для пациента, поскольку сама бактерия может стать возбудителем тяжелых и резистентных к терапии заболеваний.

Назначение *Ex juvantibus* препаратов, содержащих *Enterococcus faecium*, следует считать полипрагмазией, в ряде случаев сопряженной с ятрогенной.

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ИНФЕКЦИОННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ г. УФЫ

М.А. МАМОН, В.Б. ЕГОРОВ, Е.А. СОЛОДКАЯ, А.П. МАМОН, Э.М. МИНГАЗОВА, А.С. СВИРИНА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

**П**роблема острых кишечных инфекций (ОКИ) является весьма актуальной вследствие их полиэтиологичности, повсеместного распространения и сравнительно низкой эффективности применяемых химиотерапевтических и иммунологических средств. Это в большой мере связано со своеобразием биологической природы возбудителей.

Вызывать ОКИ могут простейшие, бактерии и вирусы. Последние годы наметилась тенденция к смене возбудителей: снизилась заболеваемость дизентерией и сальмонеллезом, отмечается тенденция роста заболеваемости ОКИ, вызванной условно-патогенной флорой (УПФ), рост ротавирусной инфекции. Однако уровень заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии остается высоким и не снижается их частота.

Нами проведен анализ клинических историй болезни больных, находившихся на стационарном лечении в 5-м кишечном отделении 4-й инфекционной больницы г. Уфы в 2012 г.

Под нашим наблюдением было 1 119 больных в возрасте от 1 до 3 мес — 32 больных, от 3 до 6 мес — 61, от 6 мес до 1 года — 199, от 1 до 2 лет — 294, от 2—3 лет — 140, от 3 до 7 лет — 252, от 7—14 лет — 114, от 14 до 17 лет — 28 человек. Тяжелая форма — у 7 больных, средней тяжести — у 994, легкая — у 2.

Бактериологически диагноз подтвержден выделением из кала *sh.dys* у 16 (1,43%), *salm.* — 37 (3,3%), *sh.fl.* — у 45 (4,2%), *sh. Sonnei* — у 2 (0,17%), ЭПКП — у 107 (9,5%), ротавирусная этиология (ИФА и ПЦР) — у 146 (13%). Другие уточненные бактериальные кишечные инфекции — 461, в их числе вызванные *Cl.perfringens*, *B.Klebsiella*, *Proteus*, *B.Cereus*, *Pseudomonas Aerogenosa*. Характерными были боли в животе (80%), жидкий стул (100%), рвота (90%), снижение аппетита (100%).

Наиболее характерна диарея — учащенная дефекация, при которой стул имеет жидкую консистенцию: протекают ОКИ в виде гастроэнтерита, энтероколита и

колита. Диарейный синдром сочетается с общеинфекционным синдромом. Симптомы интоксикации были выражены. Температура повышалась от 38° до 40° С, тошнота и рвота были у 90%, стул частый (до 20 раз) с примесью слизи и крови.

Каких-либо симптомов, специфических только для той или иной этиологии кишечных инфекций не существует. Только по длительности срока инкубации или отсутствию лихорадки, характеру стула (цвет, объем) можно предполагать ту или иную этиологию.

На основании анализа клинико-лабораторных исследований установлено, что увеличилось число ОКИ, вызванной УПФ, имеет место тенденция ротавирусной инфекции, а также микст-инфекция (ротавирусы+стафилококковая). Клинически микст-инфекция характеризуется более продолжительным течением за счет выраженного синдрома интоксикации и быстрого развития эксикоза.

Таким образом, несмотря на неплохую подтверждаемость этиологии кишечных инфекций в целом, уровень заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии остается высоким и не снижается их частота и актуальность. Необходимо расширить бактериологическое обследование кишечных больных не только на дизентерию, сальмонеллез, эшерихиоз и на другую как патогенную, так и условно-патогенную флору, шире проводить серологическое обследование, в том числе на ротавирусы, норавирусы, для этого нужен достаточный набор антигенов, диагностических сывороток для идентификации многочисленных серологических типов различных видов микробов, использовать ПЦР. Только таким путем можно будет снизить процент кишечных инфекций неустановленной этиологии. Окончательное подтверждение диагноза возможно лишь на основании лабораторных данных, из которых ведущее значение принадлежит положительным результатам бактериологических исследований.

## ПОИСК ВОЗМОЖНЫХ ПРЕДИКТОРОВ СТОЙКОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ С МОНО- И СОЧЕТАННОЙ ХГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Э.Р. МАНАПОВА, В.Х. ФАЗЫЛОВ

Казанский государственный медицинский университет, РЦЛБ СПИД и ИЗ МЗ РТ, Казань

**Ц**ель исследования — оценка ответа на противовирусную терапию HCV-инфекции различными формами интерферонов-альфа и рибавирином на 12 неделе лечения и наблюдения как предиктора получения стойкого вирусологического ответа (СВО) и отсутствия рецидивов у моно- и пациентов с сочетанной ХГС/ВИЧ-инфекцией.

**Материал и методы.** В исследование было включено 208 пациентов с ХГС (48% муж. и 52% жен.), ранее не получавших анти-ХГС и антиретровирусную терапию, со сроком инфицирования ХГС до 10 лет, ВИЧ — 6,71±0,41. Пациенты были разделены на

4 группы — первая (n=81) и вторая (n=77) — ХГС-моноинфицированные, третья (n=40) и четвертая (n=10) — с сочетанной ХГС/ВИЧ-инфекцией. Больные первой и третьей группы получали ПегИФН $\alpha$ 2а (пегасис 180 мкг/нед) и рибавирин (доза определялась в зависимости от генотипа ХГС), второй и четвертой — стандартные ИФН- $\alpha$  индукционным методом в сочетании с рибавирином (800—1200 мг/сут в зависимости от массы тела). ИФН- $\alpha$  (5 млн МЕ/сут) использовался ежедневно в первые 2—3 месяца ПВТ, затем, в зависимости от побочных реакций, доза снижалась до 3 млн МЕ/сут, часть пациентов с удо-

влетворительной переносимостью получали по 5 млн МЕ/сут до окончания намеченного курса. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности инфицирования вирусом гепатита С, уровням воспалительной активности. У ХГС-моноинфицированных вирусная нагрузка (ВН) до лечения была низкой (в ПЦР РНК-НСV<400 000 МЕ/мл) — у 56% и 51%, высокой (>400 000 МЕ/мл) — у 44% и 49% больных, соответственно в сравниваемых группах. Исходные показатели ВН у пациентов с сочетанной ХГС/ВИЧ-инфекцией определялись: высокой — у 68% и 30%, низкой — у 32% и 70%, соответственно в 3-й и 4-й группах; наблюдаемые находились в III ст.— 33(66%) или IVA — 17 (34%); низкая ВН ВИЧ-РНК в ПЦР (<10 000 копий/мл) выявлена у 31 (62%), средняя (10 000—100 000 копий/мл) у 19 (38%) пациентов; уровень CD4+ клеток составил (0,642±0,03)мкл [(28,0±1,23)%. Клинико-лабораторный мониторинг ПВТ ХГС проводился на сроках — до начала терапии, 4, 12, 24, 36, 48-й неделях терапии, а также через 4, 12, 24 нед после окончания лечения.

## PANDAS-ТИКОЗНЫЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ

**С.Э. МУНАСИПОВА, З.А. ЗАЛЯЛОВА**

*Казанский государственный медицинский университет,*

*Республиканский клиничко-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии, Казань*

**В**ведение. «Детские аутоиммунные нейропсихические нарушения, ассоциированные со стрептококковой инфекцией» (PANDAS) — относительно новый синдром, впервые описанный в 1998 г. Swedo и соавт., характеризующийся тиками в сочетании с обсессивно-компульсивными расстройствами (ОКР), двигательной гиперактивностью, дефицитом внимания. Предполагается, что в основе PANDAS-синдрома лежат аутоиммунные механизмы, связанные с продукцией антинейрональных антител и сопряженные с инфекцией β-гемолитическим стрептококком группы А.

**Цель** — изучить взаимосвязь между иммунными факторами и клинической картиной у пациентов с тиками с хронической стрептококковой инфекцией в анамнезе.

**Материал и методы.** Общевневрологический осмотр, лабораторные исследования, которые включали ОАК, АСЛ-О, РФ, СРБ, смыв из носоглотки на бета-гемолитический стрептококк; циркулирующие иммунные комплексы, антинейрональные антитела к нейронам хвостатого ядра, скорлупы и префронтальной коры, иммуноглобулины А, М, G, Е; анализ провоспалительных медиаторов: CD4, CD8, CD4+/CD8+, Th-1 и Th-2 цитокины.

**Результаты.** Было обследовано 25 человек, из них 16 мужского и 9 женского полов. Средний возраст пациентов составил (21,04±9,36) года, средняя про-

**Результаты.** СВО у моноинфицированных получен в 1-й группе у 88% (n=71), во 2-й — у 83% (n=53) пациентов. Эффективность лечения у пациентов 3-й и 4-й группы определялась достижением СВО у 71% (n=28) и 100% (n=10). Достижение СВО составило в группе моноинфицированных 79% и 82% соответственно, и у 93% и 100% коинфицированных — при получении РВО, ВО (48 нед ПВТ) и ВО (12 нед наблюдения) при применении различных форм ИФН-α и рибавирина; при наблюдении в течение (7,5±0,11) года больных, получавших ИФН-α, и (3,5±0,11) года — PegИФНα2a, ни один из пациентов не дал рецидив в отдаленном периоде. Наилучшие результаты были получены у коинфицированных при индукционном способе ПВТ, но у пациентов этой группы были все предикторы получения СВО, в том числе высокая приверженность к лечению. Таким образом, достижение РВО и ВО на 12 нед наблюдения являются предикторами СВО и отсутствия рецидивов у пациентов с моно- и сочетанной ХГС/ВИЧ-инфекции при лечении ХГС различными формами ИФН-α и рибавирином.

должительность заболевания — 11,87±9,91. Хронические моторные тики были выявлены у 11 больных, что составило 44%, среди них 6 мальчиков и 5 девочек (24% и 20% соответственно). Хронические вокальные и моторные тики, в том числе в составе СТ, были выявлены у 14 больных, что составило 56%, среди них 12 мальчиков и 2 девочки (48% и 8% соответственно).

По данным лабораторных анализов, лишь у двоих пациентов мужского пола в возрасте 5 и 22 лет с хроническими моторными и вокальными тиками, ОКР было выявлено повышение АСЛ-О до 679,9 и 550 ЕД соответственно; провоспалительные медиаторы были в норме; в анамнезе, по данным амбулаторных карт, пациенты относились к группе «ЧБД» с хроническим тонзиллитом, частыми ангинами, что может свидетельствовать о наличии хронической стрептококковой инфекции. Появление тиков у обоих пациентов ассоциировано на фоне обострения хронического тонзиллита.

**Заключение.** У 8% пациентов — обследованных больных тики носят аутоиммунный характер, что подтверждается обнаружением повышенного уровня АСЛ-О, наличием хронических очагов инфекции, временными параметрами связи стрептококковой инфекции с началом тиковых гиперкинезов. Данные характеристики могут соответствовать PANDAS. Но этот вопрос требует дальнейшего более детального изучения.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОРВИ

**Е.А. МУРИНА, З.А. ОСИПОВА, О.В. ГОЛЕВА, А.Л. МУКОМОЛОВА**

*НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург*

**Н**есмотря на исчерпывающие доказательства этиологической роли респираторных вирусов в возникновении острых респираторных заболеваний (ОРЗ), вопрос о герпетических вирусах, являющихся

причиной сочетанных инфекций или дающих сходную с ОРЗ картину заболевания, остается нерешенным. В связи с этим предложена оптимизация лабораторной диагностики, включающая не только применение не-

скольких лабораторных методов, но и дополнительное обследование биологического материала от больных с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) на дифференциацию ряда герпес-вирусов по выявлению специфических антител и антигенов с использованием методов ИФА и ПЦР.

В общей структуре ОРВИ количество серонегативных больных в разные годы составляло от 13,5% до 21,1%.

Дополнительная диагностика, направленная на обнаружение вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), с использованием методов ИФА и ПЦР у 60% от серонегативных, обследованных на ОРВИ пациентов, в крови выявила антитела к ВЭБ. Обнаруженная тенденция к синтезу антител (АТ) к ВЭБ у детей на фоне отсутствия АТ к ОРВИ показала, что они переносили инфекционный мононуклеоз как моноинфекцию. В 22,7% случаев в крови тестировались антитела IgM класса и обнаруживались ДНК вируса, что указывало на острую форму заболевания, и в 31,8% случаев тестировались антитела IgG класса, т.е. наблюдался период ранней реконвалесценции. При смешанной инфекции ВЭБ + ОРВИ острое течение ВЭБ диагностировалось реже (13,6%), а выявлялись антитела IgG класса, что давало основание предполагать о наложении ОРВИ на основное заболевание.

У 40% больных, поступающих с клиникой ОРЗ, где не удалось дополнительно к серологическим методам по определению вирусов ОРЗ выявить ни антитела, ни антигены к ВЭБ, проводилось обследование на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ) с применением метода ИФА и ПЦР для обнаружения этиологического возбудителя заболевания. В 15% случаев в крови у

данных детей обнаруживались антитела к ЦМВ классов IgM и IgG с равной долей выявления (16,7%), на фоне отсутствия антител к ОРВИ, что указывало на наличие моноинфекции, протекающей как первичной или находящейся в фазе обострения хронической формы. В 45% случаев ЦМВИ протекала совместно с ОРВИ, причем в большинстве случаев (55,6%) с преобладанием антител IgG класса к этому герпес-вирусу. Вероятно, это было связано с реактивацией возбудителя ЦМВИ, первичное заражение которым произошло либо внутритробно, либо достаточно давно.

Обнаружение ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа носило единичный характер. Установлено, что в крови и ликворе больных циркулировали антитела к этой инфекции, относящиеся к классу IgG (75%) и в меньшей степени к классу IgM (12,5%). Установление фаз инфекционного процесса по соотношению подклассов специфических антител показало, что IgG1—2 выявлялись в 25,0%, IgG3 — 12,5%, а IgG4 — 62,5%. Низкие концентрации IgM антител в крови объяснялись либо ослабленным иммунным ответом, либо тем, что ВПГ 1-го и 2-го типа были рецидивировавшими, а выявление антител подклассов IgG1—2 и IgG4 свидетельствовало об активации хронического процесса.

Таким образом, оптимизация методов диагностики с введением нескольких лабораторных методов и дополнительное обследование биологического материала от больных с ОРВИ на дифференциацию ряда герпес-вирусов позволило обеспечить эффективность выявления инфекционного агента, дифференцировать ее стадии и контролировать врачу проводимые лечебные мероприятия.

## НЕЙРОИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

*Е.А. МУРИНА, З.А. ОСИПОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО, М.В. ИВАНОВА, Н.Ф. ПУЛЬМАН*

*НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург*

**В** вирусологической лаборатории НИИДИ проводится обследование ЦСЖ, сыворотки крови и фекальных масс детей с нейроинфекциями, направленное на идентификацию энтеровирусного антигена, с помощью экспресс-метода, позволяющего в течение 6—8 часов не только обнаружить антиген энтеровируса, но и определить его типовую принадлежность.

Мониторинг за энтеровирусами в Санкт-Петербурге с 1973 по 2012 г. позволил выявить смену штаммов с созданием пейзажной карты, выделить 5 циклов появления доминирующих вирусов и определить значение их вирулентности в эпидемиологическом процессе. Начало каждого цикла характеризовалось появлением нового доминирующего вируса с низкой вирулентностью, что обуславливало рост заболеваемости серозным менингитом, протекающим преимущественно в средне-тяжелой форме, и превалированием обнаружения энтеровирусного антигена в фекальных массах и крови больного. Через 2—3 года от начала нового цикла увеличивалась вирулентность доминирующего вируса до 5,2 лог с обнаружением энтеровирусного антигена в ликворе, увеличивалась регистрация тяжелого течения серозного менингита и повышался процент выявления других нозологических форм с поражением нервной системы.

Наблюдение за энтеровирусами позволило констатировать изменения эпидемиологических особенностей серозных менингитов и определить их этиологию. Нам удалось зафиксировать уникальное явление смены штамма в октябре 2008 г., когда энтеровирус ЕСНО 6-го типа занял доминирующее положение среди всех циркулирующих серотипов в Санкт-Петербурге. Особенностью клинических проявлений серозных энтеровирусных менингитов у детей являлась полиорганность поражений с выраженностью воспалительного процесса в ЦНС и вовлечением в инфекционный процесс сердечно-сосудистой системы.

В процессе работы определилась значимость энтеровирусов при различных нейроинфекционных процессах. При серозных менингитах в 52% они были энтеровирусной этиологии, полинейропатии с энтеровирусами были связаны в 35%, а при миалгии констатировать наличие энтеровируса удавалось в 24%, но если серозные менингиты и миалгии вызывались в 53 и 67% соответственно вирусами ЕСНО 6-го типа, то полинейропатии в 66% энтеровирусами 68-го типа. Был проведен анализ синдрома острого вялого пареза (ОВП) у детей в зависимости от этиологии возбудителя. У детей, поступивших в НИИДИ, острые вялые парезы инфекционной этиологии фиксирова-

лись в 33,3%, диагноз ОВП был отменен в 48,3%, а в 18,4% данное заболевание было неинфекционной этиологии. Пейзажная картина ОВП в 2012 г. резко отличалась от предыдущих лет: если в 2005 г. ОВП в 61% вызывались энтеровирусом 71-го типа и только 20% энтеровирусами 68—70-го типов, то к 2010 г. в 75%

они были вызваны энтеровирусами 68—70-го типа и только в 0,8% энтеровирусом 71-го типа. Проведенное исследование доказывает значимость энтеровирусов при нейроинфекциях у детей и необходимость постоянного мониторинга за энтеровирусами у детей с нейроинфекциями.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА АВИДНОСТИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ФАЗ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ С СИМПТОМАМИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Е.А. МУРИНА, З.А. ОСИПОВА, А.Л. МУКОМОЛОВА, О.В. ГОЛЕВА**

*НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург*

**Д**ля разработки системы тестов выявления в крови антител различной степени авидности при инфекционном мононуклеозе и цитомегаловирусной инфекции нами были использованы тесты, отражающие критерии установления фаз инфекционного процесса по выявлению специфических антител в различных классах иммуноглобулинов и тесты по определению индекса авидности, поскольку важно оценить не только количество антител, вырабатываемых против определенных антигенов возбудителя, но и определить эффективность, т.е. силу этого ответа, который возрастает в ходе развития инфекционного процесса.

Под наблюдением находилось 146 детей в возрасте от 1 до 14 лет с симптомами инфекционного мононуклеоза и цитомегаловирусной инфекции. Методом ИФА у этих больных определялись антитела класса IgM и IgG.

При инфекционном мононуклеозе результаты исследования варьировали в зависимости от возраста. Создано 2 группы: 1-я — до 3 лет (11 чел.), 2-я — от 3 до 14 лет (13 чел.). В 1-й группе в 54,6% выявлялись Ig класса М к капсидному антигену и в 100% IgG к раннему антигену, которые в 81,8% оказались низкоавидными антителами IgG к капсидному антигену ВЭБ. Результаты суммарной характеристики клиники и лабораторных данных свидетельствовали об острой первичной ВЭБ-инфекции. У 18,2% детей данной группы определялись высокоавидные антитела класса IgG к капсидному антигену ВЭБ, что рассматривалось как реактивация ВЭБ с развитием острой формы инфекционного мононуклеоза. Во 2-й группе в 84,6% обнаруживались высоко-

коавидные антитела IgG к капсидному антигену ВЭБ, что расценивалось как реактивация ВЭБ с развитием симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза, и лишь в 15,4% — дети переносили острый первичный инфекционный мононуклеоз, что подтверждалось выявлением низкоавидных IgG антител к капсидному антигену в сочетании с IgM антителами к капсидному антигену и IgG к раннему антигену ВЭБ. При ПЦР-диагностике определение ДНК ВЭБ происходило при остром первичном инфицировании в 27,9% и в период реактивации в 31,1%.

При цитомегаловирусной инфекции под наблюдением находилось 122 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет. Выработка антител у данных больных начиналась с определения иммуноглобулинов класса М и происходила на 7—8-е сутки после инфицирования. Через 21—24 дня после образования антител класса IgM происходила их замена на антитела класса IgG. Возрастных различий по выработке антител и степени их авидности у детей данной группы не обнаруживалось. Первоначально, в течение 10 дней в 100% вырабатывались IgG антитела низкой авидности, что свидетельствовало о первичной инфекции, а после этого срока они заменялись высокоавидными, и инфекция переходила в латентную форму. Однако при снижении уровня клеточного иммунного ответа у больных с латентной формой в 24,7% происходил переход из латентной стадии в активную. При реактивации латентной инфекции одновременно обнаруживались как антитела класса М, так и класса IgG, которые рассматривались как высокоавидные. В пик реактивации в плазме крови выявлялись в 44,3% ДНК ЦМВ методом ПЦР.

## АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В г. КАЗАНИ ЗА 2010—2012 гг.

**О.А. НАЗАРОВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**Н**еуклонно наблюдается рост числа больных с ВИЧ-инфекцией, достигших стадии СПИДа. В России на начало 2012 г. зафиксировано около 703 781 случаев заболевания ВИЧ-инфекцией, из них более 6 193 среди детей. Первый случай ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан (РТ) был зарегистрирован в 1987 г. Интенсивный рост ВИЧ-инфицированных начинается с 1998 по 2001 г., когда более 90% новых случаев регистрируется среди употребляющих инъекционные

наркотики. В дальнейшем идет постепенное снижение заболеваемости и ее стабилизация. За 2012 г. в РТ зарегистрировано 1 154 впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции.

**Цель** исследования — проанализировать причины и факторы смертельных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в г. Казани за 2010—2012 гг.

В рамках проводимого исследования проанализированы истории болезни умерших ВИЧ-инфицированных

пациентов за период с 2010 по 2012 г. Были использованы эпидемиологический и статистический методы обработки данных.

Установлено, что к концу 2012 г. наблюдался рост полового пути инфицирования (в 2010 г. — 17,8%, в 2012 г. — 22,6%) на фоне незначительного спада заражения в результате употребления инъекционных наркотических веществ (в 2010 г. — 79,2%, в 2012 г. — 77,4%), а случаи неустановленного пути заражения не выявились совсем. Но все же уверенным лидером остается заражение при употреблении инъекционных наркотиков.

Несмотря на то, что количество умерших мужчин превышает количество умерших женщин в несколько раз (82% против 18% в 2010 г., 77% против 23% в 2012 г.), отмечается тенденция к росту смертельных исходов среди женщин.

Обращает на себя внимание достаточно высокий процент умерших в фертильном и активном работоспособном возрасте (21—30 лет), с пиком заболеваемости в возрасте 31—40 лет.

Проводя сравнительный анализ причин смертельных исходов у ВИЧ-инфицированных было выявлено, что лидирующее место занимает насилие (но к 2012 г. наблюдается спад до 16,4% по сравнению с 35% в 2010 г.). По частоте встречаемости среди других причин смерти, не связанных с ВИЧ-инфекцией, можно выделить такие, как заболевания легких (рост смертности с 14,5 до 20,6% в 2012 году) и в меньшей степени заболевания ССС, ЖКТ, сепсис и опухоли. Наблюдалось увеличение смертельных исходов боль-

ных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа с 11,3% в 2010 г. до 25,1% в 2012 г.

В структуре причин смертности в стадии СПИД ведущее место принадлежит туберкулезу, который стал основной причиной смерти для 21,6% больных. На втором месте среди причин смерти у СПИД-больных были другие СПИД-ассоциированные заболевания (6%), на третьем — сепсис (4,2%), на четвертом — опухоли (1,4%).

Также был отмечен рост ко-инфекции — туберкулез и ВИЧ более чем на 20% за 2010—2012 гг. В структуре клинических форм туберкулеза лидирующее место принадлежит диссеминированному и милиарному генерализованному туберкулезу.

**Выводы.** В целом, вышеизложенное свидетельствует о необходимости существенного улучшения медико-социального и психологического сопровождения больных ВИЧ-инфекцией независимо от клинической стадии болезни. Важную роль в этом может сыграть тесное взаимодействие центров профилактики и борьбы со СПИД с другими специализированными службами здравоохранения с целью интеграции услуг для больных ВИЧ-инфекцией, особенно в случаях наличия сочетанных заболеваний — ВИЧ и туберкулеза, ВИЧ и наркозависимости.

Так как ведущей причиной смертности среди ВИЧ-инфицированных в г. Казани за 2010—2012 гг. явился туберкулез и показатель этот продолжает расти, то требуются дополнительные усилия по раннему выявлению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов и своевременное назначение АРВТ при ко-инфекции — туберкулез и ВИЧ.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ *PKS*-ОСТРОВА У КИШЕЧНЫХ ШТАММОВ КЛЕБСИЕЛЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ

**И.В. НИКОЛАЕВА, В.М. БОНДАРЕНКО, Д.Р. СЕМЕНОВА**

Казанский государственный медицинский университет,  
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва  
Республиканская клиническая инфекционная больница, Казань

**В** настоящее время у части комменсальных и пробиотических штаммов *E.coli* обнаружен 54 kb геномный остров патогенности *pkS* (*polyketide synthetase*), который контролирует синтез гибридного нерибосомального пептидо-поликетидного генотоксина колибактина. Обнаружен генотоксин колибактин и у других представителей семейства энтеробактерий: *Klebsiella pneumoniae* внекишечного происхождения, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*. Колибактин вызывает двунитевые разрывы ДНК, блокирует митотический цикл в эукариотических клетках, вызывает фрагментацию ядер, нарушает дифференциацию эпителиоцитов слизистой кишечника. Имеются доказательства участия колибактина в онкогенезе рака толстой кишки.

**Целью** исследования явилось изучение распространенности генетических детерминант *pkS*-острова патогенности у штаммов клебсиелл, выделенных из кишечника детей грудного и раннего возраста.

Исследование проводилось на базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

В исследовании использован 101 штамм клебси-

елл кишечного происхождения, выделенных у детей раннего возраста, получавших лечение по поводу клебсиеллезной кишечной инфекции (64 штамма) и клебсиеллезного дисбактериоза кишечника (37 штаммов). Всего исследовано 87 штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 14 штаммов *Klebsiella oxytoca*. Выявление генетических маркеров *pkS*-острова патогенности проводили с помощью мультиплексной ПЦР с 4 парами праймеров, амплифицирующих гены *clbB*, *clbN*, *clbA* и *clbQ*. В качестве контроля использовался штамм *E.coli* M-17, полученный из ГИСК им. Л.А. Тарасевича.

По результатам ПЦР, положительные сигналы были получены у 3 штаммов (3%) *Klebsiella pneumoniae* с праймерами, амплифицирующими *clbB*, *clbN* гены. Данные штаммы клебсиелл были выделены у детей с дисбактериозом кишечника. Положительные сигналы также получены со всеми 4 парами праймеров в отношении контрольного штамма *E.coli* M-17, полученного из ГИСК. Результаты секвенирования позволяют сделать заключение, что кишечные штаммы клебсиелл, выделенные от детей с дисбиозом кишечника, могут содержать генетические детерминанты *pkS*-острова патогенности.

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

**А.М. САБИТОВА, М.Г. ЗАГИДУЛЛИНА, А.А. ИБРАГИМОВА**

Казанский государственный медицинский университет,  
Детская городская поликлиника № 11, Казань

Этиологическая структура острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей значительно изменилась в последние годы. В настоящее время вирусы обуславливают 60—80% ОКИ у детей в мире. Все большее значение приобретает норовирусная инфекция.

С целью изучения распространенности и клинических особенностей норовирусной инфекции у детей дошкольного возраста нами был проведен анализ вспышки ОКИ в дошкольном образовательном учреждении Казани по данным историй болезни и амбулаторных карт 46 детей. Для определения этиологии ОКИ использовались бактериологические методы исследования кала, ИФА и ПЦР.

Результаты проведенного исследования показали, что у детей, вовлеченных в данную вспышку, инфекционный процесс развился в 54,3% случаев. Среди них преобладало вирусноносительство (56%), а клиника ОКИ наблюдалась у 44% детей. Средний возраст больных детей составил 3,4 года, вирусноносителей — 4,2 года. У 80% больных в кале были обнаружены норовирусы 2-го генотипа, у 10% — ротавирусы и в 10% случаев — сочетание норо- и ротавирусов. Длительность выделения ротавирусов и норовирусов у больных детей достоверно не отличалась и составила в среднем 14 и 16,5 дней соответственно. У 75% больных заболевание протекало в среднетяжелой форме, в 25% — в легкой. Наиболее характерными симптомами, наблюдавшимися у 90% больных норовирусной инфекцией, были рвота и повышение температуры до субфебрильных

цифр, у 70% больных отмечался однократный жидкий стул. Кетоацидоз был выявлен в 33% случаев. В общем анализе крови у 40% больных наблюдался лейкоцитоз, в 80% случаев сочетавшийся со сдвигом лейкоформулы влево. Достоверно значимых различий в продолжительности и тяжести заболеваний, вызванных ротавирусами и норовирусами в нашем исследовании обнаружено не было.

Среди носителей норовирусы были обнаружены у 46,7%, ротавирусы — 40% и сочетание норо- и ротавирусов — 13,3%. Носительство норовирусов было менее продолжительным (19,6 дня), чем ротавирусов (35,3 дней). Однако при сочетании с ротавирусами оно достоверно удлинялось до 38,5 дней, а сроки выделения ротавирусов у таких детей значительно сокращались (16,5 дней).

Изучение частоты развития заболевания и носительства в зависимости от возраста детей показало, что у детей до 3 лет преобладают клинически выраженные формы заболевания, тогда как в более старшем возрасте начинает превалировать вирусноносительство.

**Выводы.** При вспышке ОКИ норовирусы чаще вызывают клинически выраженные формы заболевания у детей раннего возраста. У детей дошкольного возраста превалирует вирусноносительство. Более чем в 10% случаев у детей одновременно выделяются ротавирусы и норовирусы, что приводит к достоверному увеличению продолжительности носительства норовирусов.

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**Д.И. САДЫКОВА, Е.В. СЕРГЕЕВА, Ю.М. ЧИЛИКИНА, З.Р. ХАБИБРАХМАНОВА**

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Важнейшей социально-экономической и медицинской проблемой является артериальная гипертензия (АГ). В последние годы наблюдается тенденция роста заболеваемости артериальной гипертензией в подростковом возрасте. До настоящего времени не существует единой концепции профилактики сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте.

**Цель** исследования — установить роль дисфункции эндотелия в формировании АГ у детей и подростков с высоким уровнем факторов риска.

**Материал и методы.** В исследование включено 90 детей в возрасте от 14 до 17 лет, из них 70 пациентов с повышением давления и 20 здоровых детей. Для выявления факторов риска пациентам было проведено исследование соматического здоровья, вегетативного тонуса и анкетирование детей.

Диагностику артериальной гипертензии осуществляли с учетом последних рекомендаций (Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков, 2011 г.).

По результатам суточного мониторинга артериального давления дети с повышением артериального давления были разделены на три группы: феномен «гипертонии белого халата» — 20 пациентов (ФГБХ), лабильная форма АГ (ЛАГ) — 20 пациентов и стабильная форма АГ (САГ) — 30 пациентов. Все дети были разделены на четыре группы по результатам оценки уровня отягощенности факторами риска: без отягощенности факторами риска — 0—1 фактор риска, низкий уровень отягощенности факторами риска — 2—5 факторов риска, средний уровень отягощенности факторами риска — 6—7 факторов риска и высокий уровень факторов риска — 8 и более.

Для оценки функции эндотелия детям со стабильной формой АГ было проведено определение стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

**Результаты исследования.** Нами было выявлено, что наиболее достоверными факторами риска являются курение, алкоголь, гиподинамия, психоэмоциональный фактор и патология течения беременности и родов

у матерей детей с АГ ( $p < 0,05$ ). В группе детей с ФГБХ наблюдалось наименьшее количество выявленных факторов риска — 5. У детей со САГ выявлено наибольшее количество факторов риска — 12. Наиболее высокая концентрация факторов риска была установлена среди детей и подростков с ЛАГ (65%) и САГ (83%).

У пациентов со САГ по сравнению со здоровыми детьми отмечается снижение в крови уровня стабильных метаболитов оксида азота ( $p < 0,01$ ), при этом у пациентов с высокой отягощенностью факторами риска наблюдали наиболее низкие показатели. Они были достоверно ниже у детей с наличием высокого уровня

факторов риска по сравнению с детьми, не имеющими факторов риска.

**Заключение.** В нашем исследовании выявлено, что формирование эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков происходит на фоне высокой концентрации факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Высокий уровень факторов риска у пациентов со стабильной формой артериальной гипертензии способствует усугублению течения дисфункции эндотелия. Результаты, полученные в ходе работы, могут быть использованы при формировании факторов риска развития АГ.

## ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОАНТИТЕЛ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

*Д.И. САДЫКОВА, Ю.М. ЧИЛИКИНА, Е.В. СЕРГЕЕВА, З.Р. ХАБИБРАХМАНОВА*

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**Цель** исследования — оценить характер изменений содержания кардиотропных аутоантител у детей и подростков с сердечно-сосудистой патологией, сопровождающейся нарушением сердечного ритма и проводимости.

**Материал и методы.** Обследовано 105 пациентов (64 мальчика и 41 девочка) в возрасте от 3 до 17 лет.

Дети были распределены на 7 групп по нозологическим формам:

1. WPW-синдром — 20 пациентов.
2. Атриовентрикулярная блокада — 15 пациентов.
3. Желудочковая экстрасистолия — 19 пациентов.
4. Суправентрикулярная экстрасистолия — 14 пациентов.
5. Синдром слабости синусового узла — 13 пациентов.
6. Хроническая непароксизмальная тахикардия — 11 пациентов.
7. Удлинение QT- интервала — 13 пациентов.

Контрольная группа составила 20 человек. Определение 4 маркерных аутоантител проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартизированных тест-систем группы ЭЛИ-ТЕСТ (МИЦ «Иммункулус», Россия):

- 1) СоМ-02 — антиген цитоскелета кардиомиоцитов;
- 2) СоS-05 — цитоплазматический АГ кардиомиоцитов;
- 3)  $\beta$ 1-адренорецептор;
- 4) NO-синтетаза.

Повышение аутоантител в сыворотке крови было выявлено: СоМ-02 у 6,7% пациентов, СоS-05 у 20,6% пациентов,  $\beta$ 1-адренорецептор у 16,7% пациентов, NO-синтетаза у 4,2% пациентов. У части пациентов было выявлено одновременное повышение нескольких аутоантител: 2 аутоантитела у 10,8% пациентов, 3 аутоантитела у 3,6% пациентов, 4 аутоантитела у 1,9% пациентов. У некоторых пациентов определялось снижение аутоантител в сыворотке крови: СоМ-02 у 57,2% пациентов, СоS-05 у 28,4% пациентов,  $\beta$ 1-адренорецептор у 27,3% пациентов, NO-синтетаза у 32,6% пациентов.

В группе детей с нормальными значениями ЭКГ повышения продукции изучавшихся аутоантител не отмечалось, а угнетение выработки наблюдалось в 20,2% случаев, причем они распределялись примерно в равной степени.

### **Выводы:**

1. Гиперпродукция и угнетение кардиоспецифических аутоантител свидетельствуют о неоднородности иммунных нарушений детей с аритмиями.
2. Повышение содержания аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецепторам может приводить к изменению плотности указанных рецепторов в миокарде и ремоделированию миокарда с дисфункцией левого желудочка.
3. У детей с нарушениями ритма и проводимости низкое сывороточное содержание кардиоспецифических аутоантител свидетельствует о снижении элиминации продуктов естественного катаболизма.

## СЕНСОРНЫЕ НЕЙРОПАТИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Т.Г. САКОВЕЦ, Э.И. БОГДАНОВ*

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**С**енсорные нейропатии, наблюдающиеся при лепре, дифтерии, ВИЧ-инфекции, боррелиозе, бруцеллезе, лептоспирозе, хроническом гепатите С, герпетической инфекции, обуславливают снижение трудоспособности и частую инвалидизацию пациентов, имеют важное социально-экономическое и научно-медицинское значение.

Лепра (болезнь Гансена, проказа) — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae*, характеризующееся гранулематозными пораже-

ниями кожи, слизистых верхних дыхательных путей, периферической нервной системы, костно-мышечного аппарата, органов зрения и внутренних органов. Лепра приводит к глубокой инвалидизации больного в результате развития тяжелых нейропатий, двигательных и сенсорных нарушений, контрактур, мутиляций (рассасывание мягких и твердых тканей дистальных отделов конечностей), тяжелых поражений слизистых оболочек носоглотки, глаз и внутренних органов. Нарушаются все виды кожной чувствительности (температурная,

болевая и тактильная), преимущественно в конечностях, что приводит к тяжелым бытовым травмам. При туберкулоидной форме лепры отмечаются множественные мононейропатии с преобладающим поражением икроножного, лучевого, заднего ушного, пальцевых нервов. Двигательные нарушения наблюдаются при поражении срединного, локтевого, большеберцового и малоберцового нервов. При лепроматозной форме проказы отмечается сенсорная или сенсомоторная полинейропатия, а также множественная мононейропатия.

При ВИЧ-инфекции полинейропатия, возникновение которой либо обусловлено прямым нейротропическим воздействием вирусного агента, либо является результатом иммунологически обусловленного поражения нервных волокон, может наблюдаться на любой стадии развития заболевания. Отмечается симметричная, преимущественно сенсорная, дистальная полинейропатия, энцефаломиелополирадикулонейропатия, множественная мононейропатия. Токсические нейропатии часто наблюдаются при применении антиретровирусных препаратов в терапии ВИЧ-инфекции, химиотерапевтических средств, используемых для лечения саркомы Капоши.

Отличительная черта дифтерийной нейропатии — поражение двигательных волокон черепных нервов (парезы отводящей мышцы глаза, гладких мышц, мышц, иннервируемых языкоглоточным и блуждающим нервами). Часто наблюдаются амиотрофическая и псевдотабетическая (атаксическая) формы заболевания.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ИНФИЦИРОВАННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

О.В. СКОРОХОДКИНА, Э.Р. ГАРИПОВА, А.Р. КЛЮЧАРОВА  
Казанский государственный медицинский университет, Казань

**Цель** — сравнить эффективность методов диагностики при выявлении инфицированности *Helicobacter pylori* (*H.p.*) у больных с хронической крапивницей (ХК).

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 44 пациента с ХК, у которых наряду с общеклиническим и специфическим аллергологическим обследованием, согласно стандартам диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями (2008 г.), назначались консультации смежных специалистов, в том числе осмотр гастроэнтеролога. Инфекция *H.p.* диагностировалась с помощью неинвазивного метода — уреазного дыхательного хелик-теста, а также инвазивным бактериологическим методом исследования, базирующимся на взятии материала с помощью фиброгастроуденоскопии. Посевы биоптата слизистой оболочки желудка инкубировали при температуре 37°C в микроаэрофильных и капнофильных условиях в течение 5 сут. После инкубации на питательных средах изучали характерные колонии *H.p.*, и учитывая их количество на питательной среде, объем посевного материала и количество 0,1% пептонной воды, в которой растирали биоптат (1 мл), определяли индекс *H.p.*, конечный результат которого выдавали в КОЕ на г слизистой желудка.

**Результаты.** Анализ полученных данных комплексного обследования показал, что у всех пациентов с ХК

В ряде случаев развиваются полирадикулонейропатии, полинейропатии или мононейропатии при герпетической вирусной инфекции (вирус простого герпеса тип I и II, вирус ветряной оспы).

К внепеченочным проявлениям при хроническом гепатите С относятся полирадикулонейропатии, сенсорные полинейропатии.

При клещевом боррелиозе боррелии адсорбируются на клетках, взаимодействуя наиболее активно с галактоцереброзидами нейроглии. Боррелии способны длительно персистировать в тканях, особенно при отсутствии лечения, с чем связано хроническое рецидивирующее течение болезни. На поздних сроках заболевания боррелии, играя роль пускового механизма, провоцируют развитие иммунопатологических процессов, имеющих большое значение для патогенеза нейроборрелиоза. Для нейроборрелиоза характерны полинейропатические нарушения с расстройствами поверхностной чувствительности и парестезиями.

При лептоспирозе наблюдается острая аксональная сенсомоторная полинейропатия, бруцеллезе — острая полирадикулонейропатия с преимущественным аксональным характером повреждения нервных волокон.

Таким образом, сенсорные нейропатии могут наблюдаться при целом ряде инфекционных заболеваний, что требует осведомленности врачей общей практики об особенностях клинических проявлений полинейропатических нарушений для выбора адекватной тактики лечения.

обнаружена патология желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенным заболеванием являлся хронический гастродуоденит, который был выявлен у 63,6% пациентов. Кроме того, 31,2% страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, а 27,3% гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. У 43,2% пациентов наблюдалась дискинезия желчевыводящих путей, а 15,9% были прооперированы по поводу калькулезного холецистита. Проведенный хелик-тест оказался положительным у 20 пациентов (45,5%). В дальнейшем этой группе пациентов была проведена фиброгастроуденоскопия с забором биоптата слизистой оболочки желудка. Выполнение бактериологического обследования выявило у 17 больных инфицированность *H.p.* с уровнем обсемененности более 104 КОЕ/г, т.е. совпадение результатов используемых исследований наблюдалось в 85% случаев. У 24 пациентов с ХК хелик-тест дал отрицательный результат. При этом бактериологический метод также не подтвердил у них инфицированность *H.p.* Чувствительность уреазного теста составила 100%, а специфичность — 89%.

**Выводы.** Таким образом, учитывая высокую чувствительность и специфичность неинвазивного метода диагностики инфекции *H.p.* — хелик-теста, он может быть рекомендован для скринингового исследования пациентов с ХК.

## ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Ю.М. СОЗИНОВА, И.Э. КРАВЧЕНКО, С.А. ОСИПОВ, В.А. САМАТОВ

Республиканская клиническая инфекционная больница, Казань  
Казанский государственный медицинский университет

**Х**ронические вирусные гепатиты (ХВГ) являются одной из наиболее серьезных медико-социальных и экономических проблем здравоохранения во всех странах мира.

В Республике Татарстан ежегодно регистрируется до 3600 новых случаев выявления маркеров вирусных гепатитов В и С, из них 100 — среди детей. Заболеваемость вирусными гепатитами в 2012 г. составила 50,7 на 100 тыс. населения, что в 1,5 раза ниже показателей по ПФО и РФ (72,4 и 73,7 на 100 тыс. населения соответственно). Основная доля приходится на хронические формы (88,8%).

Координацию работы по лечению больных хроническими вирусными гепатитами (далее — ХВГ) в РТ осуществляет Республиканский экспертный совет по лечению ХВГ, созданный при Минздраве Республики Татарстан. Организовано ведение единого электронного реестра больных ХВГ с охватом всей территории республики.

На учете в республиканском реестре состоят 20 470 человек, инфицированных вирусами гепатитов В и С (далее ХГВ и ХГС), из них 4 306 больных ХГВ, 11 070 больных ХГС и 34 больных микст-гепатитами. 82% пациентов, состоящих в реестре — люди трудоспособного возраста, 3% — дети до 18 лет (498 детей, больных ХВГ и 341 носитель маркеров ВГ). Как известно, ХВГ в 30—40% случаев могут приводить к развитию цирроза и первичного рака печени. Ежегодно увеличивается количество больных с впервые выявленным циррозом печени в исходе вирусных гепатитов: в 2005 г. на учете состояло 23 больных с циррозом печени, в 2006 г. — 35, в 2007 г. — 65, в 2008 г. — 83, в 2009 г. — 140, в 2010 г. — 169, в 2011 г. — 195, в 2012 г. — 295 больных.

Единственным эффективным методом профилактики цирроза печени у больного хроническим вирусным гепатитом является своевременное проведение противовирусной терапии (ПВТ). В рамках республиканского реестра с 2009 г. ведется «лист ожидания ПВТ» больных

ХВГ. Ежегодный прирост в лист ожидания ПВТ составляет в среднем 218 человек. На 01.01.2013 в листе ожидания ПВТ состояло 1 603 больных хроническими вирусными гепатитами, нуждающихся в лечении (из них 187 больных ХГВ и 1 416 больных ХГС).

Не решен вопрос финансирования лечения больных с моноинфекцией ХВГ противовирусными препаратами. Обеспечение противовирусными препаратами в рамках национального проекта «Здоровья» осуществляется только для больных ко-инфекцией ВИЧ+ХВГ. В рамках ДЛО обеспечиваются противовирусными препаратами пациенты ХВГ, имеющие инвалидность (на стадии цирроза), часть больных получают лечение в рамках клинических исследований. В республике работает отраслевая целевая программа «Профилактика осложнений и неблагоприятных исходов хронического вирусного гепатита В у детей (на 2011—2013 годы)».

За 3 года (с 2010 по 2012 г.) на базе ГАУЗ РКИБ пролечено противовирусными препаратами 503 больных ХВГ. 377 больных ХГС получали комбинированное лечение интерфероном альфа 2 в комбинации с рибавирином (8% лечились в рамках ДЛО, 15% — в рамках клинических исследований, остальные 77% — за свой счет). Стойкий вирусологический ответ (СВО) получен у 72% пролеченных больных ХГС, при генотипе 1 — у 67%, при генотипе 2/3 — у 91%. Пролечено 126 больных ХГВ, из них 32 ребенка получали терапию интерфероном альфа 2в (в рамках региональной целевой программы), у 6,5% получен СВО, у 31% — непосредственный вирусологический ответ; 94 больных лечились аналогами нуклеотидов (бараклюд и сибива), у 82% к 48-й неделе лечения получен вирусологический ответ.

Таким образом, в целях снижения формирования циррозов печени в исходе ХВГ и инвалидизации населения, необходимо своевременное проведение лечения современными противовирусными препаратами за счет финансирования федеральных и республиканских программ.

## КОНЦЕНТРАЦИЯ АТРИАЛЬНОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА 1—28 В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

В.И. СТАРОСТИНА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

**Ц**ель исследования — определение концентрации атриального натрийуретического пептида 1—28 (АНП<sub>1—28</sub>) в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в течение олигурического, полиурического и раннего реновalesцентного периодов заболевания.

**Материал и методы.** Исследуемая группа состояла из 32 пациентов мужского пола в возрасте от 16 до 56 лет с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС. В контрольную группу были включены 12 добровольцев. Концентрацию АНП<sub>1—28</sub> в плазме крови

определяли иммуноферментным методом при помощи тест-системы Enzymimmunoassay for ANP alpha 1—28 (human) Peninsula Laboratories, USA. Статистическую обработку полученных данных осуществляли непараметрическими методами с применением прикладного пакета программ Statistica 7.0. Использовали медиану (Me) и интерквартильный интервал (P<sub>25</sub>—P<sub>75</sub>), метод Манна—Уитни и метод ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и их обсуждение.** Показатели концентрации АНП<sub>1—28</sub> у больных ГЛПС средней степени

тяжести составили:  $Me=83,6$  нг/мл (37,1—113,3),  $n=11$  в олигурическом периоде;  $Me=57,8$  нг/мл (42,0—77,6),  $n=10$  в полиурическом периоде и  $Me=68,2$  нг/мл (52,7—74,9),  $n=11$  в раннем реконвалесцентном периоде заболевания. Значения концентрации АНП<sub>1–28</sub> в контрольной группе были следующими:  $Me=85,4$  нг/мл (79,0—94,3),  $n=12$ . В полиурическом и раннем реконвалесцентном периодах болезни было выявлено статистически значимое снижение уровней АНП<sub>1–28</sub> в плазме крови по сравнению с контрольной группой:  $U=24,0$ ;  $Z=2,4$ ;  $p=0,018$  и  $U=16,0$ ;  $Z=3,1$ ;  $p=0,0021$ , соответственно. Показатели олигурического периода статистически значимо не отличались от показателей группы контроля.

Уровни АНП<sub>1–28</sub> в плазме крови у пациентов с тяжелой формой ГЛПС составили:  $Me=55,1$  нг/мл (36,4—75,7),  $n=13$  в олигурическом периоде;  $Me=33,0$  нг/мл (25,9—49,4),  $n=11$  в полиурическом периоде и  $Me=52,8$  нг/мл (49,4—54,5),  $n=9$  в периоде ранней реконвалесценции. Наблюдалось статистически значимое снижение концентрации АНП<sub>1–28</sub> относительно контрольной группы у пациентов с тяжелым течением ГЛПС в олигурическом ( $U=30,0$ ;  $Z=2,6$ ;  $p=0,009$ ), полиурическом ( $U=0,0$ ;  $Z=4,1$ ;  $p=0,000049$ ) и раннем реконвалесцентном ( $U=0,0$ ;  $Z=3,8$ ;  $p=0,00012$ ) периодах заболевания.

Минимальные уровни АНП<sub>1–28</sub> в группах пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС были зарегистрированы в периоде полиурии. По-видимому, этот факт был обусловлен недостаточностью синтеза и секреции пептида.

В полиурическом периоде ГЛПС показатели концентрации АНП<sub>1–28</sub> у больных с тяжелым течением болезни были статистически значимо ниже показателей больных со среднетяжелым течением заболевания ( $U=27,0$ ;  $Z=1,97$ ;  $p=0,049$ ). В олигурическом и раннем реконвалесцентном периодах не обнаружено статистически значимых различий между подобными показателями.

При помощи корреляционного анализа был определен характер взаимосвязей между АНП<sub>1–28</sub> и клинико-

лабораторными показателями. Отсутствовала корреляционная связь между АНП<sub>1–28</sub> и суточным количеством мочи во все периоды ГЛПС и между этим гормоном и артериальным давлением (АД) в олигурическом и раннем реконвалесцентном периодах. Была выявлена отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ) между АНП<sub>1–28</sub> и систолическим АД в полиурическом периоде. Вероятно, чем больше выделялось в кровь АНП<sub>1–28</sub> при повышении АД, тем ниже оно становилось. В периоде ранней реконвалесценции была обнаружена отрицательная корреляционная связь между АНП<sub>1–28</sub> и креатинином ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ), что свидетельствовало о следующем: чем более сохранной оставалась гормонопродуцирующая функция предсердий, тем больше выделялось в кровь АНП<sub>1–28</sub>, тем лучше выполнялась почками выделительная функция и тем ниже становился уровень креатинина.

Возможно, причиной своеобразной динамики АНП<sub>1–28</sub> и особенностей корреляционных связей гормона с клиническими показателями служило наличие кровоизлияний в предсердиях, сопровождающееся повышением высвобождения АНП<sub>1–28</sub> в лихорадочном и олигурическом периодах болезни с последующим снижением резервных компенсаторно-адаптационных возможностей синтеза и секреции гормона. Вероятно, определенную роль в развитии патологии у больных ГЛПС играло нарушение рецепции АНП<sub>1–28</sub>, обусловленное патологическими изменениями в органах-мишенях. Помимо снижения синтеза, уменьшение концентрации АНП<sub>1–28</sub> в плазме крови в течение заболевания, по-видимому, было обусловлено повышением протеолитической активности плазмы в связи с развитием ДВС крови и синдрома цитолиза в органах и тканях.

**Выводы.** У больных ГЛПС наблюдалось статистически значимое понижение концентрации АНП<sub>1–28</sub> в плазме крови в олигурическом, полиурическом и раннем реконвалесцентном периодах при тяжелом течении заболевания и в полиурическом и раннем реконвалесцентном периодах болезни при среднетяжелом течении ГЛПС.

## СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**Е.Ю. СТЕПАНОВА, Г.Р. ХАСАНОВА**

Казанский государственный медицинский университет,  
РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ, Казань

Совершенствование лабораторной диагностики и настороженность медицинских специалистов в отношении криптококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц привела к увеличению регистрации случаев менингита, вызванного *Cryptococcus neoformans*. Выросла частота прижизненной постановки диагноза, что вкупе с своевременным противогрибковым лечением и антиретровирусной терапией (АРВТ) обеспечило рост благоприятных исходов криптококковых менингитов при ВИЧ-инфекции. Однако при этом становится актуальной проблема приверженности длительной поддерживающей терапии и вторичной профилактики криптококковой инфекции.

Целью работы является представление первого в Казани клинического случая рецидивирующего криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированной пациентки.

У пациентки Э., 35 лет, ВИЧ-инфекция выявлена в 2002 г. Путь заражения — внутривенный (несколько эпизодов употребления героина). Сопутствующих заболеваний не выявлено. С момента постановки на учет и до октября 2010 г. клинико-лабораторное обследование не проходила. В октябре 2010 г. переведена в инфекционную больницу из психиатрической клиники, куда поступила с симптоматикой острого психоза. На момент поступления: сознание спутанное, сильная головная боль, положительные менингеальные знаки. Количество CD4-лимфоцитов — 6 в 1 мкл. РНК ВИЧ — 1900 копий в 1 мкл. Проведена люмбальная пункция; в ликворе выявлены лимфоцитарный цитоз (110 клеток в 1 мкл) и снижение уровня глюкозы (1,5 ммоль/л). Получены положительные результаты исследования ликвора и крови на криптококковый антиген; из крови и ликвора высеян *C. neoformans*, что позволило выставить диагноз: Криптококковый менингит. Длительный (в течение

2 мес) курс лечения флуконазолом в дозе 600 мг привел к положительной динамике. Через 3 нед после начала лечения менингита пациентке была назначена АРВТ по схеме кивекса+калетра, которую она получала по август 2012 г. с хорошим вирусологическим и иммунологическим ответом (РНК ВИЧ менее 200 копий в 1 мл, CD4-лимфоциты — 348 в 1 мкл). В 2011 г. родила дочь, которая впоследствии была обследована и снята с учета по перинатальному контакту с ВИЧ-инфекцией.

В августе 2012 г. пациентка прерывает АРВТ в связи с хорошим самочувствием (со слов пациентки). В январе 2012 г. Э. поступает в инфекционную больницу с жалобами на сильную головную боль, рвоту, головокружение. При осмотре выявляются выраженные менингеальные знаки, волосистая лейкоплакия языка. Вновь регистрируется глубокая иммуносупрессия (количество CD4-лимфоцитов — 13 в 1 мкл). «Вирусная нагрузка» — 226.500 в 1 мкл сыворотки. Проведена люмбальная пункция. Выявлен лимфоцитарный цитоз (73 клетки в 1 мкл). Провести исследование ликвора на криптококковый антиген не удалось, однако был выделен криптококковый анти-

ген из крови. Пациентке назначен флуконазол в дозе 850 мг в сут. На фоне флуконазола отмечена хорошая обратная динамика клинических симптомов. Курс лечения данной дозой составил 4 нед. Через 3 нед после начала противогрибковой терапии возобновлена АРВТ по прежней схеме. После санации ликвора (через 4 нед) пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Было рекомендовано принимать флуконазол в поддерживающей дозе 450 мг в сутки до отмены врачом СПИД-центра по результатам иммунограммы.

Таким образом, описанный случай свидетельствует о важности непрерывного приема АРВТ, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе криптококковую инфекцию. Если профилактическая терапия флуконазолом может быть остановлена при стабильном повышении CD4-лимфоцитов более 200 в 1 мкл в течение 3 мес, то АРВТ необходимо продолжать пожизненно. С целью профилактики рецидива криптококковой инфекции с пациентом необходимо проводить постоянную работу, направленную на поддержание приверженности АРВТ.

## МУТАЦИИ ГЕНА МВТР У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

**Ю.В. ТИМОШЕНКО, Н.В. РЫЛОВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**М**уковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы (ПЖ), — наследственное заболевание, при котором имеется характерный для всех эпителиальных клеток организма дефект секреции, первично — для хлоридных ионов с вторичным снижением общего объема секреции. Муковисцидоз интенсивно изучается на протяжении нескольких десятилетий специалистами различных направлений, в том числе и в России, но интерес к проблемам данного заболевания не ослабевает.

**Целью** нашего исследования явилось установление особенностей разнообразия генетических мутаций у детей с МВ, в зависимости от принадлежности к основным этническим группам региона, выявление клинических особенностей при различных мутациях.

В центре МВ РТ наблюдается 73 пациента. Исследование гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (МВТР) проведено 40 пациентам. Доля больных тюркской этнической группы составила 57%, славянской — 32%, 11% детей относятся к смешанной или другим этническим группам. Доминирующей мутацией во всех народностях

является delF508 — установлена у 53% пациентов. При этом в 40% случаев мутация delF508 выявлена в гомозиготном положении, в 6% — гетерозиготном положении с другой идентифицированной мутацией (delF508/2141delT, delF508/N 1303), а в 7% — гетерозиготном положении с неизвестной мутацией (delF508/unknown). Другие мутации гена CFTR (del121kb, 2143delT) встречаются редко: были выявлены у 10% пациентов. Генотип не идентифицирован у 37% пациентов с МВ, которые относятся к тюркской этнической группе.

В группе больных с мутацией delF508 выявлены такие патологические состояния, как цирроз печени, портальная гипертензия (22%), а у ряда пациентов — желчно-каменная болезнь (6%). Изменения в поджелудочной железе ведут к возникновению сахарного диабета (16%).

Таким образом, выявленные генетические особенности МВ могут быть использованы при проведении медико-генетического консультирования населения и планировании диагностических и лечебных мероприятий пациентов с МВ.

## ВУИ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

**Л.К. ФАЗЛЕЕВА, А.М. КАРИМОВА, Г.Ф. АБДУЛЬМЯНОВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**О**бщепризнанно, что глубоко недоношенные дети составляют высокий процент в заболеваемости и неонатальной смертности, обуславливают рост инвалидизации детей раннего детского возраста. В связи с этим нас интересовал вопрос роли ВУИ в структуре заболеваемости детей с экстремально

низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ).

Методом случайной выборки проанализировали истории болезни 69 детей: из них с экстремально низкой массой тела (1-я группа — 18) и с очень низкой массой тела при рождении (2-я группа — 51), находив-

шихся в отделении патологии новорожденных ДРКБ МЗ РТ в 2012 г. Дети поступали в отделение из районов Республики Татарстан (57) и из родильных домов города Казани (12), мальчиков было 36, девочек — 33.

Дети поступили в отделение ОРН или ОПН в первые двое суток жизни — 8, на 3—7 сутки — 22, на 8—21-й день жизни — 25 и старше — 11.

Общая заболеваемость в обеих группах была одинаковой — 9055‰ и 9110‰.

В структуре заболеваемости также одинаково преобладали первичные ателектазы легких и церебральная ишемия, которые диагностированы у всех детей. В то же время как следствие церебральной ишемии в виде перивентрикулярных уплотнений, перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочковых кровоизлияний у детей первой группы были значительно выше, чем у более зрелых детей. Также у них была выше диагностика гипокортицизма — 44,4% против 7,8% у детей с ОНМТ.

Чаще других нозологий дети с ЭНМТ при рождении страдали анемизацией крови — 83,3% и 76,5% во второй группе. У более зрелых недоношенных в 6% случаях была выставлена также ранняя анемия недоношенных. Второе место (72,2%) в структуре заболеваемости занимают ВУИ — 72,2% и 54,9% соответственно. Чаще диагностировали недифференцированные формы ВУИ — 22,2% и 33,3%, внутриутробные пневмонии — 38,8% и 15,68%. Привлекает внимание, что у 5,8% поступивших детей выявлено наличие материнских АТ к сифилису у 2,9% — наличие АТ к возбудителю вирусного гепатита С. У каждого третьего ребенка с ЭНМТ и у каждого 5-го ребенка с ОНМТ, страдавших ВУИ, диагностирован энтероколит. Клиника ВУИ сопровождалась неонатальной желтухой в основном у детей с ОНМТ (37,2%) и холестазом (9,8%), кандидозом кожи и слизистых (9,8%), в 5,8% были выявлены очаги гнойно-воспалительных заболеваний во 2-й группе. Задержка внутриутробного развития развивалась в 16,8% у детей с ЭНМТ и 54,9% у детей с ОНМТ.

Частота диагностики врожденного гипотиреоза в обеих группах была высокой и одинаковой — 44,4% и 45,1%. Диагностика общей заболеваемости врожденными аномалиями развития также не отличалось по частоте в обеих группах — 1055‰ против 1118‰ во второй группе. Чаще встречались пороки развития сердца, скелета, дисплазии почек, паховые грыжи. Одинаково часто (38,8% и 37,2%) формировалась ретинопатия недоношенных и постнатальная пневмония у этих детей (50% и 41,2%), острые респираторные заболевания, осложненные бронхолитом. Большую озабоченность вызывает частота формирования бронхолегочной дисплазии в обеих группах — 83,3% и 60,8%.

К моменту выписки только 15,9% детей были на естественном вскармливании и 8,7% — на смешанном вскармливании. Вакциной БЦЖ—М провакцинированы 44,9% детей, среднее койко-дней у детей с ЭНМТ составило 46,4 и в группе ОНМТ — 31.

В группе детей с ЭНМТ при рождении был летальный исход в возрасте 58 дней на 42-й день нахождения в стационаре с диагнозом: ВУИ генерализованное грибково-бактериальной этиологии. Пневмония постнатальная тяжелой степени, ДН 3-й степени на фоне ателектазов легких. Энтероколит. Менингоэнцефалит. Церебральная ишемия III с ВЧК. БЛД тяжелой степени.

Таким образом, дети с ЭНМТ и ОНМТ при рождении представляют высокую группу риска по общей заболеваемости, которая отражает системную морфофункциональную несостоятельность у этих новорожденных, угрозу формирования заболеваний, часто приводящих к инвалидизации. Резервом улучшения гомеостаза этой категории недоношенных детей является, безусловно, меры по охране здоровья будущих матерей, оптимизация ведения беременных с обязательной терапией выявленных у них инфекций согласно общепринятым протоколам по профилактике ВУИ у плода и новорожденного ребенка.

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ВАКЦИНУ АКДС У ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА

**Л.К. ФАЗЛЕЕВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**Д**оказано, что эффективность и побочные действия вакцины АКДС зависят от многих причин: антигенного состава организма человека по НЛА антигенам, от групповых факторов крови, заболеваний детей респираторными вирусными инфекциями, аллергическими заболеваниями и др.

Целью нашей работы было изучение становления поствакцинального иммунитета у контингента детей годовалого возраста, родившихся у матерей с гестозом во время беременности. Негативное влияние гестоза на внутриутробный плод и состояние его при рождении является общепризнанным, эти дети, безусловно, относятся в группу высокого риска по развитию различных заболеваний.

При анализе предварительного изучения состояния иммунизации к вакцине АКДС у 116 детей от матерей с неосложненной беременностью и у 264 детей годовалого возраста от матерей с гестозом мы установили, что контингент детей без профпрививок

на первом году жизни нарастает в зависимости от степени тяжести гестоза у матери и от состояния здоровья детей при рождении. Так, при асфиксии ребенка в момент рождения иммунизация предпринята только у половины обследованных, при рождении с задержкой внутриутробного развития — у каждого третьего ребенка. В такой же последовательности нарастает количество детей, иммунизированных АДС-М анатоксином, что указывает на рост контингента детей с измененной реактивностью. Самую высокую частоту постпрививочных реакций на вакцину АКДС отметили в группе здоровых при рождении детей от матерей с легкими формами гестоза. Причиной медотвода от профилактических прививок на первом году жизни чаще является часто болеющие дети, постгипоксические и посттравматические энцефалопатии, проявления аллергической патологии.

Содержание антител к отдельным компонентам вакцины АКДС мы исследовали у 145 детей годовалого

возраста, привитых согласно рекомендуемому прививочному календарю.

Напряженность поствакцинального иммунитета на вакцину АКДС достигает, по литературным данным, максимальных значений к 2—3 месячному сроку после последней вакцинации (Н.М. Коза, 1982), но сохраняет достаточную напряженность и к 6—10 месяцам после третьей прививки. Мы исследовали детей в основном спустя 6—8 месяцев после трехкратной вакцинации.

Для титрования антител к отдельным компонентам вакцины АКДС мы использовали реакцию пассивной гем-агглютинации. В качестве антигенов использовались стойкие эритроцитарные дифтерийные, столбнячные и коклюшные диагностикумы производства Московского НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Самые высокие титры коклюшных антител мы выявили у детей от матерей с легкой формой гестоза, сравнительно с уровнем их у детей от матерей с неосложненной беременностью разница достоверна ( $p \leq 0,001$ ). Самый низкий уровень противокклюшных антител мы выявили у детей от матерей с отеками беременных и тяжелыми формами гестоза. В сравнении с аналогичным титром антител у детей контрольной группы показатели были достоверно снижены, соответственно  $p \leq 0,001$  и  $p \leq 0,001$ .

Как известно, АДС-М анатоксин предназначен для вакцинации детей с измененной реактивностью и не содержит в своем составе более реактогенного коклюшного компонента. Привлекает внимание то, что у привитых детей только АДС-М анатоксином

мы обнаружили противокклюшные антитела. Это является, по-видимому, результатом встречи ребенка на первом году жизни с возбудителем этой инфекции за счет еще высокой частоты носительства возбудителя среди населения. Довольно низкий уровень противокклюшных антител у этих детей не может, естественно, обеспечить иммунную защиту от данной инфекции.

Достоверное снижение содержания противодифтерийных антител в сыворотке крови мы наблюдали у детей, родившихся у матерей с тяжелыми формами гестоза.

Ответная реакция иммунной системы обследованных нами детей, выраженная продукцией столбнячного антитоксина на вакцину АКДС, несколько отличается от ответа на другие ее компоненты. Самое высокое содержание столбнячного антитоксина выявили у детей от матерей с гестозом, привитых АДС-М анатоксином, но достоверной разницы в сравниваемых группах детей мы не выявили.

Таким образом, выявлена особенность специфической реакции на вакцинальное воздействие у детей первого года жизни, родившихся у матерей с гестозами. Синтез противокклюшных антител снижается у детей, родившихся при отеках беременных, и усиливается при страдании матери нефропатией 1-й степени. При тяжелых формах гестоза на фоне стабильной напряженности противостолбнячных антител у детей годовалого возраста страдает формирование поствакцинального иммунитета на коклюшные и дифтерийные компоненты вакцины АКДС.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПО ИНТЕРЛЕЙКИНУ-28В

**В.Х. ФАЗЫЛОВ, С.В. ТКАЧЕВА, Э.Р. МАНАПОВА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

**Цель** исследования — оценить эффективность различных схем ПВТ ХГС у пациентов с неблагоприятными генотипами по ИЛ-28В.

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты с ХГС ( $n=58$ ), которым провели определение полиморфизма единичных нуклеотидов (ПЕН) в локусах rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В. Тридцать пациентов с неблагоприятными генотипами СТ, ТТ полиморфизма rs12979860 и TG, GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28 были разделены на 3 группы: ранее получавшие ПВТ (ИФН- $\alpha$  и РИБ) и не ответившие на комбинированную ПВТ вошли в первую ( $n=10$ ) и во вторую ( $n=10$ ) группы; третью группу ( $n=10$ ) составили наивные пациенты. Среди больных преобладали мужчины (60%), со средним возрастом ( $35,13 \pm 1,1$ ) лет, длительностью инфицирования до 10 лет в 73,3% случаев, ИМТ — 24,9. Исходные показатели активности HCV-инфекции определялись высокой вирусной нагрузкой у 46,7% и уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) ( $75,2 \pm 5,7$ ) Ме/л [у мужчин  $91,5 \pm 8,3$  при  $N=(22,61 \pm 1,26)$ ; у женщин  $58,9 \pm 3,3$ ,  $N=(19,23 \pm 1,27)$  Ме/л]. Пациенты были сопоставимы по всем параметрам, за исключением генотипа HCV: в первой группе все исследуемые были с генотипом 1, во второй — 40%, в третьей —

70% пациентов. По результатам фиброэластометрии печени (по METAVIR) — степень фиброза не была выше F3. Пациенты первой группы получали ПВТ по схеме: Интераль-П® (ИФН- $\alpha 2b$ ) по 5 млн МЕ/сут в течение 12 нед, затем через день до окончания лечения, рибавирин в зависимости от массы тела (800—1200 мг) и Беталейкин® подкожно по 0,005 мкг/кг через день в течение 12 нед. Вторая группа лечилась по схеме: Альфарон® (ИФН- $\alpha 2b$ ) в дозе 5 млн МЕ/сут ежедневно в течение 12 нед, затем по 3 млн МЕ/сут ежедневно до окончания ПВТ, рибавирин в зависимости от массы тела (800—1200 мг) и Ингарон внутримышечно по 500 000 МЕ через день в течение 24 нед. Третья группа, наивные пациенты получали стандартные ИФН- $\alpha 2b$  (Альфарон®, Интераль-П®) в дозе 5 млн МЕ/сут ежедневно в течение 12 нед, затем по 3 млн МЕ/сут ежедневно до окончания ПВТ и рибавирин в зависимости от массы тела (800—1200 мг). Длительность терапии в группах составляла 24—48 нед в зависимости от генотипа HCV.

**Результаты.** Ранний вирусологический ответ (РВО) получен у 44,4% пациентов первой группы, у 77,8% второй и у всех больных третьей, что позволило получить СВО у 44,4% пациентов, получавших цитокиновую терапию и у 30% третьей группы. При

исследовании цитокинового профиля у пациентов до лечения показатели ИЛ—1 $\beta$  [(41,7 $\pm$ 16,4) и (5,2 $\pm$ 2,12) пкг/мл,  $p < 0,001$ ] и ИФН $\gamma$  [(35,7 $\pm$ 7,2) и (0,510 $\pm$ 0,004) пкг/мл,  $p < 0,001$ ] были достоверно ниже по сравнению с показателями здоровых лиц без статистических различий между группами. В первой группе к 4-й неделе лечения уровень АлАТ нормализовался у 45% больных, у 45% отмечался повышенным до 3N, у 10% — от 3—5N; на 24-й нед ПВТ: нормальные показатели АлАТ зафиксированы у 55% пациентов; у остальных были повышены до 3N; на 48-й нед лечения у всех больных ( $n=5$ ) был нормальный уровень АлАТ. Во 2-й группе: к 4-й неделе ПВТ уровень АлАТ нормализовался у 33% больных, у 44% отмечался повышенным до 3N, у 22% — свыше 5N; на 24-й нед лечения нормальные показатели АлАТ зафиксированы у 55,6% пациентов. В 3-й группе — к 4-й неделе терапии нормальный уровень АлАТ отмечался у 28% больных, у 72% — оставался повышенным до 3N; к 24-й нед лечения — нормальные показатели АлАТ зафиксированы у 72% пациентов, у 28% были повышены до 3N. Пациенты, достигшие СВО, имели нормальные показатели АлАТ во всех 3 группах. При анализе нежелательных явлений были учтены побочные эффекты всех препаратов, включенных в экспериментальные комплексные схе-

мы ПВТ — рекомбинантные ИЛ—1 $\beta$  и ИФН- $\alpha$ 2b, ИФН $\gamma$ , рибавирин. Не выявлено ни одного случая серьезной нежелательной реакции или непредвиденной нежелательной реакции. У всех больных наблюдалась нежелательная реакция в виде гриппоподобного синдрома разной степени выраженности, которая соответствует описанным побочным эффектам в инструкциях по медицинскому применению препаратов Альфарон<sup>®</sup>, Интераль-П<sup>®</sup> и Беталейкин<sup>®</sup>. В области подкожного введения рекомбинантного ИЛ—1 $\beta$  через 4—6 ч, как правило, появлялась гиперемия и слабо выраженный инфильтрат, которые не являлись проявлением инфицирования и не требовали врачебного вмешательства. Выраженные побочные явления купировались введением парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов. На введение Ингарона побочные реакции у пациентов не отмечались. Таким образом, включение цитокиновых препаратов при повторном лечении (ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином) позволило получить СВО у 44,4% пациентов с неблагоприятным генетическим фоном по ИЛ-28В типированию с достижением биохимического ответа и прийти к выводу о безопасности и целесообразности применения препаратов «Беталейкин<sup>®</sup>» и «Ингарон» в составе тройной ПВТ больных-«неответчиков».

## СИНДРОМ ГЕМОКОЛИТА У ДЕТЕЙ С КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

**Х.С. ХАЕРТЫНОВ, Д.Р. СЕМЕНОВА**

Казанский государственный медицинский университет, Казань

**Актуальность.** Среди острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей важное место занимают инвазивные варианты диарей, протекающие с синдромом гемоколита (СК). СК может наблюдаться при различных кишечных инфекциях — шигеллезе, амебиазе, эшерихиозе, сальмонеллезе, кампилобактериозе и др. В последние годы отмечается изменение места и роли различных инфекционных факторов в развитии гемоколита в развитых странах. Если на протяжении XX века доминирующими причинами его развития были шигеллы, то в настоящее же время, в связи со снижением заболеваемости шигеллезом у детей, на первый план вышли другие микроорганизмы — сальмонеллы, кампилобактеры, клебсиеллы и др. Поэтому актуальным является изучение клинико-лабораторных особенностей ОКИ у детей, протекающих с синдромом гемоколита.

**Цель работы** — изучение клинико-лабораторных особенностей ОКИ у детей, протекающих с СК.

**Материал и методы.** Проведен анализ клинико-лабораторных особенностей гемоколита у 70 детей с ОКИ в возрасте от 1 месяца до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в инфекционной больнице г. Казани. Всем детям с СК проводилось однократное бактериологическое исследование кала на патогенную и условно-патогенную микрофлору, анализ кала на ДНК кампилобактера методом ПЦР. Для выявления простейших проводилось микроскопическое исследование кала.

**Полученные результаты.** Было установлено, что синдром гемоколита развивался преимущественно у детей раннего возраста, что составило 80% всех случаев заболевания (56 детей). Основными этиологи-

ческими его причинами были *Salmonella enteritidis* — 12 детей (17,1% случаев), *Campilobacter* — 6 детей (8,6%) и *Klebsiella pneumoniae* — 6 детей (8,6%). В единичных случаях причинами ОКИ были: *Shigella*, *Enterobacter*, *S.aureus*, *Ps.aeruginosa* и *E.hystolitica*. Дизентерия (и бактериальная, и амебная) регистрировалась исключительно у детей школьного возраста. Диагноз кампилобактериоза был установлен на основании выделения из кала ДНК кампилобактера, а не самого возбудителя, как это имело место при других бактериальных ОКИ.

Большинство случаев ОКИ, протекавших с СК (52 детей — 74,3%), были зарегистрированы в весенне-летнее время года. Проявления гемоколита носили умеренно выраженный характер и характеризовались наличием в кале слизи и прожилок крови. Продолжительность синдрома у абсолютного большинства детей не превышала 3 дней.

Воспалительные изменения в крови были зарегистрированы у абсолютного большинства детей (49 человек — 70%) и характеризовались умеренно выраженным лейкоцитозом и нейтрофилизмом, в 3 случаях отмечался выраженный лейкоцитоз (более  $20 \times 10^9/л$ ). У 21 детей (30%) гемоколит протекал без заметного воспалительного ответа.

**Выводы.** Основными этиологическими причинами кишечных инфекций, протекающих с синдромом гемоколита, у детей в настоящее время являются *Salmonella enteritidis*, *Campilobacter* и *Klebsiella pneumoniae*; для определения этиологии ОКИ целесообразно сочетать различные лабораторные методы диагностики, направленные как на выделение возбудителя заболевания, так и его антигенов и ДНК.

## КЛИНИКА САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ У ДЕТЕЙ

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

По данным Роспотребнадзора, ОКИ у детей по показателям заболеваемости и распространенности занимают второе место вслед за острыми респираторными вирусными инфекциями. Современной особенностью острых инфекционных диарей является снижение роли бактериальных возбудителей, в том числе сальмонелл, шигелл, диареогенных эшерихий. Тем не менее в последние несколько лет вновь наметилась тенденция к росту числа собственно сальмонеллезов.

**Цель** исследования — описать особенности клинической симптоматики современных сальмонеллезов у детей.

**Материал и методы.** На базе детской инфекционной больницы г. Казани в период с января по декабрь 2012 г. проводилось одномоментное поперечное исследование клинико-эпидемиологических особенностей ОКИ у детей, госпитализированных в профильное отделение. Этиологию заболевания определяли с помощью бактериологического исследования кала на патогенную микрофлору, антигены ротавирусов в фекалиях выявляли иммунохроматографическим методом. Всем пациентам проводились параклинические методы исследования (ОАК, ОАМ, копрология), по показаниям назначали биохимическое исследование, определяли кислотно-щелочное состояние, уровень электролитов в крови. Наличие кетоацидоза подтверждали с помощью бумажных тест-полосок.

Всего было обследовано 2 205 пациентов с клиникой острой инфекционной диареи. Сальмонеллез был диагностирован у 7,12% (157/2205) детей. Из них моноинфекцию регистрировали у 75,2% (118/157) больных. Микст-инфекция чаще всего представляла собой сочетание сальмонеллеза с ротавирусной инфекцией (22,9%, 36/157), редко — с кампилобактериозом (1,3%, 2/157). Одновременное течение всех трех инфекций выявили у одного больного (0,6%, 1/157).

В 29,7% (35/118) случаев сальмонеллы были изолированы из кишечника детей первого года жизни. У детей с года до трех лет эта цифра была такой же — 29,7% (35/118). Среди всех случаев сальмонеллеза, протекавшего как моноинфекция, дети старше трех лет был зарегистрированы в 40,6% (48/118) наблюдений.

Чаще всего детей госпитализировали на 3—4-й день болезни (3,3±2,9). Характерная для сальмонеллезов сезонность сохранялась: в зимние месяцы было выяв-

лено 15,3% (18/118) больных, весной — 18,6% (22/118), в летние месяцы — 31,4% (37/118), осенью — 34,7% (41/118). То есть основной подъем заболеваемости приходился на летне-осенний период.

У 6 больных сальмонеллез протекал в тяжелой форме, у одного ребенка — в генерализованной (с клиникой энтерита, мезаденита, пиелонефрита). 94% госпитализированных перенесли эту инфекцию в среднетяжелой форме. Легких форм заболевания зарегистрировано не было, поскольку эти больные получают лечение амбулаторно.

Гастритический вариант поражения ЖКТ был выявлен у одного больного (0,8%, 1/118), гастроэнтеритический — у 18,6% (22/118). Поражение ЖКТ на всем его протяжении было диагностировано у 19,5% (23/118) больных. Клинику энтерита регистрировали у 5,9% (7/118) детей, энтероколита — у 12,7% (15/118). Гемоколит наблюдали чаще всего — у 41,5% (49/118). Он во всех случаях выявлялся в сочетании с поражением тонкого кишечника (энтерогемоколит), либо тонкого кишечника и желудка (гастроэнтерогемоколит).

Заболевание всегда начиналось остро — с подъема температуры до фебрильных цифр (38,7°C±0,94). Длительность лихорадочного периода была довольно продолжительной — в среднем (5,19±3) дня, причем следует учитывать, что время наблюдения за больными, согласно протоколу исследования, было выбрано от начала заболевания до пятого дня госпитализации. Частота стула в период выраженных клинических проявлений сальмонеллеза была в среднем (9,2±5,4) раза в сут, продолжительность диарейного синдрома — (7,98±4) дня. Рвоту регистрировали у 70 больных сальмонеллезом детей (59,3%, 70/118), ее частота в среднем составила (3,97±3,2) эпизодов в сут, продолжительность — (2,1±1,9) дня. На вздутие кишечника, симптомы метеоризма жаловался 71 (60,2%, 71/118) ребенок, боли в животе беспокоили 60 (50,8%, 60/118) больных.

Симптомы обезвоживания выявили у 45,8% (54/118) обследованных. Синдром ацетонемической рвоты регистрировали у 38,1% (45/118) больных детей.

В назначении инфузионной терапии нуждались 54,2% (64/118) госпитализированных.

Средняя длительность пребывания больного сальмонеллезом ребенка в стационаре составила в среднем (6,9±3,2) дня.

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань*

Острые инфекционные заболевания ЖКТ представляют достаточно значимую проблему у детей первого года жизни. Показатель инцидентности у детей до года по этой нозологии в 2,5—3 раза выше, чем у взрослых. ОКИ в этой возрастной группе протекают тяжелее, длительнее, часто с развитием выраженных симптомов обезвоживания. Диарея, как

правило, носит инвазивный характер и характеризуется поражением всех отделов ЖКТ, в том числе с развитием клиники гемоколита.

На базе детской инфекционной больницы г. Казани в период с января по декабрь 2012 г. проводилось одномоментное поперечное исследование этиологической структуры ОКИ у детей первого года жизни. В иссле-

дование включали всех детей этой возрастной группы, госпитализированных в отделение ОКИ в выбранный период времени. Этиологию заболевания определяли с помощью общепринятых методик. Проводили бактериологическое исследование кала на патогенную и условно-патогенную кишечную микрофлору. Антигены ротавирусов в фекалиях определяли иммунохроматографическим методом.

За исследуемый период было госпитализировано 549 детей первого года жизни, что составило 24,7% (549/2220) от всех пациентов, проходивших лечение в отделении ОКИ. Самому младшему ребенку, включенному в исследование, было 19 дней, самому старшему — 11 месяцев 29 дней. Грудное молоко матери (грудное и смешанное вскармливание) получали 55,3% детей (304/549). Сопутствующие заболевания выявили у 67% (368/549) детей. Регистрировали ОРВИ, аллергическую патологию, реже инфекции мочевой системы, дисбактериоз кишечника.

Верифицировать диагноз удалось у 61,2% (336/549) обследованных детей первого года жизни. Остальным пациентам (48,8%) был выставлен диагноз «острая кишечная инфекция невыясненной этиологии». Среди расшифрованных диагнозов чаще всего регистрировали ОКИ, обусловленные условно-патогенной флорой — у 42,9% (144/336). Ротавирусную инфекцию выявили у 33,3% (112/336), сальмонеллез — у 10,1% (41/336), кампилобактериоз — у 2,7% (9/336). Диагноз микст-инфекции был выставлен в 11% (37/336) случаев. Регистрировали вирусно-бактериальные (ротавирусы в сочетании с сальмонеллами, кампилобактером, условно-патогенной флорой) и бактериально-бактериальные (сальмонеллы и кампилобakter) острые инфекции ЖКТ.

При микробиологическом исследовании фекалий у детей первого года жизни в результате проведенного

исследования было выявлено 277 случаев критических значений избыточного роста УПФ, которая в той или иной степени была ответственна за развитие клинической симптоматики ОКИ (в сочетании с ротавирусами, сальмонеллами, кампилобактерами, либо как моно-возбудитель).

Цитробактеры (*C. freundii* как моноинфекция и в сочетании с другими представителями УПФ) в 2,5% (7/277) случаев являлись этиологической причиной развития клиники острой инфекционной диареи у детей первого года жизни, энтеробактеры (*E. cloacae*, *E. agglomerans*) — в 7,6% (21/277), протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) — в 4,3% (12/277), энтерококки — в 1,8% (5/277), синегнойная палочка — в 1,1% (3/277), грибы рода *Candida* — в 2,9% (8/277) случаев. Значительно чаще в фекалиях обследованных детей выявляли избыточный рост золотистого стафилококка — у 27,4% (76/277) детей, что необходимо учитывать при назначении эмпирической этиотропной терапии.

Основным возбудителем острых инфекционных диарей, обусловленных УПФ, у детей первого года жизни, нуждающихся в госпитализации (среднетяжелые и тяжелые формы заболевания), были клебсиеллы (*K. pneumoniae*, значительно реже *K. oxytoca*). Их выделяли из кишечника 45,5% (126/277) детей с данной патологией.

Возбудителями сальмонеллез (12,2%, 41/336) в подавляющем большинстве случаев были *S. enteritidis*. Их выделяли из кишечника детей, больных этой инфекцией в 78% (32/41) случаев, *S. typhimurium* — в 9,8% (4/41). *S. infantis*, *S. virchow*, *S. newport* изолировали из кишечника обследованных в единичных случаях. У одного ребенка была выделена *S. paratyphi A*.

Шигеллез у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с клиникой ОКИ, диагностировано не было.

## БАЛАНС ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г.М. ХАСАНОВА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая хантавирусная природно-очаговая инфекция. Как и другие вирусные инфекции, ГЛПС сопровождается изменениями про-антиоксидантного равновесия.

Учитывая широкое распространение ГЛПС, активацию процессов пероксидации при данном заболевании, отсутствие в доступной литературе данных по содержанию витаминов-антиоксидантов у больных ГЛПС, мы поставили **цель** — изучить содержание токоферолов, каротиноидов и ретинола в сыворотке крови больных ГЛПС в динамике заболевания.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 154 мужчин, больных ГЛПС, находящихся на лечении в городских клинических больницах № 4 и № 13, а затем на диспансерном наблюдении в течение года в городских поликлиниках № 2, № 15 и № 13. Возраст обследуемых от 20 до 59 лет. Больных ГЛПС средней тяжести было 73 человека. Больных ГЛПС тяжелой формы обследовано 81 человек. В контрольную группу были включены 64 практически здоровых лиц соответствующего возраста (в основном врачи, преподаватели

школ и ВУЗов, а также студенты), в том числе в зимний период обследовано 31 человек, в летне-осенний период — 33 человека.

Диагноз ГЛПС устанавливали на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Изучению в основной группе подлежали только пробы, полученные от лиц с серологическим подтвержденным диагнозом ГЛПС с помощью реакции МФА.

Определение витаминов в сыворотке крови проводили методом ВЭЖХ в лаборатории «Ситилаб — Башкортостан».

Статистическую обработку материала проводили методом вариационной статистики с помощью программного обеспечения MS Excel 2000, с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты наших исследований показали, что в разгар заболевания отмечается достоверно низкое количество витаминов-антиоксидантов ( $p < 0,01$ ). Особенно выраженный дефицит выявлен у больных тяжелой формой заболевания.

Так, концентрация токоферола в олигурическом периоде при средней тяжести заболевания в 4,1 раза

меньше, чем в контрольной группе в летне-осенний сезон года [(0,32±0,05) мг/дл, против (1,31±0,05) мг/дл], и в 3,8 раза меньше в зимний сезон [(0,31±0,04) мг/дл, против (1,16±0,05) мг/дл]. А при тяжелой степени — в 5,7 раза и в 5,5 раза соответственно. В полиурический период концентрация токоферола достоверно повышается ( $p < 0,05$ ).

Концентрация каротиноидов и ретинола в олигурическом периоде наименьшее при всех степенях тяжести заболевания. В период полиурии отмечается достоверное повышение каротиноидов ( $p < 0,05$ ) при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, а ретинол лишь имеет тенденцию к повышению. Возможно это связано с тем, что при эндотоксикации нарушается синтез витамина А из его провитамина.

Дефицит витаминов-антиоксидантов при выписке из стационара не был ликвидирован. Это можно объяснить с истощением резервов токоферола и

ретинола в организме. Наши данные согласуются с данными Г.Х. Мирсаевой и соавт. (2000), которые показали сохранение повышенного содержания продуктов липопероксидации и сниженной активности антиокислительной системы организма даже в фазе реконвалесценции у больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС.

#### **Выводы:**

1. В олигурическом периоде отмечается наименьшая концентрация витаминов-антиоксидантов при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС в сыворотке крови.

2. В период полиурии отмечается достоверное повышение каротиноидов ( $p < 0,05$ ) при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, а ретинол лишь имеет тенденцию к повышению. Концентрация токоферола достоверно повышается при средней тяжести заболевания ( $p < 0,05$ ) и лишь имеет тенденцию к повышению при тяжелой форме заболевания.

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ФОРМА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (описание клинического случая)**

**И.Ф. ХАФИЗОВА, Т.В. МАТВЕЕВА, В.Х. ФАЗЫЛОВ, Э.З. ЯКУПОВ, А.Р. ХАКИМОВА, Р.Ф. МУЛЛАЯНОВА**

*Казанский государственный медицинский университет,*

*Городской научно-исследовательский центр по рассеянному склерозу, Казань*

**Х**роническая форма клещевого энцефалита (ХКЭ) развивается после перенесенной острой клещевой инфекции, и отличительной его чертой является полиморфизм клинических проявлений. Патологические очаги поражения при ХКЭ могут обнаруживаться в различных отделах нервной системы — подкорковых структурах, спинном мозге, различных отделах полушарий, таламусе, мосту, продолговатом мозге, мозжечке. Однако в некоторых случаях ХКЭ развивается без предшествующей острой фазы или же характеризуется «нетипичными» клиническими проявлениями, что может затруднять диагностику заболевания.

**Описание случая:** Больной А., 1989 года рождения, предъявлял жалобы на онемение правых конечностей, правой половины живота, шаткость, которая усиливалась в темноте, и головокружение, с ощущением проваливания. В пятилетнем возрасте перенес укуса клеща. Территориально на момент укуса находился в эндемичном в отношении вируса клещевого энцефалита районе. Мальчику был введен противоклещевой гаммаглобулин, но, несмотря на профилактические мероприятия, у пациента вскоре развилась длительная лихорадка с интенсивнейшими головными болями. Он получал стационарное лечение в инфекционном отделении и был выписан с улучшением состояния. В последующем состоял на диспансерном учете у невролога в детской поликлинике с диагнозом: «Последствия клещевого энцефалита (КЭ)». Факт выполнения специфических анализов для установки диагноза КЭ выяснить не удалось. В дальнейшем его периодически беспокоила головная боль, которая временами настолько нарастала, что мальчик был вынужден принимать анальгетики и даже уходил с уроков. Место жительства не менял, периодически посещал дачу, лес в весенне-летние периоды. С 17 лет начали беспокоить эпизоды онемения слева, которые развивались в течение недели и «держались» около месяца, также беспокоили шаткость и головокруже-

ние. Общее самочувствие при этом не менялось, головные боли сохраняли ту же характеристику. В 18 лет на фоне относительного благополучия появилось онемение левых конечностей, затем присоединилось головокружение, шаткость при ходьбе, которая усиливалась в темноте, стало трудно ходить. Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и обнаружены множественные очаги в белом веществе обоих полушарий, среднем мозге и мозжечке. С подозрением на диагноз рассеянного склероза (РС) больной был направлен на консультацию в центр по изучению РС.

При поступлении обнаруживались: легкая сглаженность левой НГС, гипестезия по проводниковому типу с уровня Th7 до Th11 справа, снижение вибрационной чувствительности в ногах до 6 баллов с 2 сторон, повышение сухожильных рефлексов с 2 сторон, чуть выше слева, а на этом фоне рефлексы трицепса были снижены. Мышечная сила составляла 5 баллов. Координаторные пробы выполнял с легкой атаксией и неубедительной дисметрией. Обнаруживался дисадиадохокinez в руках умеренной степени выраженности. Тазовых нарушений не было. В неврологическом статусе смущало обнаружение тремора головы по типу «нет-нет» и легкий пластический тонус в конечностях. Наличие укуса клеща и последующая длительная лихорадка в анамнезе, а также регистрация при объективном осмотре «нетипичных» для РС симптомов, как то — тремор головы в сочетании с экстрапирамидным тонусом в конечностях, заставляли исключать диагноз ХКЭ. В крови регистрировались антитела к вирусу КЭ IgG в титре 1/1600. Повторная МРТ головного мозга через 1 год выявила уменьшение размера очагов, отсутствие перифокального отека вокруг очагов, регресс очага в мозжечке. Повторные серологические анализы обнаружили сохраняющийся титр IgG 1/1600, что говорит в пользу персистенции хронической клещевой инфекции в организме.

Таким образом, у нашего пациента мы наблюдали хроническое заболевание нервной системы, которое дебютировало в молодом возрасте (17 лет), имело ремитирующее течение с многоочаговым поражением ЦНС, что подтверждалось результатами МРТ. Однако в неврологическом статусе обнаруживались «нетипичные» для РС симптомы. Патологическое состояние развилось спустя 12 лет после перенесенной острой фазы КЭ, судя по анамнезу, скорее всего менингеальной формы, и на момент осмотра

выявлялся положительный титр IgG к вирусу КЭ. После перенесенного острого КЭ развивается слабая сероконверсия — антитела способны сохраняться в крови недолгое время — не более 3 лет, при хронизации же процесса антитела обнаруживаются в высоких титрах и сохраняются долгое время на одном уровне или имеют тенденцию к повышению. Все вышеперечисленное позволило нам остановиться на диагнозе КЭ, хроническая форма и рекомендовать пациенту дальнейшее наблюдение в центре.

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Баялиева А.Ж., Шпанер Р.Я., Торшин С.В.</i> Ранняя целенаправленная терапия при септическом шоке и тяжелом сепсисе .....	92
<i>Биккинина О.И., Хасанова Г.Р., Нагимова Ф.И.</i> Эффективность лечения анемии хронического заболевания с использованием «антиэндотоксиновой составляющей» у больных ВИЧ-инфекцией .....	93
<i>Борисова О.В., Гасилина Е.С.</i> Формирование хронической болезни почек, ассоциированной со стрептококковой инфекцией у детей .....	94
<i>Бурганова А.Н., Хунафина Д.Х., Мамон А.П., Гумерова Р.З.</i> Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций бактериальной этиологии .....	94
<i>Галеева Н.В., Фазылов В.Х.</i> Динамика глутатиона у больных ХВГ С на естественном течении и на фоне интерферонотерапии .....	95
<i>Галиуллин Н.И., Нагимова Ф.И., Курмашева Е.В., Дижонова И.А.</i> Опыт экстракорпорального оплодотворения ВИЧ-инфицированной женщины .....	96
<i>Гафиятуллина Т.В.</i> Ветряная оспа, осложненная флегмоной (клиническое наблюдение) .....	96
<i>Гилмуллина Ф.С., Юнусова З.Р.</i> Иммуноферментный анализ на антитела к эхинококкам .....	97
<i>Егоров В.Б., Валишин Д.А., Свирина А.С.</i> Динамика провоспалительных цитокинов у подростков и лиц молодого возраста, больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом .....	98
<i>Егоров В.Б., Валишин Д.А., Свирина А.С.</i> Динамика показателей клеточного иммунитета у подростков и лиц молодого возраста, переносивших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом .....	98
<i>Заббарова А.Т.</i> Гидроцефалия после перенесенного менингита: современное состояние проблемы .....	99
<i>Зотов Н.А., Мальцев С.В.</i> Состояние здоровья учащихся спортивной школы .....	100
<i>Ибрагимова О.М., Бабаченко И.В., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В.</i> Синдромы интоксикации и системного воспаления в патогенезе острых респираторных инфекций у детей .....	101
<i>Исмагилов М.Ф., Кузнецова Е.А., Набиуллина А.Л., Хабибуллина Р.Х.</i> Клещевой энцефалит — вклад казанских ученых в изучение проблемы, клинкопатоморфологические аспекты .....	101
<i>Исмагилов М.Ф., Кузнецова Е.А., Набиуллина А.Л., Хабибуллина Р.Х.</i> Нейрофизиологические особенности различных клинических форм клещевого энцефалита в острый и отдаленный период заболевания .....	102
<i>Ишбулдина А.В., Макарова Т.П.</i> Значение секреторного иммуноглобулина А в развитии местного воспаления при хроническом пиелонефрите у детей .....	103
<i>Камашева Г.Р.</i> Клиническая эффективность местной терапии тяжелых форм атопического дерматита .....	103
<i>Кравченко И.Э.</i> Клинико-экспериментальный анализ дестабилизации генома при ангине, обусловленной <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	104
<i>Макарова Т.П., Ишбулдина А.В.</i> Значение иммуноглобулинов А, М, G в развитии местного воспаления при хроническом пиелонефрите у детей .....	105
<i>Малышева Л.М.</i> Нарушения микробиоценоза кишечника при антибиотикассоциированной диарее .....	105
<i>Мамлеев Р.Н.</i> О целесообразности назначения пробиотиков на фоне антибиотикотерапии .....	106
<i>Мамон М.А., Егоров В.Б., Солодкая Е.А., Мамон А.П., Мингазова Э.М., Свирина А.С.</i> Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций у детей по материалам инфекционной клинической больницы г. Уфы .....	107
<i>Манапова Э.Р., Фазылов В.Х.</i> Поиск возможных предикторов стойкого вирусологического ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С у пациентов с моно- и сочетанной ХГС/ВИЧ-инфекцией .....	107
<i>Мунасипова С.Э., Залялова З.А.</i> PANDAS-тикозные гиперкинезы .....	108
<i>Мурина Е.А., Осипова З.А., Голева О.В., Мукомолова А.Л.</i> Оптимизация вирусологической диагностики при ОРВИ .....	108
<i>Мурина Е.А., Осипова З.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Пульман Н.Ф.</i> Нейроинфекционные заболевания энтеровирусной этиологии у детей в Санкт-Петербурге .....	109
<i>Мурина Е.А., Осипова З.А., Мукомолова А.Л., Голева О.В.</i> Определение индекса авидности для установления фаз инфекционного процесса у детей с симптомами инфекционного мононуклеоза и цитомегаловирусной инфекции .....	110
<i>Назарова О.А.</i> Анализ смертности больных ВИЧ-инфекцией в г. Казани за 2010—2012 гг. ....	110
<i>Николаева И.В., Бондаренко В.М., Семенова Д.Р.</i> Распространенность генетических маркеров rks-острова у кишечных штаммов клебсиелл, выделенных у детей .....	111
<i>Сабитова А.М., Загидуллина М.Г., Ибрагимова А.А.</i> Клинико-эпидемиологические особенности норовирусной инфекции у детей дошкольного возраста .....	112
<i>Садыкова Д.И., Сергеева Е.В., Чиликина Ю.М., Хабибрахманова З.Р.</i> Дисфункция эндотелия как патогенетический фактор эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков .....	112
<i>Садыкова Д.И., Чиликина Ю.М., Сергеева Е.В., Хабибрахманова З.Р.</i> Изучение показателей аутоантител к сердечно-сосудистой системе у детей и подростков с нарушениями ритма и проводимости .....	113
<i>Саковец Т.Г., Богданов Э.И.</i> Сенсорные neuropatii при инфекционных заболеваниях .....	113

<i>Скороходкина О.В., Гарипова Э.Р., Ключарова А.Р.</i> Эффективность различных методов диагностики при выявлении инфицированности <i>Helicobacter pylori</i> у больных хронической крапивницей .....	114	<i>Фазлеева Л.К.</i> Особенности формирования поствакцинального иммунитета на вакцину АКДС у детей группы риска .....	118
<i>Созинова Ю.М., Кравченко И.Э., Осипов С.А., Саматов В.А.</i> Достижения и проблемы в организации лечения хронических вирусных гепатитов в Республике Татарстан .....	115	<i>Фазылов В.Х., Ткачева С.В., Манапова Э.Р.</i> Опыт применения различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с неблагоприятными генотипами по интерлейкину-28В .....	119
<i>Старостина В.И.</i> Концентрация атриального натрийуретического пептида 1—28 в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом .....	115	<i>Хаертынов Х.С., Семенова Д.Р.</i> Синдром гемоколита у детей с кишечными инфекциями .....	120
<i>Степанова Е.Ю., Хасанова Г.Р.</i> Случай рецидивирующего криптококкового менингита при ВИЧ-инфекции .....	116	<i>Халиуллина С.В.</i> Клиника сальмонеллезов у детей .....	121
<i>Тимошенко Ю.В., Рылова Н.В.</i> Мутации гена МВТР у детей с муковисцидозом в Республике Татарстан .....	117	<i>Халиуллина С.В.</i> Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей первого года жизни .....	121
<i>Фазлеева Л.К., Каримова А.М., Абдульмянова Г.Ф.</i> ВУИ в структуре заболеваемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении .....	117	<i>Хасанова Г.М.</i> Баланс витаминов-антиоксидантов в крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом .....	122
		<i>Хафизова И.Ф., Матвеева Т.В., Фазылов В.Х., Якупов Э.Э., Хакимова А.Р., Муллаянова Р.Ф.</i> Хроническая форма клещевого энцефалита: трудности диагностики (описание клинического случая) .....	123

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ И ТЕЗИСОВ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ И ПРИЛОЖЕНИЯ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-553X (On line)

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5, форматирование по ширине, без переносов, должна быть напечатана на одной стороне листа форматом А4. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Стиль статей должен быть ясным и лаконичным.

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

1) ©, инициалы и фамилии всех авторов через запятую, год (например: © Н.Б. Амиров, А.А. Визель, З.М. Галеева, 2013);

2) код по УДК;

3) название статьи (ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ) на русском и английском языках;

4) ИМЯ, ОТЧЕСТВО И ФАМИЛИЮ(И) автора(ов) полностью, после каждой фамилии указать ученую степень, ученое звание, занимаемую должность, полное название кафедры (подразделения), учреждения города, где работает(ют) автор(ы), контактный телефон и/или e-mail на русском языке и их перевод на английский язык;

5) реферат, структурированный и отражающий основное содержание статьи, на русском языке (от 100 до 250 слов) и перевод структурированного реферата на английский язык;

6) **ключевые слова**, отражающие смысловую часть статьи (не более 6), на русском языке и их перевод на английский язык.

3. Принимаются к опубликованию статьи на английском языке, при этом должны быть выполнены все требования как для русскоязычных статей, но с обратным переводом соответственно.

4. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

5. В конце статьи должны быть подписи всех авторов с указанием ученой степени и звания, полностью указаны фамилия, имя, отчество, место работы и должности всех авторов, контактный адрес, номер телефона и адрес электронной почты одного из авторов.

6. Высылать статью в печатном виде в 2 экземплярах (статьи направляются на рецензирование), квитанцию об оплате и одновременно представлять статью в электронном виде на магнитном носителе (CD-R, CD-RW, флеш). **Файл называется по фамилии первого автора**. Если у первого автора несколько статей, то им присваиваются номера после фамилии, например: Амиров Н.Б.-1, Амиров Н.Б.-2 и т.д. Приветствуется направление фото первого автора в формате jpg.

7. Рубрикация журнала: Передовая статья. Оригинальные статьи (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Лекции. Краткие сообщения. Рецензии. Дискуссии. Съезды, конференции, симпозиумы, общества. Из практического опыта. Юбилейные и исторические даты, история медицины. Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинические наблюдения и др.

8. Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15 страниц, число рисунков — не более 5—6; **таблицы** должны быть построены наглядно, иметь название над таблицей, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф (междустрочный интервал в таблицах — 1); **таблицы** не должны представлять собой скан; **рисунки** должны иметь номер и название под рисунком. Отсканированные фотографии должны иметь разрешение не ниже 300 dpi. **Текст**: все части статьи (текст, таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. Все цифры, итоги, проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать ссылки на таблицы и рисунки и их порядковые номера. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Статьи объемом до 6 страниц могут быть размещены в рубрике «Короткие сообщения».

**Рисунки, таблицы, реферат и список литературы входят в общий объем статьи.**

Содержание статьи:

**введение**, обосновывающее постановку задач исследования;

**материал и методы** исследования;

**результаты и их обсуждение**;

**заключение** (выводы);

**перечень** цитируемой литературы.

9. **Название** статьи должно отражать основное содержание работы и **обязательно** должно быть представлено на **русском и английском языках**. **Реферат** (должен содержать от 100 до 250 слов) и **ключевые слова** (не более 6 слов) **должны быть** представлены на **русском и английском языках** (ключевые слова должны стоять после реферата).

Редакция оставляет за собой право исправлять присланные авторами на английском языке без согласования с авторами **название статьи, реферат и ключевые слова** при противоречии их правилам английского языка или неправильного употребления терминологии. *Например*: внебольничная пневмония. Неправильный перевод: out-of hospital pneumonia. Правильный перевод: community acquired pneumonia.

10. В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи — не более 10 страниц машинописного текста.

11. Объем **обзорно-теоретических статей** и статей в рубрику «**Клинические лекции**» заранее согласовываются с редакцией журнала.

12. Библиографические ссылки в тексте статьи надо давать в квадратных скобках с указанием номера согласно списку литературы: *Например:* ...согласно данным [11]...

В конце статьи приводится список литературы в соответствии с ГОСТ 7.1—2003 «Библиографическое описание документа» (для обзоров — не более 50, для оригинальных статей — не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранных языках). После фамилии автора(ов) указываются названия работ, место издания, издательство, год издания, номер тома и выпуска, страницы (от — до) и ГОСТ Р7.0.5-2008 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

Для вхождения в базу данных Scopus необходимо подавать список цитируемой русскоязычной литературы в романской транскрипции. Для этого можно воспользоваться сайтом: <http://translit.ru>. Иностранцы источники транслитировать не надо.

*Примечание.* Допускается порядок списка литературы по мере цитирования.

#### **ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ И СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ**

© Н.Н. Крывкина, Э.Н. Ахмадеева, А.Я.Валиуллина, 2013

*Пробел*

УДК 616-053.3:616.329-089

*Пробел*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

*Пробел*

**Наталья Николаевна Крывкина**, аспирант кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, тел. 8-917-34-555-28, e-mail: [sunnatali@msn.com](mailto:sunnatali@msn.com)

**Эльза Набахметовна Ахмадеева**, докт. мед. наук, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, тел. 8-903-312-37-57, e-mail: [pediatr@ufanet.ru](mailto:pediatr@ufanet.ru)

**Альфия Ягфаровна Валиуллина**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, тел. 8-937-322-60-78, e-mail: [doctoralfiya@gmail.com](mailto:doctoralfiya@gmail.com)

*Пробел*

**Реферат.** *Цель исследования* — охарактеризовать здоровье детей младенческого возраста, родившихся недоношенными. *Материал и методы.* Под наблюдением находилось 519 недоношенных детей, которых разделили на 3 группы: 1-я группа — дети с экстремально низкой массой тела при рождении (44 ребенка), 2-я группа — дети с очень низкой массой тела при рождении (142 младенца) и 3-я группа — дети с низкой массой тела при рождении (333 младенца). *Результаты и их обсуждение.* Выявлено, что исходы перенесенных заболеваний у недоношенных детей исследуемых групп к концу первого года жизни были разнообразны — от практически здоровых до детей с

ограниченными возможностями. *Заключение.* Факторами риска, влияющими на тяжесть исходов, являются отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери в 100% случаев, сам факт недоношенности и весовая категория преждевременно родившихся младенцев.

*Пробел*

**Ключевые слова:** новорожденные, дети с низкой и экстремально низкой массой тела, раннее развитие недоношенных.

*Пробел*

THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HEALTH PREMATURE INFANTS DEPENDING ON THEIR BIRTH WEIGHT

*Пробел*

**Natalia N. Kryvkina, Elsa N. Akhmadeeva, Alfia Ya. Valiulina**

*Пробел*

**Abstract.** *Aim.* The purpose of our study was to characterize health of premature infants. *Material and method.* Under our observation were 519 children. We are divided them into 3 groups. In the first group were 44 preterm birth with extremely low birth weight. In the second — 142 premature with very low birth weight. And in the last one — 333 children with low birth weight. *Results.* It was revealed that outcomes of perinatal pathologies during first year of life were variables. It occur such healthy children as invalid infants. *Conclusion.* Factors, which may cause severe pathology, were not only the fact of preterm born, but also the compromised obstetric-gynecologic history of mothers in 100% of cases.

*Пробел*

**Key words:** premature infants, extremely low birth weight, obstetric-gynecologic history.

*Пробел*

**Текст структурированной статьи**

*Пробел*

**Литература**

1. Аржанова, О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Т. LIII, № 1. — С.37—41.

2. Виноградова, И.В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Л.Г. Ногтева // Практическая медицина. — 2008. — № 31. — С.67—69.

3. Antenatal Corticosteroids Prior to 24 WEEKS «Gestation and Neonatal Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants» / S. Abbasi, C. Oxford, J. Gerdes [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2009. — Vol. 32. — P.19—23.

4. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in preterm infants: a complex relationship / L. Gagliardi, R. Bellu, R. Zanini [et al.] // Pediatr Perinat Epidemiol. — 2009. — Vol.23, № 6. — P.90—582.

*Пробел*

**References**

1. Arzhanova, O.N. Jetiopatogenez nevyynashivaniya beremennosti / O.N. Arzhanova, N.G. Kosheleva // Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. — 2004. — T.LIII, № 1. — S.37—41.

2. Vinogradova, I. V. Katamnestichestskoe nabljudenie za det'mi s jekstremal'no nizkoj massoj tela pri rozhdenii / I.V. Vinogradova, M.V. Krasnov, L.G. Nogteva // Prakticheskaja medicina. — 2008. — № 31. — S.67—69.

3. Antenatal Corticosteroids Prior to 24 WEEKS «Gestation and Neonatal Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants» / S. Abbasi, C. Oxford, J. Gerdes [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2009. — Vol. 32. — P.19—23.

4. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in preterm infants: a complex relationship / L. Gagliardi, R. Bellu, R. Zanini [et al.] // *Pediatr Perinat Epidemiol.* — 2009. — Vol.23, № 6. — P.90—582.

13. **Краткие сообщения и тезисы** предоставляются объемом не более 1—4 страниц машинописного текста **без иллюстраций, таблиц и списка литературы**, структурированные как тезисы: **название — ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ**. С новой строки — **Ф.И.О. автора(ов) полностью**. С новой строки — **учреждение, город, страна**. С новой строки через интервал — **цель исследования, материал и методы, результаты и их обсуждение, выводы (заключение)**. При оформлении кратких сообщений в сокращенном виде редакция оставляет за собой право опубликовать их в приложении к журналу.

14. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений физических мер, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Единицы измерений должны быть приведены в системе СИ.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи (по согласованию с авторами). Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания.

16. **При формировании материалов конференций и съездов в приложение к журналу принимаются тезисы**. Правила оформления тезисов такие же, как для коротких сообщений.

17. **Уважаемые коллеги!** В связи с тем, что **статьи и сведения в статьях**, публикуемых в научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», **будут помещаться** в ведущих российских и мировых библиографических и реферативных изданиях, **в электронных информационных системах**, включая распространение произведений посредством размещения их электронных копий в базе данных Научной электронной библиотеки (**НЭБ**), представленной в виде научного информационного ресурса сети Интернет [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), а также включаться в одну из трех систем цитирования Web of Science:

Science Citation Index Expanded (база по естественным наукам), Social Sciences Citation Index (база по социальным наукам), Arts and Humanities Citation Index (база по искусству и гуманитарным наукам), Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef. **Авторы оригинальных статей должны предоставлять на безвозмездной основе редакции журнала права на использование электронных версий статей, соблюдать международные правила построения публикаций и резюме к ним**. В структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце целей исследования). **Материал и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы**.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются редколлегией и не возвращаются.

19. В связи с тем, что журнал издается на средства авторов и подписчиков, стоимость публикации одной страницы формата А4 составляет шестьсот рублей. Квитанция об оплате присылается вместе со статьей.

20. **С аспирантов** (единственный автор) за публикацию рукописей **плата не взимается**.

21. **Правила** оформления статей могут совершенствоваться в соответствие с требованиями ВАК. Следите за изменениями на сайтах, а также в последнем вышедшем номере журнала.

**Статьи в печатном виде в 2 экземплярах и на электронных носителях с квитанцией об оплате направлять по адресу: 420012, Казань ул. Бутлерова, 49, КГМУ, в редколлегию журнала ВСКМ для Н.Б. Амирова и по e-mail: [vskmjournal@gmail.com](mailto:vskmjournal@gmail.com).**

По возникающим вопросам обращаться в редколлегию журнала: Амиров Наиль Багауевич (главный редактор), **e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru)**; Визель Александр Андреевич (заместитель главного редактора), **e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru)**; Галеева Зарина Мунировна (ответственный секретарь редколлегии), **e-mail: [zarina26@bk.ru](mailto:zarina26@bk.ru)**; Шаймуратов Рустем Ильдарович (компьютерное сопровождение журнала), **e-mail: [russtem@gmail.ru](mailto:russtem@gmail.ru)**.

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-76, факс +7 (843) 277-88-84.

По вопросу размещения рекламы в журнале и оформлению договоров обращаться в Отдел договоров и рекламы ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина». Контактное лицо директор Амирова Рената Наилевна, 420043, Казань, ул. Вишневого, 57-83, тел.: 8-903-307-99-47; **e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru)**

## THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-553X (On line) THE RULES FOR ARTICLES REGISTRATION FOR AUTHORS

1. The article should be edited in Word, Times New Roman, font size of 12, interval of 1,5, in width formatting, non carrying, interval in tables of 1 only on one side of the sheet. Printing fields should be 25 mm from top, 20 mm from the bottom, 30 mm from left, 15 mm from right. Pages should not be numbered. Article style should be laconic and clear.

2. Please, register on the first page of article according to the followings: (through the blank):

1) © **initials and surname of all authors, year** (for example: ©N.B.Amirov, A.A.Vizel, Z.M.Galeeva, 2013);

2) **code of the UDC**;

3) **TITLE OF ARTICLE (IN CAPITAL LETTERS)** in Russian and English;

4) **names of authors (full)**; scientific degrees, position, full name of the department, institution, contact phone number and e-mail address (in Russian and English);

5) **abstracts** of the article in Russian (from 100 to 250 words) and English;

6) **key words** in Russian and English (not more than 6);

7) **article** written in English are accepted for publishing (according to the same rules with the abstract and key words translated into Russian).

3. The article should be referred by official letter from Institution where the basic material for article was performed with stamp and signed by research director. If article referred from the few foundations letters of recommendation should be applied from each foundation. Please, mention if article reflects materials from thesis.

4. Each author of the article should sign in the end of the article and mention his full name, position and scientific degree in foundation, corresponding address with telephone number and e-mail address of one of the authors.

5. 2 copies of the article should be mailed to the Editorial Committee with electronic copy (floppy 3,5" 1,44 MB, CD-R, CD-RW). This copy should be named by first author. If the first author sends a few articles they will be consecutively numbered, for example: Amirov N.B.-1, Amirov N.B.-2, and so on. The direction of a photo of the first author in jpg format is welcomed.

6. Rubrication of articles collection: 1. Leading article. 2. Original articles (clinical and theoretical papers). 3. Surveys. 4. Lectures. 5. Brief information. 6. Reviews. 7. Discussions. 8. Conventions, symposiums, conferences, Meetings, Societies. 9. Jubilee dates, History of Medicine. 10. Clinical trials.

7. Volume of paper referring to «Original investigations» should not exceed 15 pages and numbers of pictures 5—6, **tables** must be set presentable, clearly titled, according to the text (with interval of 1). All parts of the text should be placed on its own order. All figures and results, in tables must be thoroughly checked by authors and meet figures in text. All tables should be placed in the right order.

**Pictures and tables are included in article volume.**

8. **Article content:**

**introduction** with aim and tasks of the investigation;

**material and methods;**

**results;**

**discussion;**

**conclusion (s);**

**refereeing literature.**

9. **The title of the article** must reflect the content of the article and written in Russian and English. Abstract should not exceed 1/2 page (not more than 250 words) including Title and Key words, reflecting the main contents of investigation in Russian and English. Key words follows the Abstract.

10. In rubric «From practical experience» papers reflecting authors original experience in medical practice are accepted in volume of not more than 10 pages.

Short reviews should not exceed 1—2 pages without pictures, interval of 1, tables and literature made and abstracts. **TITLE.**

(New line) **Names of the author(s).**

(New line) **Institution, city, country.**

(New line) **Aim of the study, materials and methods, results and discussion, conclusion.**

11. Volume of the articles of «**theoretical review**» and «**Clinical lectures**» suppose to be discussed with Editorial Committee beforehand.

12. Bibliographic references in text should be given in numbers in square brackets according to the list of the literature. *Example:* according to the data [11] ...

References list should be given in the end of the article (for Reviews not more than 50 sources, for Original papers not more than 20). Cited authors should be followed by alphabetical order (first in Russian, then in foreign languages (English). After author's names the title of the article, place of edition, editorial year, source volumes, numbers and pages should be given. (following the ГОСТ 7.1—2003 «Bibliographic description of documents»).

*Note:* List of the literature according to citation could be allowed.

13. **Words, names and titles abbreviation** (except terms, rates and values widely used in physics, chemistry, mathematic) not allowed. Measuring units ought to be in the Système International (SI) units.

14. Editorial Committee keeps rights to reduce and edit articles (in coordination with authors). Articles already published or directed in (to) other Editions are not accepted.

15. Abstracts of the conferences and congresses are accepted to the Supplement of the Journal. Rules for the abstracts are the same as for the Brief Information.

16. **Dear colleagues!** Contents of published articles in ICDC collection will be located in worldwide known bibliographic editions and electronic information systems, that's why authors should keep international rules for registration of articles and abstracts. Papers should always consist of Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion.

Abstracts in Russian and English should not exceed 200 words and consist of Title, authors names, Name of Foundation and Key words (in Russian and English, not more than 6).

17. Articles made out of required rules wouldn't be considered and returned back to authors.

18. Publication for post-graduate students is free.

**Articles in electronic carrier should be directed to the following address: 420059, Kazan, Orenburgskiy tract, 132, e-mail: [vskmjournal@gmail.com](mailto:vskmjournal@gmail.com), [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru), [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru), [zarina26@bk.ru](mailto:zarina26@bk.ru), [russtem@gmail.ru](mailto:russtem@gmail.ru) .**

Phone +7 (843) 291 26 76; fax +7 (843) 277 88 84.

**[www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru) , [www.es.rae.ru/vskm](http://www.es.rae.ru/vskm), [www.hospitalmvdrt.ru](http://www.hospitalmvdrt.ru), [www.mschmvdrt.ru](http://www.mschmvdrt.ru), <https://twitter.com/vskmjournal>**

Department of advertising: «Modern Clinical Medicine», 57-83, Vishnevsky str., Kazan-city, Republic of Tatarstan, Russia, 420043.

Renata N. Amirova, director, tel.: +7-903-307-99-47; e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru)

# ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ НА ПУБЛИКАЦИЮ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Принимаются только рецензии от доктора наук — специалиста той области науки, которой посвящена статья и не являющегося руководителем или консультантом диссертационного исследования автора статьи. Подпись доктора наук должна быть заверена гербовой печатью организации, в которой работает рецензент. К статье могут прилагаться рецензии нескольких докторов наук.

2. Все статьи оцениваются рецензентами по следующим параметрам:

- оригинальность статьи;
- значимость статьи;
- качество статьи;
- способ представления материала;
- адекватность цитируемых источников;
- степень соответствия рубрикам журнала.

## ПРИМЕРНАЯ СТРУКТУРА РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ

В редакцию журнала «Вестник современной клинической медицины»  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### РЕЦЕНЗИЯ

на статью: <авторы, название>

Статья посвящена решению актуальной задачи <...>

В ней рассматривается <...>; предлагается <...>

По статье можно сделать следующие замечания <...>

Статья содержит новые результаты, представляет интерес для специалистов в области <...> и может быть рекомендована к публикации в научном журнале «Вестник современной клинической медицины».

В случае отрицательного мнения рецензента о возможности публикации необходимо обоснование или рекомендации по доработке рукописи.

Должность, ученая степень, ученое звание

Подпись

Расшифровка подписи

Дата

О себе (рецензент) сообщаю:

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя, отчество \_\_\_\_\_

Организация \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_

Звание, должность \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

Служ. тел. (с кодом города) \_\_\_\_\_

Факс (с кодом города) \_\_\_\_\_ моб. тел. или дом. тел. \_\_\_\_\_

Почтовый адрес (с индексом) \_\_\_\_\_

Личная подпись рецензента: \_\_\_\_\_

### ***Уважаемые коллеги!***

Направляя рецензию на статью для научного журнала «Вестник современной клинической медицины», вы тем самым удостоверяете, что данная статья содержит новые интересные результаты и заслуживает публикации.

Редакция журнала благодарит вас за сотрудничество.

# «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2013 ГОД

**Вестник современной  
клинической медицины**

ММЦ «Остель-Клиника»

форма № ПД-4

## БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 4 номера журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2011 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО \_\_\_\_\_
2. Место работы, адрес, телефон \_\_\_\_\_
3. Должность \_\_\_\_\_
4. Специальность \_\_\_\_\_

**Вестник современной  
клинической медицины**

ММЦ «Остель-Клиника»

форма № ПД-4

## БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 4 номера журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2011 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО \_\_\_\_\_
2. Место работы, адрес, телефон \_\_\_\_\_
3. Должность \_\_\_\_\_
4. Специальность \_\_\_\_\_
5. Дата рождения \_\_\_\_\_

Адрес доставки:

1. Индекс \_\_\_\_\_
2. Район, регион, область \_\_\_\_\_
3. Город \_\_\_\_\_
4. Улица \_\_\_\_\_
5. Дом \_\_\_\_\_ корпус \_\_\_\_\_
6. Квартира/офис \_\_\_\_\_
7. Телефон \_\_\_\_\_

**Квитанция  
Кассир**

Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.  
Итого: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_\_ г.  
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

ММЦ «Остель-Клиника» (наименование получателя платежа)  
1 6 5 7 0 6 3 6 5 8 (ИНН получателя платежа)  
4 0 7 0 2 8 1 0 2 0 0 0 0 0 0 9 4 7 6 (номер счета получателя платежа)  
в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0 (наименование банка получателя платежа)  
3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 0 7 7 0 (номер лицевого счета (код плательщика))

Номер кор./сч. банка получателя платежа: \_\_\_\_\_  
подписка на журнал «Вестник современной клинической медицины» (2013 г.)  
Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_ (наименование платежа)  
Адрес плательщика \_\_\_\_\_ (номер лицевого счета (код плательщика))

Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.  
Итого: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_\_ г.  
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

**Кассир**

ММЦ «Остель-Клиника» (наименование получателя платежа)  
1 6 5 7 0 6 3 6 5 8 (ИНН получателя платежа)  
4 0 7 0 2 8 1 0 2 0 0 0 0 0 0 9 4 7 6 (номер счета получателя платежа)  
в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0 (наименование банка получателя платежа)  
3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 0 7 7 0 (номер лицевого счета (код плательщика))

Номер кор./сч. банка получателя платежа: \_\_\_\_\_  
подписка на журнал «Вестник современной клинической медицины» (2013 г.)  
Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_ (наименование платежа)  
Адрес плательщика \_\_\_\_\_ (номер лицевого счета (код плательщика))

Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.  
Итого: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_\_ г.  
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

**Кассир**