

## ИТОГИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА» ЗА 2012 ГОД

Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Волжанин В.М.

Научные исследования в 2012 году осуществлялись на основании решения Ученого Совета от 26.05.2011 г. (Протокол № 5) в соответствии с Уставом учреждения (Утвержден Приказом ФМБА от 24.04.2009 г. № 302) и научными направлениями института по разработке организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией, усовершенствованию и разработке экспрессных методов диагностики вирусных и бактериальных инфекций, совершенствованию терапевтической тактики инфекционных заболеваний на основе всестороннего изучения патогенеза, совершенствованию вакцинопрофилактики.

В научных исследованиях принимали участие 65 научных сотрудника, в том числе – 20 докторов наук (из них: 13 профессоров, 5 доцентов, 1 академик РАМН, 1 член-корр. РАМН, 2 Заслуженных деятеля науки Российской Федерации) и 24 кандидата наук. Остепененность научных сотрудников составляет 68%. В выполнении исследований принимали участие 12 лаборантов-исследователей, 13 аспирантов, 12 клинических ординаторов, 82 врача отделений. Содействие в выполнении научных исследований оказывал весь персонал учреждения - 469 чел.

По календарному плану в 2012 году выполнялось 27 тем, из них 12 комплексных тем и 15 фрагментов, в том числе 1 докторский и 14 кандидатских диссертаций. В 2012 году завершено 5 тем НИР, из них 1 комплексная тема, 4 кандидатских диссертационных фрагмента. Среди завершенных НИР 3 темы охраноспособные и все 5 – прикладные. Все темы выполнены с внутриинститутским и 4 – с внешним комплексированием, с научным учреждением – НИИ гриппа, с ЛПУ СПб (ДИБ 1,3,5; Дома ребенка № 7, 12, 3, 9, 6), с фирмами – Компания Wyeth, компания «Наспр».

**Основные результаты выполнения завершенных тем НИР 2012 года представлены следующим образом.**

В ходе завершения в 2012 г комплексной темы НИР № 003-03 по уточнению современных эпидемиологических и клинико-микробиологических аспектов пневмококковой инфекции (ПИ) в Санкт-Петербурге в рамках разработанного мониторин-

га изучены микробиологические и эпидемиологические аспекты нозологических форм ПИ, генотипические свойства штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных ПИ и бактерионосителей в период 2010-2012 гг. в ФГБУ НИИДИ ФМБА России и ДГБ № 4 Санкт-Петербурга. Основным объектом исследования были 326 детей, больных ведущими формами ПИ, находившихся на стационарном лечении с диагнозами в соответствии с МКБ-10: «пневмококковая пневмония» (n=148), «бактериальный менингит», вызванный *S.pneumoniae* (n=7), «отит» (n=71), «синусит» пневмококковой природы (n=100) и «бактерионосительство» *S.pneumoniae* (n=248).

В период 2010-2012 гг. в структуре ПИ инвазивные формы (БГМ) составили 2,1%, неинвазивные – 97,8±1,1% (p<0,05). Установлена тенденция к снижению инвазивных форм ПИ, в частности БГМ пневмококковой этиологии, о чем свидетельствуют результаты многолетнего микробиологического мониторинга слежения (в течение 1990-2009 гг.) за основными возбудителями и БГМ у детей СПб. Так, до 1997 г. пневмококк, в структуре БГМ, стабильно занимал второе место, после менингококка, а с 1997 г. и по настоящее время (2012 г.) – второе место принадлежит *Haemophilus influenzae* «b» (Hib), третье – пневмококку. В период 1990-1999 гг. в структуре ПИ инвазивные формы, в частности БГМ пневмококковой природы, занимали от 22,3 до 17,1%. В структуре неинвазивных форм ПИ (пневмония без бактериемии, отит, синусит) лидирует пневмококк при пневмониях без бактериемии, частота которых составила 46,3±1,2% (148 детей). Второе место в структуре неинвазивных форм ПИ занимали синуситы (31,0±1,1%, 100 детей), третье – отиты (22,5±1,4%, 71 ребенок). Анализ результатов клинико-лабораторного обследования 283 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет, находившихся на лечении в отделении капельных инфекций НИИДИ с рентгенологически установленным диагнозом «пневмония», осложнившей течение ОРВИ, свидетельствовал о том, что пневмонии пневмококковой этиологии достоверно чаще (52,3±1,7%, p<0,05) осложняли течение гриппа А3 и парагриппа у де-

тей в возрасте от 1-го года до 7-и лет. Частота регистрации моно-пневмококковых пневмоний у детей составила 38,5% (57 детей), смешанной природы – 61,1% (91 ребенок). Основным этиологическим фактором пневмоний, осложнивших течение ОРВИ, у детей, по-прежнему, являлся *S.pneumoniae*, как моно-, так и в ассоциациях. Спектр этиологически значимых микроорганизмов, участвующих в развитии смешанных форм ПИ, включал следующие ассоциации с *S.pneumoniae*: *S.pneumoniae*+Hib (16 детей, 10,8%), *S.pneumoniae*+*Chlamydia* spp. (75 детей, 50,6%), *S.pneumoniae*+*Kl.pneumoniae* (5 детей, 3,3%). Пневмококковые пневмонии (моно- и смешанные) достоверно чаще развивались у детей старше 1-го года (128; 86,5%,  $p < 0,05$ ).

Установлено, что пневмококк также является основным этиологическим фактором развития синуситов. Основным фактором риска развития острых синуситов были перенесенные грипп А3, парагрипп, РС - инфекция и другие ОРВИ. В частоте развития хронических синуситов пневмококковой природы имеет значение возраст (преимущественно возраст детей до 1 года и от 1г. до 5-ти лет), наличие хронической патологии ЛОР-органов и герпетической инфекции (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ I-II и 6 серотип) ( $p < 0,05$ ). Благодаря данному исследованию подтверждена ведущая роль пневмококка в развитии острых средних отитов (ОСО). Из числа обследованных больных детей с ОСО ( $n=420$ ) пневмококковая природа отита установлена у 71 ребенка (22,5% случаев). При этом, в 64,6±1,9% случаев острые гнойные отиты, обусловленные пневмококком (в моно- и ассоциации с гемофильной палочкой и золотистым стафилококком) регистрировались у детей до 3-х лет и старше ( $p < 0,05$ ). Частота регистрации носительства *S.pneumoniae* составила 49,6±2,3%, при этом, у детей до 5-ти лет этот показатель оказался достоверно выше и был равен 78,5±3,5 %. Регистрация носительства *S.pneumoniae* в группе ЧДБ детей практически в 2 раза превышала в группе детей без сопутствующей патологии (соответственно: 35,6±2,9%, в группе – 64,4±1,8% ( $p < 0,05$ )). Таким, образом, наряду с возрастом (группа детей до 5-ти), наличие сопутствующей патологии, преимущественно хронической герпетической инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ I-II, 6 серотип), достоверно (в 2 раза) влияют на частоту формирования пневмококкового носительства ( $p < 0,05$ ) и может явиться фактором риска развития пневмококкового носительства.

В процессе обследования больных с пневмококковой инфекцией выделено 446 штаммов *S.pneumoniae*, в том числе: 3 изолята от 7-ми больных БГМ, 71 штамм от больных острым гнойным отитом, 148 культур от больных пневмонией, 100 штаммов от больных синуситами и 123 культуры от бактерионосителей. Результаты серологическо-

го типирования 208 штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных ПИ и бактерионосителей, свидетельствовали о высокой частоте регистрации типизируемых штаммов (73,3±1,3%,  $n=152$ ). Нетипизируемые штаммы пневмококка составили 26,4±1,9% (56 штаммов). Эффективность проведенного исследования обусловлена использованием высокоэффективного метода серотипирования пневмококка на основе multiplex ПЦР с праймерами для генов, специфических основным серотипам, имеющий высокую достоверность и позволивший определить серотипы на достаточно большом репрезентативном количестве штаммов, выделенных от детей крупных клиник Санкт-Петербурга. Спектр серотипов пневмококка при различных формах ПИ отличался разнообразием и был представлен 3, 6 авс, 6 адс, 9V/A, 9A, 19F, 23F, 17F, 9L/N, 15AF, 35F/44F серотипами, ведущими из которых были 3, 6авс, 6 адс, 9V/A, 9A, 19F, и 23F. У детей, тяжелую инвазивную форму ПИ (БГМ), обуславливали пневмококки только 6 авс и 6 адс серотипов. Серотиповой состав у бактерионосителей отличался наличием, наряду с ведущими сероварами, «редко» встречающимися серотипами: 17F, 9L/N, 15A/F, 35F/44 F. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют об определенной эпидемиологической взаимосвязи между штаммами пневмококка в исследуемой популяции Санкт-Петербурга. Полученные данные могут дать некоторую информацию в плане эпидемиологического надзора за ПИ. Более того, характер спектра серологических типов штаммов пневмококков, циркулирующих в Санкт-Петербурге, научно обосновывают перспективу внедрения 7-ми валентной вакцины в региональный календарь профилактических прививок против ПИ детям до 5 лет. Использование единой методики тестирования (микроразведений в стандартной среде Muller-Hinton и контрольного АТСС штамма пневмококка № 49619) и критериев интерпретации полученных результатов, проведенных в рамках МУК (2004г.) и CLSI/NCCLS (2008г.), позволило получить достоверные данные о состоянии антимикробной резистентности к пенициллину штаммов пневмококка, циркулирующих в Санкт-Петербурге.

На протяжении всего периода наблюдения (2009–2012 гг.) фармакодинамическая активность пенициллина к пневмококку сохранялась на относительно высоком и стабильном уровне. Из 75 штаммов пневмококка, выделенных от детей с ПИ за период 2009–2012 гг частота регистрации пенициллинрезистентных штаммов составила 16%. Удельный вес умеренно резистентных штаммов регистрировался в 21,3% случаев. При исследовании штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных и носителей Санкт-Петербурга, оказалось, что исследуемая популяция штаммов пневмококка характеризуется сходными тенденциями в формировании

устойчивости к пенициллину. Наибольшая распространенность резистентных и умеренно резистентных культур пневмококка отмечена у ведущих серотипов (3, 6авс, 6 адс, 9V/A, 9A, 19F, и 23F) и у детей от 1-го до 5 лет ( $p < 0,05$ ). Благодаря проведенному исследованию впервые создана региональная коллекция клинических изолятов и штаммов пневмококка, выделенных от больных ПИ и носителей *S. pneumoniae*. Таким образом, полученные данные фармакодинамической активности пенициллина и распространенности резистентных и умеренно резистентных к пенициллину штаммов в возрастных группах у детей от 1-го до 5-ти лет обеспечивают возможность оптимизации этиотропной терапии ПИ в Санкт-Петербурге. Данная работа отличается медико-социальной и экономической эффективностью. Использование эффективных схем проведения бактериологической диагностики и стандартного подхода к определению чувствительности к антибактериальным препаратам при инвазивной и неинвазивной пневмококковой инфекции у детей в Санкт-Петербурге, позволили сократить сроки пребывания больных в стационаре на 3-4 дня, снизить на 5–7% частоту формирования тяжелых форм пневмококковой инфекции с неблагоприятным исходом, что привело к экономии средств до 20–25% за счет сокращения койко-дней (до 5–7 дней).

**Также в 2012 году завершена тема НИР № 005–00** по отработке клинико-иммунологических критериев выбора иммуномодуляторов в вакцинопрофилактике. В рамках данной темы проведено наблюдение за 203 детьми, привитых живой паротитно-коревой вакциной: первично вакцинированы 148 и ревакцинированы 55 детей. С использованием иммуномодулирующих препаратов привито 156 человек и 47 человек без назначения препаратов составили группу сравнения. Анализ клинических проявлений поствакцинального периода позволил установить, что в группе наблюдаемых детей пациенты, имеющие в анамнезе, только частые заболевания составили 34 человека и 169 детей помимо частых заболеваний имели другую фоновую патологию. Бессимптомное течение вакцинации превалировало в обеих группах вакцинируемых (75,7% при вакцинации, 87,3% при ревакцинации). Наиболее частыми клиническими проявлениями нормального вакцинального процесса были повышенная температура, ринит, кашель. Значительно реже возникали беспокойство, конъюнктивит и сыпь. Слабые вакцинальные реакции имели место у 14 человек (9%) из разных групп и проявлялись субфебрильной температурой, вялостью или беспокойством, сыпью и ринитом. Средние вакцинальные реакции выявлялись во всех группах (часто длительно болеющие 2 человека – 6,7%, сочетанная патология 2 человека – 1,5%) и характеризовались температурой 37,5–38,5°C. Сильные вакцинальные реакции

отмечались у троих детей из группы с сочетанной патологией (2,2%):, в первом случае – лихорадка до 39,5°C на 10 день и конъюнктивит, во втором случае – повышение температуры с 8 по 10 день до 38,6°C и у третьего ребенка – в виде повышения температуры на 5 день до 38,7°C и в группе часто болеющих у одного – в виде повышения температуры на 10 и 11 дни до 38,6°C. Местных реакции на вакцинацию (отек и гиперемия тканей не более 8 см) и патологических реакций на вакцинацию не было. В структуре осложненного течения у 14% (6 детей) имело место обострение аллергической патологии, у 86% (37 детей) – острые респираторные заболевания, в том числе у 10,8% из них (4 детей) с бактериальными осложнениями. Выявлено, что осложненное течение возникает в 2 раза чаще при первичной вакцинации – в 24,3% случаев (при ревакцинации 12,7%). Отмечается тенденция к более частому осложненному течению – до 24,3% в группе детей с сочетанной патологией (в сравнении с группой ЧДБ 11,8%). Установлено, что развитие осложненного течения в 67,4% наблюдений имели место в первые 14 дней, в 32,6% – после 15 суток. Присоединение интеркуррентных инфекций после 15 дня регистрировалось только в группе часто болеющих с сочетанной патологией. Таким образом, дети из группы с сочетанной патологией значительно чаще переносят ОРВИ после вакцинации.

Известно, что наслоение интеркуррентных инфекций (осложненное течение вакцинации) является основной проблемой при вакцинации часто болеющих детей. Частота развития интеркуррентных заболеваний зависит от вакцины (встречается при введении коревой вакцины чаще, чем после АКДС, различается по клиническим проявлениям). В ходе проведенного исследования выявлено, что у привитых против кори вирусно-бактериальные и бактериальные инфекции диагностируются в 62,5% случаев по сравнению с 8,6% при введении анатоксинов ( $P \leq 0,001$ ) и от состояния здоровья детей. Полученные ранее данные определили целесообразность применения иммуотропных препаратов одновременно с введением коревой вакцины, которые бы предупреждали наслоение интеркуррентных заболеваний и стимулировали специфическое антителообразование. Выявленные особенности осложненного течения коревой вакцинации у детей разных групп явились клиническими критериями выбора препаратов.

На основании данного исследования установлено, что иммунологическими критериями выбора препаратов явились показатели, существенно различающиеся в группе детей с осложненным и неосложненным течением вакцинации. В группе заболевших исходно было достоверно ( $P < 0,05$ ) меньше число CD8+ клеток ( $17,35 \pm 1,14$  и  $20,42 \pm 0,65\%$  или  $0,65 \pm 0,07$  и  $0,85 \pm 0,05 \times 10^9/л$ ), снижен уровень

IgG ( $4,99 \pm 0,81$  по сравнению с  $7,23 \pm 0,41$  г/л), ИЛ4 ( $6,2 \pm 1,5$  пг/мл и  $9,6 \pm 0,3$ ) в 2 раза ниже уровень ИФН- $\gamma$ , но существенно выше число CD95+ ( $26,35 \pm 1,58$  и  $21,7 \pm 1,09\%$ ). К 30 дню после прививки у детей с осложненным течением достоверно снижалось число CD 3+ ( $50,5 \pm 2,21$  по сравнению с  $58,3 \pm 0,9\%$  или  $1,74 \pm 0,17$  с  $2,44 \pm 0,11 \times 10^9$ /л,  $P < 0,05$ ), CD4+ ( $28,3 \pm 1,55$  и  $0,95 \pm 0,18$  и, соответственно,  $32,6 \pm 0,8$  % и  $1,36 \pm 0,06 \times 10^9$ /л,  $P < 0,05$ ), CD16+ ( $0,52 \pm 0,05$  и  $0,65 \pm 0,03 \times 10^9$ /л,  $P < 0,05$ ), CD20+ ( $0,734 \pm 0,06$  и  $0,96 \pm 0,04 \times 10^9$ /л,  $P < 0,05$ ), CD25+ клеток ( $0,54 \pm 0,05$  и  $0,67 \pm 0,04 \times 10^9$ /л,  $P < 0,05$ ). Таким образом, исходное подавление клеточного и гуморального звена иммунитета являлись факторами риска развития осложненного течения вакцинации и лабораторными критериями, оправдывающими применение иммуностропных препаратов, воздействующих через моноцитарно-макрофагальное звено на активность Т и В клеток, синтез гуморального и клеточного паттернов цитокинов.

В ходе данного исследования для детей из группы часто болеющих использовались различные иммуностропные препараты. Во-первых, интерфероны и индукторы интерферонов – учитывая вирусную и вирусно-бактериальную природу интеркуррентных заболеваний. Во-вторых, в связи с высокой частотой отитов, как осложненного течения вакцинации – бактериальные лизаты и рибосомальный препарат рибомунил. В – третьих, деринат, как стимулятор лейкоцитарного звена, используемый для профилактики вирусных и бактериальных инфекций. В четвертых, применялись поливитамины с микроэлементами в связи с известными данными о влиянии витаминов и микроэлементов на функциональную активность лимфоцитов. 6 детей привиты с использованием имунорикса, препарата, используемого не только для профилактики, но и для лечения бактериальных инфекций, стимулирующего антигенпрезентирующие клетки и В-клеточное звено. Группы привитых: получавших лейкинферон в свечах 13 детей (8– вакцинировано и 5– ревакцинировано); виферон – 18 чел. (все первично вакцинированы); анаферон – 13 чел. (вакцинированы); циклоферон – 24 чел (15 –вакцинировано, 9 – ревакцинировано); рибомунил – 15 детей (11 – вакцинировано и 4 ревакцинировано); ИРС – 19 или имудон – 26 детей (17– вакцинировано и 9 – ревакцинировано); деринат – 13 чел.– (первичная вакцинация), витаминно–минеральный комплекс «Джунгли» – 28 чел. (24 – вакцинировано, 4 – ревакцинировано). Всего с применением иммуностропных средств привито 156 детей. Группу сравнения составили дети из группы часто болеющих, привитые без препаратов – 47 человек.

Благодаря клинической оценке эффективности назначенных иммуностропных препаратов установлено, что осложненное течение коревой прививки

развилось в группе получавших лейкинферон у 15,4% детей (2 из 13), виферон – у 11,1% чел. (2 из 18), анаферон – у 15,4% чел. (2 из 13), циклоферон – у 16,4% чел. (4 из 24), ИРС-19 (имудон) – у 42,3% чел. (11 из 26), рибомунил – у 20% чел. (3 из 15), деринат – у 7,7% чел. (1 из 13). Дети, получавшие «Джунгли» в течение месяца, не болели и заболели через месяц после прививки, после отмены препарата. Дети, получавшие имунорикс (6 чел.) в течение месяца не болели. В ходе проведенного исследования выявлено, что наиболее эффективными в плане предупреждения интеркуррентных инфекций являются виферон, лейкинферон, циклоферон, витаминно-минеральные комплексы, тогда как топические лизаты не предупреждали наслоение интеркуррентных заболеваний у привитых. Анализ воздействия применявшихся препаратов на специфическое антителообразование показал, что достоверное действие оказали виферон, анаферон, рибомунил. При применении лейкинферона имело место замедление антителообразования как при первичной вакцинации, так и при ревакцинации, но при обследовании через 2 мес. после прививки титры антител у привитых с применением лейкинферона не отличались достоверно от группы сравнения. Благодаря исследованию также установлено, что при применении лейкинферона и виферона достоверно ( $P < 0,05$ ) имело место увеличение числа CD16+ клеток (с  $12,13 \pm 0,54$  до  $18,5 \pm 1,49$  и с  $16,36 \pm 0,93$  до  $21,0 \pm 1,53\%$  соответственно), что, вероятно, способствовало предупреждению наслоения интеркуррентных инфекций, но высокие дозы ИФН и, видимо, содержащиеся в лейкинфероне клеточные цитокины, тормозили специфическое антителообразование, в отличие от виферона. При применении циклоферона и дерината не выявлено существенного влияния на иммунологические показатели. Так, при назначении анаферона определялось достоверное снижение количества CD95+ (с  $1,53 \pm 0,29$  до  $0,85 \pm 0,02 \times 10^9$ /л,  $P < 0,05$ ) и увеличение количества ИЛ-6 в сыворотке (с  $5,02 \pm 1,53$  до  $11,71 \pm 2,75$  пг/мл,  $P < 0,05$ ), с чем, возможно, связано его достаточно выраженное профилактическое действие по отношению к развитию интеркуррентных заболеваний и стимулирующее действие на антителообразование. ИРС-19 (имудон) практически не влиял на динамику показателей. Введение рибомунила приводило к увеличению числа CD3+ клеток и ИЛ-1 в сыворотке, более выраженном при ревакцинации. Введение витаминов с минералами «Джунгли» способствовало достоверному увеличению числа NK-клеток (CD16+) и активированных лимфоцитов (CD25+), что реализовалось в профилактике осложненного течения, но не повлияло на специфическое антителообразование. Выявлено также, что эффективность иммуностропных препаратов имеет существенные различия в зависимости

от возраста. Это позволило обосновать применение для часто болеющих детей при вакцинации живыми вакцинами детям с 1 года до 3-х лет — виферон, витаминно-минеральные комплексы, рибомунил, при ревакцинации для детей старше 3х лет иммунорикс, рибомунил, циклоферон. В результате завершено исследование была разработана и внедрена следующая тактика иммунизации детей часто болеющих и с хронической патологией в анамнезе: прививки проводят не ранее, чем через 2–4 недели после выздоровления от очередного острого заболевания; при проведении иммунизации применяют иммуностропные средства для профилактики наслоения интеркуррентных инфекций; рибомунил со дня вакцинации в дозе 750 мг ежедневно 1 раз в день, натошак 10 дней подряд или при плановом применении 1 день приема препарата должен сочетаться с проведением прививки; циклоферон в таблетках – детям старше 4-х лет, внутримышечно – до 4-х лет. Доза 0,15–0,3 г в сутки в зависимости от возраста 1 раз утром натошак на 10 дней со дня иммунизации против кори и паротита; лейкинферон в свечах по 40 000 МЕ на ночь 1 раз в день по схеме: –3 (за три дня до прививки) и далее 0 (в день прививки) на 4, 8, 12 дни после иммунизации; ИРС-19 – ингаляционно 3 раза в день по 1 дозе в каждый носовой ход в течение месяца со дня вакцинации; деринат – 0,25% раствор, интраназально, по 1 капле 3 раза в день в течение 10 дней со дня вакцинации; джунгли с минералами или другие поливитамины с минералами со дня вакцинации ежедневно в возрастной дозе в течение 1 мес. Предпочтительно использование сочетанного введения вакцин, что позволяет скорректировать нарушение графика прививок и способствует более гладкому течению поствакцинального периода, особенно при сочетании живых и неживых вакцин, т.к. гидроксид алюминия, входящий в состав неживых вакцин стимулирует функциональную активность антигенпрезентирующих клеток; помимо плановых прививок таким детям следует рекомендовать иммунизацию против гриппа, гепатита А, гемофильной и пневмококковой инфекций (иммунизация против гемофильной и пневмококковой инфекций предупреждает бронхолегочные заболевания и поражения ЛОР-органов, к которым склонны эти дети), ветряной оспы. Работа имеет значимую медико-социальную и экономическую эффективность. Благодаря внедрению в практику разработанной тактики вакцинации, предполагающей назначение иммуностропных препаратов одновременно с вакцинацией против кори и паротита у часто болеющих детей, достигнуто увеличение частоты гладкого вакцинального процесса на 16,0% (с 59,6 до 75,6%,  $p < 0,05$ ), увеличение частоты бессимптомного течения на 19,3% (с 71,4 до 90,7%,  $p < 0,05$ ), снижение на 16,1% наслоение интеркуррентных инфекций у привитых (24,3 по сравнению с 40,4%,

$p < 0,05$ ), достоверное увеличение среднегеометрических величин титров противокоревых антител ( $1,1 \pm 0,3$  и  $1,9 \pm 0,2 \log_2$  на 14 день,  $4,4 \pm 0,3$  и  $5,1 \pm 0,2 \log_2$  на 30 день,  $p < 0,05$ ).

Также в 2012 году завершена тема НИР № 027-00 по совершенствованию вакцинопрофилактики вирусного гепатита В у детей групп риска и больных хроническим гепатитом С. Под наблюдением находились дети из группы риска от 0 до 15 лет, привитые против ВГ В-216 чел. по схемам: 1 группа (0–1–6мес.) – 100 чел.; 2 группа (0–1–2–12 мес.) – 79 чел.; 3 группа (0–2–4 мес.) – 19 чел.; 4 группа (по индивидуальной схеме) – 18 чел. Дети в возрасте от 0 до 17 лет, больные ХГС-50 человек: – привитые вакциной против гепатита В – Шанвак В- 30 детей: – привитые вакциной против гепатита В Энджерикс В (ЛТД) – 20 детей. В ходе проведенного исследования подтверждена иммуногенность вакцины Энджерикс В при всех стандартных схемах иммунизации высоким уровнем сероконверсии (98,25%). На ранних этапах обследования у большинства детей (94,9%) после законченного курса вакцинации, вне зависимости от схем, отмечен протективный уровень антител, причем преимущественно (88,4%) в высоких титрах. Через 1 год 87,8% детей сохранили протективный иммунитет, из них антитела в высоких титрах имели 78,1%. Однако, число детей с незащитными титрами возросло до 12,2%. Наиболее существенное снижение числа детей с высокими титрами антител отмечено у привитых с нарушенным графиком с 88,4% до 55,6%, они же имели достоверно чаще ( $p < 0,02$ ) незащитные титры противогепатитных антител – 44,4%. Подтверждена динамика более позднего, но высоко эффективного нарастания защитных титров антител при схеме 0–1–2–12 (через 1 год после 4-х введений 100% детей имели высокий уровень). Выявлено, что существенным фактором, влияющим на уровень антителообразования, является возраст ребенка. Показано уже на ранних этапах обследования, что число детей в возрасте до 1 года с незащитными титрами антител существенно выше ( $p < 0,02$ ), чем среди детей старше 1 года: 10 из 151 (6,62%) и 1 из 72 (1,39%) соответственно. Такая же закономерность сохранилась и через год после иммунизации: с незащитными титрами антител – 5 (15,63%) из 32 чел, привитых до 1 года, против 0 из 9 детей старше 1 года ( $p < 0,02$ ). Кроме того, у 7 (17,07%) детей, привитых с периода новорожденности по разным схемам, через 1 год существенно снизились титры противогепатитных антител до незащитных и низких. Следовательно, дети первого года являются группой потенциального риска отсутствия протективного иммунитета. Они как наиболее угрожаемые по инфицированию гепатитом В, требуют строгого соблюдения интервалов при иммунизации и, начав прививаться в периоде новорож-

денности, вне зависимости от схем иммунизации, нуждаются в дополнительном бустерном введении вакцины с предварительным контролем уровня титров антител после законченного курса. Другими факторами риска инфицирования являются множественные контакты в семье, обострение хронического процесса или острый гепатит В во время беременности у матери, позднее начало вакцинации. Помимо этого, в рамках исследования в 2004–2006 гг., через 7–10 лет после вакцинации, проведено обследование на наличие маркеров HBV-инфекции у 100 детей. Наличие HBsAB IgG, свидетельствующее об инфицировании HBV, выявлено у 11 детей, возраст которых в период вакцинации был  $8,7 \pm 1,1$  лет. Но все они были из домов ребенка и прививались без предвакцинального вирусологического обследования, что не позволяло исключить наличие инфекции до вакцинации. По вирусологическому спектру у 1-го пациента с HBsAg(+), HBsAB IgG(+), HBeAg(-), HBsAB(-) диагностирован ХГ В, у 7 – сочетание HBsAB IgG(+) и HBsAB(+) свидетельствовало о выработке защитных антител в результате перенесенной инфекции, а не вакцинации. В то же время наличие в крови у 3 детей только HBsAB IgG(+) указывало на отсутствие протективного антительного ответа не только после контакта с вирусом, но и после вакцинации. Детям из групп риска, прививаемым против гепатита В, в возрасте старше 6 месяцев необходим предварительный скрининг, исключающий наличие HBV-инфекции. Количественное определение HBsAB свидетельствовало о сохранении протективного иммунитета (10 и более мМЕ/мл) спустя 7–10 лет после вакцинации в 69,0% (59,0–89,0%). Полученные в ходе исследования данные показали, что ни возраст, ни схемы прививаемых детей не оказывают влияния на формирование иммунитета и сохранность антител. Однако, на их утрату в высокой степени влияет преморбидный фон – сопутствующая психоневрологическая патология. Частота регистрации HBsAB(+) в защитной концентрации у детей с психоневрологической патологией была существенно ниже, чем у домашних детей (соответственно 53,49% и 78,95%,  $p < 0,01$ ), а необходимость в проведении ревакцинации была в 2 раза чаще (39,5% против 19,3%). Полученные данные указывают, что детям из групп риска по HBV-инфицированию (из закрытых детских учреждений, семейных очагов, с отягощенным преморбидным фоном и т.д.) необходимо через 7–10 лет после завершённой вакцинации определение титров анти-HBs и при их значении менее 10 мМЕ/мл рекомендуется введение бустерной дозы вакцины. Однократное введение бустерной дозы вакцины проведено 16 детям с отсутствием маркеров HBV с использованием отечественной ДНК-рекомбинантной вакцины против гепатита В производства НПО «Вирион» и вакцины Шанвак

В. Обследование через 30 дней после вакцинации показало, что введение однократной бустерной дозы вакцины через 10 лет обеспечивало наличие протективного иммунитета в 93,8% случаев. При использовании отечественной и зарубежных вакцин общих сильных и патологических реакций не было выявлено ни у одного ребенка. У 96,79% детей вакцинальный процесс протекал бессимптомно. В первые три дня отмечены общие вакцинальные реакции: слабые у 0,87% детей, средней силы – у 0,87%. Местные вакцинальные реакции слабо выраженные имели место у 1,46% детей. Различий в проявлениях вакцинального процесса при введении противогепатитной вакцины отечественной, зарубежных Шанвак В и Энжерикс В не было выявлено. В ходе проведенной работы установлено, что благодаря вакцинации против ВГ В, значительно снижена заболеваемость ВГ В, особенно у детей 1-го года жизни, которая составила 0,87% (3 случая из 343 вакцинированных). Эти 3 детей прививались по разным схемам (0–1–2–12 мес., 0–1–6 мес. и нестандартной – 0–5–7 мес.), и ВГ В у них выявлен при плановом обследовании после третьей вакцинации. Несмотря на слабо выраженные клинические симптомы заболевания, оно приобрело первично-хронический характер течения. Ранее проведенные исследования (1992–1994 гг.) показали, что частота инфицирования детей, рожденных от матерей с HBV-инфекцией, без вакцинации существенно выше – 53,6% случаев (50–87%). Таким образом, введение вакцины новорожденным детям от матерей с ВГ В в роддоме снизило инфицированность детей 1-го года жизни в 50–100 раз. Причиной неэффективности иммунизации явилось не только сочетание хронической фетоплацентарной недостаточности и высокой репликативной активности вирусного процесса у матери, но и нарушение схем иммунизации – позднее начало и удлинение интервала вакцинации.

В ходе данного исследования вакцинация детей с ХГ С проводилась по схеме 0–1–6. Проведение прививки разрешалось на основании отсутствия клинико-биохимических показателей обострения ХГ С, т.е. дети вакцинировались в период ремиссии либо минимальной или низкой активности процесса (АлАТ до 3-х норм). Возраст привитых детей составил  $11,4 \pm 0,8$  лет. РНК HCV выявлялась у 72,7% больных ХГ С. На момент вакцинации никто из детей не получал противовирусной терапии. В ходе проведения вакцинации ни у кого из привитых детей не отмечено повышения клинико-биохимической активности процесса, изменения фазы вирусной активности и обострений сопутствующих заболеваний. Оценка течения поствакцинального периода показала, что этот период протекал гладко, без осложнений, но в 29% случаев на 1–4 сутки регистрировались реакции на прививку

легкой и средней степени тяжести (местные, в виде болезненности и отечности в месте введения инъекции, — в 6,45% и общие, повышение температуры тела до 38,50С — в 12,9%). Полученные результаты свидетельствуют о том, что предложенные методы отбора обеспечивают проведение безопасной вакцинации против ГВ у детей с ХГ С. Иммунизация данной группы больных не влияла на течение гепатита и фоновые заболевания. При анализе выраженности специфического ответа у больных ХГ С было установлено, что HBsAB перед третьей вакцинацией определялись у 81,3%, причем в 25% случаев их уровень был выше 100 мМЕ/мл. После завершения курса вакцинации специфические антитела выявлялись у 100% детей, высокий их уровень (более 100 мМЕ/мл) регистрировался у 72,7%. Спустя 1 год после активной иммунизации наличие протективного иммунитета также регистрировалось у 100% больных ХГС, из которых 88,9% имели высокие титры антител — более 200 мМЕ/мл. Это бесспорно выше, чем в группе детей, неинфицированных HCV. Определение специфических антител через 3–5 лет после вакцинации у больных ХГ С подтвердило их наличие в 90,9%, то есть за период наблюдения серонегативными стали 9,1% пациентов. Однако у тех детей, в крови которых не определялись HBsAB, других маркеров ВГ В также не было выявлено, что указывало на отсутствие HBV-инфекции. В ходе исследования не установлено разницы в иммуногенности используемых вакцин Энжерикс В, Шанвак и ДНК рекомбинантная вакцина против гепатита В. Независимо от применяемой вакцины у больных ХГ С после завершения активной иммунизации в 100% регистрировался антительный ответ.

В ходе исследования были выявлены некоторые изменения цитокинового статуса детей, больных ХГ С. Исходные уровни  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИНФ у данной категории больных были резко снижены, а ИЛ-4, напротив, повышен, что указывало на резкое нарушение соотношения Th1/Th2 в сторону активации Th2 — гуморального иммунного ответа. Вакцинация против ВГ В не оказывала существенного влияния на изменение данного статуса, хотя и приводила к снижению продукции ИЛ-4 и повышению синтеза  $\gamma$ -ИНФ у всех обследуемых пациентов. Но данные изменения были минимальными ( $p > 0,05$ ). У 67% больных установлена очень медленная и минимальная активации продукции  $\alpha$ -ИНФ. У трети больных титр  $\alpha$ -ИНФ умеренно повышался к 7 дню после вакцинации, а затем снижался к 14 дню. Это вероятнее всего обусловлено развитием интерфероновой толерантности, что может быть связано с наличием сорбированных белков HB-вируса или ИК, состоящих из ранних антител и белков вакцины, на интерферонцитях. Изучение гуморального иммунного ответа выявило отклонение у небольшого числа детей от уровня здоровых: у 2-х — селективный

дефицит Ig A, у 1-го — общий Ig E более 2000 МЕ/л, у нескольких — колебания в широких пределах от 0 до более 1000 МЕ/л, что не оказало влияние на клинику вакцинального периода и на продукцию антител у этих детей. Существенного повышения продукции иммуноглобулина в динамике вакцинации не выявлено, что свидетельствует об отсутствии поликлональной активации В-лимфоцитов при иммунном ответе. Некоторое увеличение синтеза Ig A при исходно низком уровне может быть связано с иммуномодулирующим действием вакцины. Изменений синтеза общего Ig E после вакцинации не отмечено ни у “низких”, ни у “высоких” продуцентов. Можно предположить отсутствие участия Ig E зависимых механизмов в иммунном ответе на вакцину. Отклонений в накоплении ЦИК не отмечено. Это подтверждало и отсутствие аллергических реакций на вакцину. Таким образом, все дети, больные ХГ С, должны быть привиты против гепатита В, но иммунизацию следует проводить после предварительного скрининга, исключающего наличие HBV-инфекции и с учетом клинико-биохимических данных, что обеспечивает ее эффективность и безопасность. Завершенная тема НИР имеет большое социальное значение, связанное со снижением заболеваемости детей вирусными гепатитами.

**В 2012 году завершена тема НИР № 036-02** по изучению клинико-иммунологических особенностей сальмонеллеза у детей и отработке тактики терапии. В ходе проведенного исследования установлено, что бактериальная дизентерия, являясь на протяжении многих лет лидером среди бактериальных кишечных инфекций, в настоящее время уступила свои позиции другим бактериальным патогенам. За последние четыре года произошло снижение частоты выделения шигелл с 15% до 1%. Произошло уменьшение частоты выделения сальмонелл с 62% в 2008 году до 18% в 2010 году, при этом наблюдался постепенный подъем заболеваемости эшерихиозами (к 2010 году до 50%). Доказано, что абсолютное преобладание сальмонеллеза, вызванного *S. enteritidis* в 2002–2005 гг. к 2006–2007 гг. сменилось резким подъемом заболеваемости сальмонеллезом, вызванным *S. typhimurium* в Санкт-Петербурге. На этот серовариант приходилось более 30% этиологически расшифрованных сальмонеллезов у госпитализированных детей, причем на большей части РФ в это время продолжалась регистрироваться высокая заболеваемость сальмонеллезом, вызванным *S. enteritidis*. Выявлено, что с 2009 года началось снижение заболеваемости сальмонеллезом, вызванным *S. typhimurium* (до 18,8%) за счет увеличения доли инфекции, обусловленной другими серотипами сальмонелл (12,9%).

В результате обследования установлено, что за анализируемый период выросла доля поражений верхних отделов ЖКТ с картиной гастроэнтерита

(36,5% против 12,3%) и частота изолированного поражения тонкого кишечника с явлениями водянистой диареи по типу энтерита (11,1% против 6,2%). Также снизилась частота изолированного поражения дистальных отделов толстого кишечника (с 41,5% до 18,7%).

При изучении возрастных особенностей сальмонеллеза выявлено, что у детей до года преобладали энтероколиты (55%), на долю энтеритов и гастроэнтероколитов пришлось по 18,2%, а на гастроэнтерит всего 9%. Для детей 1–3 лет было характерно практически в равных процентах развитие гастроэнтероколитов и энтероколитов (50% и 45% соответственно). У детей 3–7 лет встречались поражения всех отделов ЖКТ (41,2%). У детей старшего возраста в 90% случаев встречалось поражение всех отделов кишечника. Следовательно, отмечается тенденция к более частому развитию изолированного поражения кишечника (энтероколита) у детей до года и особенно старше 3 лет в сравнении с другими возрастными группами, у детей старше 3 лет также чаще развивается водянистая диарея (энтерит). За время наблюдения у детей всех возрастных групп отмечена тенденция к снижению частоты развития энтероколита и рост числа поражений верхних отделов ЖКТ с преобладанием в клинике рвот и водянистой диареи. У детей до года сократилось количество случаев водянистой диареи с 18% до 4,2%, а частота тотального поражения ЖКТ возросла с 18% до 54,1%. Выявлено, что наиболее тяжело сальмонеллез протекает у детей дошкольного (18%) и школьного (9%) возраста. В то же время для детей раннего возраста характерна затяжная дисфункция кишечника, а у старших детей доминирует болевой абдоминальный синдром. Общеинфекционные симптомы не имели достоверных возрастных отличий. Обращает на себя внимание, что у детей до года в 29,2% случаев имеет место сопутствующая патология (аллергодерматит, патология ЖКТ, неврологическая патология, гипотрофия), а у детей других возрастных групп: 1–3 года, 3–7 лет, старше 7 лет сопутствующая патология встречается достоверно ниже (10,4%, 19%, 18,2%, соответственно).

В результате исследования иммунного ответа при сальмонеллезе установлено, что при среднетяжелой форме сальмонеллеза ответ системы цитокинов у больных младшей группы характеризовался значительным подъемом уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-альфа и гамма-ИФН, с одновременной выраженной активацией синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, РАИЛ и ИЛ-4. У больных старшей группы уровень всех цитокинов, кроме гамма-ИФН и РАИЛ, был существенно ниже, причем эти соотношения сохранялись и при обследовании в периоде реконвалесценции. Следует заметить, что независимо от возраста

тяжелая форма сальмонеллеза ассоциировалась с низким уровнем продукции общего IgE – важного фактора регуляции иммунного ответа. Тогда как развитие тяжелой формы сальмонеллеза у детей младшей группы было ассоциировано с дальнейшим подъемом уровня ИЛ-1 и ФНО-альфа на фоне резкого снижения продукции ИЛ-10 (по сравнению со среднетяжелой формой). Изменения цитокинового статуса в старшей группе были качественно иными: отмечено резкое усиление продукции противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 и РАИЛ при падении уровня гамма-ИФН. Не исключено, что слабый ответ цитокинов врожденного иммунитета – ИЛ-1 и ФНО-альфа, а при тяжелой форме и главного медиатора Th1 – гамма-ИФН послужил причиной большей частоты и длительности некоторых симптомов сальмонеллеза (анорексии, рвоты, болей в животе) у больных старше 5 лет по сравнению с пациентами младшей группы.

Благодаря проведенному исследованию выявлены возрастные отличия в динамике цитокинов при сальмонеллезе, вызванном *S. enteritidis*. Максимальный уровень в крови ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-10 и ИЛ-4 имел место у детей младшей группы, а минимальный – у пациентов старше 7 лет. В то же время системная продукция гамма-ИФН снижалась с возрастом не столь значительно, а синтез альфа-ИФН, напротив, у больных старшей группы возрастал. Не исключено, что с возрастом в результате повторных встреч с *S. enteritidis* у детей накапливаются Т- и В-клетки иммунологической памяти, которые негативно регулируют ответ цитокинов врожденного иммунитета. Выявленные особенности течения инфекции у дошкольников (от 4 до 7 лет), возможно, обусловлены оптимальным сочетанием умеренной продукции про- и противовоспалительных цитокинов врожденного иммунитета (ИЛ-1, ФНО и ИЛ-10) с достаточно высоким уровнем главного медиатора Th1 – гамма-ИФН, которой обеспечивает более быстрое купирование местного воспалительного процесса. Возрастные особенности цитокинового статуса при сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium*, оказались иными, чем в группе больных с сальмонеллезом, вызванном *S. enteritidis*. В старшей группе системный ответ ИЛ-1, ФНО, ИЛ-10 и ИЛ-4 оказался более высоким, чем в младшей, в то время как продукция гамма-ИФН – намного слабее. Такая особенность иммунной защиты при данной инфекции, возможно, связана с тем, что у большинства больных инфекция была первичной из-за редкой встречаемости данного возбудителя в последние 10–15 лет. По этой причине у больных старшей группы не сформировались механизмы иммунологической памяти, которые снижают ранний синтез цитокинов вспомогательными клетками (макрофагами, дендритными клетками). Можно предположить, что у больных старшей группы отличия клинических

проявлений сальмонеллеза *S. typhimurium* связаны именно с ранним интенсивным ответом как провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-альфа, так и главного противовоспалительного цитокина – ИЛ-10.

Проведенные исследования позволили установить, что ответ системы цитокинов наиболее выражен у пациентов младше 5 лет, при этом развитие тяжелой формы у них ассоциировано с ослаблением продукции ИЛ-10 и усилением синтеза ИЛ-1 и ФНО-альфа. У больных старше 5 лет тяжелая форма развивалась, напротив, на фоне резкого усиления продукции противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и РАИЛ. Продукция цитокинов врожденного иммунитета (ИЛ-1, ФНО и ИЛ-10) при сальмонеллезе, вызванном *S. enteritidis*, значительно снижена у больных старше 7 лет, что, вероятно, обусловлено наличием Т-клеток памяти к этому возбудителю. Эта закономерность отсутствует при сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium*, возможно, из-за редкой встречаемости этого серотипа в предшествующие годы. При изучении клинико-иммунологических особенностей сальмонеллеза у детей в зависимости от возраста установлено, что частота развития тяжелых форм была сопоставимой при сальмонеллезе, вызванном *S. enteritidis* (9,1%) и сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium* (8,7%). Но у детей, больных сальмонеллезом, вызванном *S. enteritidis*, боли в животе были в 2 раза продолжительнее, чем при сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium*, а диарейный синдром длительно сохранялся при сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium* ( $5,83 \pm 0,23$  дней против  $4,26 \pm 0,18$  дней,  $p < 0,05$ ). Выявлены достоверные различия в клинической картине заболевания в зависимости от возраста. Так, частота развития тяжелых форм была в 2 раза выше у детей школьного возраста по сравнению с детьми раннего возраста (12,5% против 7%). В ходе данного исследования проведено изучение изменения антибиотикочувствительности сальмонелл в различные временные периоды. Был проведен мониторинг антибиотикочувствительности 65, 127 и 260 штаммов сальмонелл, выделенных от больных в 2002-2005 гг., 2006-2008 гг. и 2009-2011 гг. соответственно. Выявлено увеличение числа чувствительных штаммов *S. enteritidis* к макролидам II поколения – с 13% до 47% и 45% соответственно, снижение доли чувствительных штаммов *S. enteritidis* аминогликозидам III поколения – амикацину (с 53% до 38%), а в 2009-2010 гг. вновь нарастание чувствительности до 60%. Выявлено нарастание резистентности сальмонелл к препаратам резерва в 2006-2008 гг., в частности к ципрофлоксацину (с 19% до 29% всех выделенных штаммов) в сравнении с предшествующим периодом, но в 2009-2011 гг. количество чувствительных к ципрофлоксацину достигло 90%. Наряду с этим отмечалось увеличение антибиотикочувствительности к нефто-

рированным хинолонам с 13% до 35% и 44%, что, вероятно, обусловлено уменьшением частоты их использования. Установлено, что использование препарата Вобэнзима в лечении сальмонеллезом у детей существенно повышает эффективность терапии и приводит к более быстрому клиническому и бактериологическому выздоровлению, так при бактериологическом обследовании больных в 91% случаев наступало полное выздоровление, а средняя длительность бактериовыделения сокращалась до 2,6 недели по сравнению с контрольной группой, где она составляла 4,4 недели. Выполненное исследование имеет медико-социальную эффективность, поскольку уточнение механизмов развития сальмонеллеза в разные возрастные периоды позволило оптимизировать лечебную тактику, сократить длительность реконвалесцентного бактериовыделения в 2 раза и добиться клинико-бактериологического выздоровления в 91% случаев.

**В 2012 г. завершено выполнение темы кандидатской диссертации № 033-00 по уточнению роли этиологического фактора в течении инфекционного мононуклеоза у детей, в рамках которого проведено клинико-лабораторное обследование у 158 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 15 лет с синдромом комплексом инфекционного мононуклеоза.** Установлены клинико-anamnestические, лабораторные и этиологические особенности инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей. В возрастной структуре заболевших преобладали дети первых трёх лет жизни (57,6% от общего числа госпитализированных;  $p < 0,001$ ). Выявлено, что ИМ у большинства детей протекает в типичной форме с фебрильной лихорадкой, интоксикацией, острым аденоидитом, тонзиллитом с наложениями, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, лимфоцитозом с количеством атипичных мононуклеаров (АМ) более 10%. Увеличился процент детей, переносящих ИМ с синдромом экзантемы (29,8%), при этом лишь в трети случаев имеется связь с антибактериальной терапией. Установлено раннее инфицирование детей первых трёх лет жизни герпесвирусами, при этом предшествующие клинические проявления трактовались как ОРВИ, аденоидит (13,2%), тонзиллит (28,6%), рецидивирующие отиты (19,8%), 12,1% детей перенесли в анамнезе герпетический стоматит. У детей раннего возраста чаще имеет место постепенное начало заболевания с развитием катарального синдрома (в 97,8% случаев ринит;  $p < 0,001$  и в 40,7% - кашель;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,01$ ), дольше сохраняется обструкция носового дыхания ( $2,2 \pm 0,9$  нед. против  $1,1 \pm 0,6$  нед. у детей старше 10 лет;  $p < 0,001$ ). Для детей первых трёх лет характерен фолликулярный характер наложений на миндалинах (69,2%). Язвенно-некротические налёты с образованием фибриновых плёнок типичны для детей старше 10 лет (50%).

Установлены возрастные особенности лимфопролиферативного синдрома. У детей в возрасте до двух лет отсутствовали характерные «пакеты» ЛУ, у пациентов 2-3 лет увеличение шейных ЛУ больше 3 см выявляли лишь в 16,5% случаев, что реже, чем у детей 7-9 лет (50%) и особенно у подростков старше 10 лет (84,4%;  $p < 0,001$ ). Большая выраженность гепатомегалии была характерна для детей моложе 10 лет, в том числе для детей первых трёх лет жизни ( $2,1 \pm 0,6$  см ниже рёберной дуги против  $1,7 \pm 1,0$  см ( $p < 0,01$ ) ниже рёберной дуги у подростков). Средний размер селезёнки у больных детей раннего возраста составлял  $1,6 \pm 1,2$  см против  $0,8 \pm 0,6$  см ниже рёберной дуги у подростков ( $p < 0,001$ ). При биохимическом исследовании у 23,1% детей первых трёх лет жизни выявляли синдром цитолиза, что в 2 раза реже по сравнению с детьми старше 10 лет (56,3%;  $p < 0,05$ ). В ходе изучения гемограммы больных ИМ выявлено, что доминирующими изменениями у детей первых трёх лет жизни являлись: нормоцитоз (51,7%), нейтрофилёз (34,1%), ускоренная СОЭ (73,6%;  $p < 0,05$ ), анемия (47,3%), атипичные мононуклеары в небольшом количестве до 10% (72,5%;  $p < 0,01$ ). Лимфоцитоз чаще определяли у подростков (81,3% случаев против 25,3% у детей первых трёх лет жизни;  $p < 0,05$ ). Моноцитоз характерен для детей старше 4 лет с достоверным преобладанием у детей 7-9 лет (64,3%) и 10-15 лет (53,1%) по сравнению с детьми раннего возраста (2,2%;  $p < 0,05$ ). Доказано, что в этиологической структуре ИМ у детей доминировала ВЭБ инфекция (71,5%;  $p < 0,001$ ). В 37,3% выявляли ЦМВ, в 47,5% - ВПГ-1,2 и лишь в 17,4% - ВГЧ-6. При ИМ - моноинфекции выявляли равнозначные доли ВЭБ и ЦМВ, с небольшим преобладанием ВЭБ (42,6% и 31,2% соответственно). ИМ, ассоциированный с ВГЧ-6 диагностировали у 9,8% больных. В 16,4% случаев у пациентов выявляли только маркёры ВПГ-1,2. Установлено достоверное преобладание ИМ смешанной этиологии по сравнению с моноинфекцией (61,4% против 38,6%;  $p < 0,01$ ) у детей всех возрастных групп. В структуре микст-инфекции достоверно чаще выявляли сочетанную ВЭБ+ВПГ-1,2 инфекцию (49,5%;  $p < 0,05$ ). В 19,6% случаев ВЭБ сочетался с ЦМВ, в 11,3% выявляли три вируса одновременно. У 6,2% больных подтверждена цитомегаловирусная инфекция в сочетании с герпетической. ВГЧ-6 в сочетании с ВЭБ регистрировали у 9,3%, с ЦМВ – у 4,1% пациентов. У детей раннего возраста основным возбудителем ИМ в случаях моноинфекции являлся ЦМВ (53,9% против 14,3% у пациентов старше 4 лет;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ), а также ВГЧ-6 (19,2%;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,05$ ). ВЭБ ИМ, напротив, чаще диагностировали у детей старше 4 лет (68,6%;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ). В структуре смешанной ГВИ при ИМ у детей раннего возраста достоверно чаще выявляли сочетание ВЭБ+ЦМВ (26,2%)

или ВЭБ+ВПГ-1,2 (44,6%), по сравнению с другими сочетаниями вирусов ( $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ). У детей старше 4 лет превалировало сочетание ВЭБ с ВПГ-1,2 (59,3%) или сочетание трёх вирусов (21,9%;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,05$ ). Установлены клинико-лабораторные особенности смешанных форм инфекционного мононуклеоза. Для ИМ, вызванном ВЭБ+ВПГ-1,2 этиологии заболевание протекало тяжелее, с большей выраженностью интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов, ранним развитием лакунарного или язвенно-некротического тонзиллита. Выраженность лимфопролиферативного синдрома была достоверно выше, чем при ИМ, вызванном ВЭБ, – переднешейные ЛУ были увеличены до  $2,7 \pm 0,7$  см (против  $1,6 \pm 0,9$  см соответственно;  $p < 0,001$ ). В 1,5 раза чаще выявляли «пакеты» ЛУ шейной группы. Печень пальпировали на  $3,1 \pm 1,1$  см ниже реберной дуги (против  $1,9 \pm 0,9$  см ниже реберной дуги при ИМ, вызванном ВЭБ;  $p < 0,001$ ). Средний размер селезёнки был в 2,5 раза больше по сравнению с ИМ, вызванном ВЭБ ( $p < 0,001$ ). Для ИМ, вызванном ВЭБ+ЦМВ, характерны выраженные изменения со стороны носоглотки в виде яркой гиперемии, отёчности слизистой оболочки, гипертрофии миндалин II-III степени при меньшем развитии синдрома тонзиллита с наложениями (47,4%). Установлена максимальная длительность лихорадки ( $14,5 \pm 1,1$  дней против  $6,8 \pm 1,3$  дней у детей с ИМ, вызванном ВЭБ;  $p < 0,001$ ) и в 2 раза дольше сохранялся гепатолиенальный синдром ( $p < 0,05$ ). Лимфопролиферативный синдром проявлялся в половине случаев увеличением передне- и заднешейных ЛУ до 1,0 – 1,5 см в виде «цепочек» или образованием «пакетов» ЛУ размером  $3,5 \pm 0,6$  см (против  $1,6 \pm 0,9$  см у детей с ИМ, вызванном ВЭБ;  $p < 0,001$ ). Установлено, что АТ к ГВИ в острый период ИМ выявляются лишь у половины больных. Достоверных различий в частоте выявления Ig M VCA ВЭБ у детей первых трёх лет жизни и старшего возраста не получено (42,9% и 40,3% соответственно). АТ к ВПГ-1 обнаруживали в минимальном проценте случаев у детей раннего возраста и старше 4 лет (7,8% и 8,9% соответственно). Ig M к ЦМВ чаще регистрировали у детей раннего возраста (42,2% против 22,2% у детей старше 4 лет;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,05$ ). При ИМ, обусловленном ВЭБ- или ЦМВ - моноинфекцией, обнаружение антител острой фазы более информативно (92,3% и 94,7% соответственно), чем при смешанной инфекции (53,9%;  $p < 0,001$  и 52,8%;  $p < 0,01$  соответственно). Установлено, что у детей независимо от возраста типичный синдромокомплекс ИМ может развиваться как в результате первичной ГВИ, так и её реактивации. В результате первичного инфицирования ИМ достоверно чаще развивался у детей раннего возраста при ВЭБ инфекции, у которых низкоavidные АТ IgG VCA ВЭБ выявляли

в 61,1% (против 10% у детей старше 4 лет;  $\chi^2$ -Пирсона  $p < 0,001$ ). У 38,9% детей раннего возраста ИМ являлся результатом реактивации ВЭБ (против 90% у детей старше 4 лет;  $p < 0,05$ ). При инфекционном мононуклеозе имела место исключительно реактивация латентной герпетической инфекции: при исследовании выявляли только высокоавидные АТ класса IgG (100%). Высокоавидные АТ класса IgG к ЦМВ также выявляли достоверно чаще, чем низкоавидные (94,6% и 5,4% соответственно;  $p < 0,001$ ). Установлено, что наиболее часто используемые для диагностики ИМ серологические маркёры ГВИ (специфические IgM) регистрируются лишь у половины больных первичной ВЭБ инфекцией (53,8%) и обнаруживаются при реактивации ВЭБ и ЦМВ (64% и 51,4% соответственно). Герпетическая инфекция характеризуется низким процентом выявления специфических IgM (25,9%) при её реактивации. Установлено, что использование метода ПЦР наиболее информативно для идентификации ДНК ВЭБ в слюне и крови (76,2% и 25,4% соответственно;  $p < 0,01$ ) и ДНК ВГЧ 6 типа (52,4% и 23,7% соответственно;  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,001$ ). Метод ПЦР являлся малоинформативным для определения ЦМВ и ВПГ-1,2 в крови. При использовании ИГЦХ метода у 96,2% больных удалось установить этиологический фактор ИМ ( $p < 0,001$ ). Установлено преобладание в лимфоцитах периферической крови антигенов ВПГ-1,2 (85,9%) по сравнению с АГ ВЭБ и ЦМВ (56,4%;  $p < 0,01$  и 29,5%;  $p < 0,001$  соответственно). В 1/3 случаев выявляли в лимфоцитах только АГ ВПГ-1,2 (29,3%) или в сочетании с АГ ВЭБ (37,3%). Антигены трёх вирусов одновременно обнаружены в 14,7% случаев, у 8,0% детей в лимфоцитах определяли АГ ЦМВ в сочетании с ВПГ-1,2. Установлено, что в острый период ИМ в лимфоцитах периферической крови экспрессия антигенов ГВИ во всех случаях была выше, чем частота регистрации как IgM, так и IgG к ним (56,4% АГ ВЭБ против 26,9% IgM VCA ВЭБ;  $p < 0,05$  и 85,9% АГ ВПГ против 1,3% IgM и 26,9% IgG;  $p < 0,001$ ). При анализе экспрессии АГ ГВ в лимфоцитах после 10-дневного курса лечения препаратом интерферона  $\alpha$ -2 в свечах (вифероном) установлено достоверное снижение АГ ВЭБ в динамике (24,4% против 56,4% до лечения;  $p < 0,05$ ). В период реконвалесценции резко положительную экспрессию (+++) АГ ВЭБ после лечения не выявляли ни в одном случае (против 38,6% до лечения), и достоверно чаще выявляли в виде слабopоложительной реакции (+) (63,2% против 15,9% до лечения;  $p < 0,05$ ). Динамика АГ ЦМВ была менее выраженной: сохранялась в 40% слабopоложительная экспрессия АГ, увеличился процент положительной реакции (++) (53,3% против 30,4% до лечения), но при этом установлено уменьшение резко положительной реакции (6,7% против 26,1% до начала те-

рапии). У пациентов с герпетической инфекцией выявлено отсутствие положительной реакции на виферонотерапию. Экспрессия ВПГ-1,2 характеризовалась сохранением в половине случаев резко положительной реакции (+++) (54,2%) или положительной реакции (++) (44,1%). Работа имеет медико-социальную эффективность. Предлагаемая тактика обследования больных с синдромом комплексом инфекционного мононуклеоза способствовала оптимизации этиологической диагностики и коррекции терапии данного заболевания путем включения в лечение противогерпетических препаратов, что способствует снижению риска формирования хронической герпесвирусной инфекции и соматической патологии. Это позволило достигнуть снижения частоты обращения детей за медицинской помощью в 2,5 раза, в 3,1 раза - частоты госпитализаций в год, что позволило обеспечить снижение прямых и непрямых экономических затрат.

**Также в 2012 году продолжалось выполнение 21-й переходной темы,** направленных на изучение вирусных и бактериальных (респираторных, актуальных кишечных, пневмококковых, врожденных) инфекций, иксодового клещевого боррелиоза, бактериальных гнойных менингитов у детей раннего возраста, в том числе ассоциированных с вирусной инфекцией, Clostridium difficile демиелинизирующих заболеваний головного мозга, судорожного синдрома, интратекального гомеостаза при нейроинфекциях, цитомегаловирусной инфекции у часто болеющих детей раннего возраста с поражением дыхательных путей, критических состояний при инфекционной патологии, морфологических особенностей поражений белого вещества головного мозга при врожденных инфекциях, морфо-иммунологических и клинических аспектов патогенеза различных вариантов течения и исходов хронической HBV и HCV инфекции, антибиотикорезистентности и популяционной структуры метициллинрезистентных стафилококков, совершенствования системы организации медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями, прогнозирование и этиологическая расшифровка заболеваний поствакцинального периода на современном этапе.

**В 2012 году материалы по различным темам НИР были представлены в виде 32 проектов на гранты и конкурсы** на получение Премии ФМБА России «Призвание» по номинации «За создание нового метода лечения» (1), на получение Премии Правительства РФ в области науки и техники (1), на получение Премии им. И.П. Павлова Правительства СПб за выдающиеся научные результаты (1), в Шведский институт (SwedishInstitute), Стокгольм, Швеция (2), лучших инновационных проектов в сфере науки и высшего профессионального образования СПб в номинации «Лучшая научно-

инновационная идея» (5), Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга «Молодые, сильные, дерзкие» (6), в сфере научной и научно-технической деятельности по направлению «Медицина» СПб – 13, грант РФФИ «Этиопатогенетические и патоморфологические критерии различий между перивентрикулярной лейкомаляцией, диффузной лейкомаляцией, мультикистозной энцефаломалацией и телэнцефальным глиозом у детей» (1); на предоставление субсидии по поддержке конгрессной деятельности (1), на подготовку и выпуск научных, научно-популярных, научно-образовательных периодических изданий (1).

**Выиграно 9 грантов**, из них один грант на конгрессную деятельность – проведение регионального семинара по острым вялым параличам, 08.11.2012 г.; один грант на подготовку и выпуск научных, научно-популярных, научно-образовательных периодических изданий – подготовка и выпуск «Журнала инфектологии»; грант для студентов, аспирантов вузов и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга «Клинико-иммунологические особенности сальмонеллеза у детей и тактика терапии» (Волохова О.А.); субсидия на проведение мероприятий по реализации Комплексной программы «Наука. Промышленность. Инновации» в Санкт-Петербурге на 2012-2015 годы. Проект: «Обоснование рациональной антибиотикотерапии стафилококковых инфекций на основании анализа уровня резистентности метициллинрезистентных золотистых стафилококков (MRSA)» (Гостев В.В.); 5 грантов Санкт-Петербурга в сфере научной и научно-технической деятельности в 2012 году: «Разработка критериев прогнозирования риска неврологических осложнений при ветряной оспе у детей» (Иванова М.В.), «Инновационные технологии в диагностике инфекционного мононуклеоза у детей» (Бабаченко И.В.), «Состояние антиинфекционной резистентности слизистых рото- и носоглотки – как основной критерий оценки здоровья и прогноза характера течения инфекционного процесса у часто и длительно болеющих детей» (Кветная А.С.), «Новый способ мониторинга диагностики и тактики ведения больных с функциональными нарушениями печени при инфекционных заболеваниях» (Рогозина Н.В.), «Разработка безопасной и эффективной системы иммунизации против коклюша, дифтерии, столбняка кори, паротита, краснухи детей, воспитывающихся в домах ребенка Санкт-Петербурга» (Харит С.М.).

В соответствии с планом внедрения научных достижений НИИДИ за 2012 год осуществлялось внедрение 127 предложений, по которым получено 153 акта – из них по вопросам диагностики и прогнозирования – 83, по вопросам изучения клинкопатогенетических механизмов, разработки тера-

певтической тактики и усовершенствование иммунопрофилактики – 70. Внедрение проводилось на федеральном, региональном и местном уровнях: Санкт-Петербург, ФГБУ НИИДИ ФМБА России – диагностический, лечебный процессы, ДГБ №19 им. К.А. Рауфуса, – лечебный процесс, Дом-интернат №4 – диагностический процесс; г. Смоленск, ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»; г. Бузулук, МАУЗ «Городская больница №1»; г.Пыталово Псковской обл., МУ «Пыталовская ЦРБ»; г. Архангельск, ГБУЗ, ОДКБ им. П.Г. Выжлецова; г.Киров, КОГБ УЗ «Инфекционная клиническая больница»; г. Тюмень, Областная инфекционная больница; г.Вологда, Детская городская больница; г.Лесной Свердловской обл., ФГБУЗ ЦМЧС№ 91; г. Ухта, ГМУ «Детская больница», г.Ижевск, МУЗ Республиканская Клиническая инфекционная больница; г.Хабаровск, МУЗ Детская инфекционная клиническая больница им. А.К. Пиотровича; Ставропольский край, МУЗ Незлобненская районная больница; Краснодарский край, Специализированная клиническая детская инфекционная больница; г. Нижневартовск, Окружная клиническая детская больница. В результате внедрения имело место увеличение частоты ранней диагностической расшифровки этиологии инфекционного процесса в 1,8-2 раза, сокращение сроков восстановительного периода при различных инфекциях от 2,5 до 3 недель, снижение частоты осложнений на 15-18%, улучшение исходов заболевания за счет уменьшения формирования затяжных и рецидивирующих форм на 15-18%.

**В 2012 году получены: диплом на открытие** «Закономерность развития защитной реакции организма на экстремальное воздействие» авторы: Лобзин Ю.В., соавторы Заявка № А-542 от 27.01.2012 г. Диплом №434 от 12.05.2012 г.

**и 5 патентов на изобретение:** «Способ диагностики течения сальмонеллезно-протозойных острых кишечных инфекций у детей» Авторы: А.С.Кветная, И.В. Партина Заявка № 2009123968 от 23.06.2009 г. Патент № 2425384 от 27.07.2011 г.; «Способ лечения генерализованных васкулитов при нейроинфекциях у детей» Авторы: Н.В.Скрипченко, Е.С.Егорова, Т.Н. Трофимова Заявка № 2010121665 от 27.05.2010 г. Патент № 2444353 от 10.03.2012 г.; «Способ оценки церебральных микроваскулярных нарушений при бактериальных гнойных менингитах» Авторы: Ю.В.Лобзин, В.Е.Карев, В.В. Пилипенко Заявка № 2011101677 от 18.01.2011 г. Патент № 2454938 от 10 июля 2012 г.; «Способ вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей с локальными формами первичного туберкулеза» Авторы: Т.С.Дрозденко, С.М.Харит, И.Ф. Довгалюк Заявка № 2010136348 от 30.08.2010 г. Патент № 2444373 от 10 марта 2012 г.; «Способ прогнозирования тяжести течения больных лептоспирозом» Авторы:

Ю.В.Лобзин, С.О.Майорова, С.Г.Григорьев Заявка № 2011120751 от 23.05.2011 г. Патент № 2455638 от 10 июля 2012 г. Получено 2 положительных решения о выдаче патентов и 4 приоритетные справки на изобретения.

В 2012 году на основании результатов научных исследований подготовлено **15 медицинских технологий таких как:**

Алгоритм диагностики герпесвирусной инфекции у часто и длительно болеющих детей;

Гетерогенность судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей;

Гепатоцеллюлярная карцинома, ассоциированная с вирусом гепатита В: особенности эпидемиологии, патогенеза, клиники и морфологии;

Патология головного мозга у детей – при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития;

Прогнозирование развития симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях у детей;

Алгоритмы диагностики инфекционных заболеваний у детей;

Клинико-морфологические особенности естественного течения хронического гепатита В и С;

Способ диагностики телэнцефального глиоза у детей с врожденными инфекциями;

Системная энзимотерапия при иерсиниозе и сальмонеллезе у детей;

Лабораторная диагностика пневмококковой инфекции и типирование пневмококка;

Сравнительная постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими гепатитами В, С, В+С с клиническими признаками цирроза;

Тактика вакцинации часто болеющих детей с использованием иммуномодулирующих средств; Тактика вакцинации против гепатита В детей групп риска (с хроническими поражениями печени, онкогематологическими заболеваниями);

Тактика клинико-лабораторной диагностики, терапии и профилактики коклюшной инфекции у детей;

Нейросонографические особенности бактериальных гнойных менингитов у детей раннего возраста.

Подготовлено также **9 медицинских пособий:**

Вакцины против пневмококковой инфекции;

Правила и принципы ведения истории болезни в инфекционном стационаре;

Заболевание детей в поствакцинальном периоде паротитной вакцинации;

Характеристика иксодового боррелиоза у детей, вызванного боррелией *miyamotoi*;

Рациональные подходы к диагностике и терапии острых кишечных инфекций у детей;

Неонатальные гепатиты: диагностика и тактика ведения;

Актуальность вакцинопрофилактики у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции;

Алгоритм клинико-лабораторной и дифференциальной диагностики инфекционного мононуклеоза у детей;

Сальмонеллез у детей на современном этапе.

Также в 2012 году подготовлены **1 учебное пособие:**

Вакцинация часто болеющих детей в рамках календаря прививок и внекалендарными вакцинами;

**2 методических пособия:**

Программы подготовки медицинских кадров с использованием симуляционных обучающих технологий;

Организация диспансерного наблюдения детей, перенесших острые инфекционные и паразитарные заболевания и детей с хроническими инфекционными болезнями;

**2 методических рекомендаций:**

Клинико-лабораторная диагностика, терапия и профилактика коклюшной инфекции;

Диагностика коклюша и паракоклюша;

**2 монографии, руководство:**

Заболевания поствакцинального периода (клиника, дифференциальный диагноз, профилактика);

Главы в XIV выпуск Руководства к Юбилейному XX Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство»;

**134 информационно-аналитических обзора, среди них такие как:**

Типы поражения периферической нервной системы у детей при критических состояниях инфекционной этиологии;

Возрастные аспекты бактериальных гнойных менингитов у детей раннего возраста;

Современные особенности ветряной оспы у детей; Герпетические инфекции у детей;

Патогенетические механизмы развития бактериальных гнойных менингитов;

Патогенетические механизмы развития иксодового клещевого боррелиоза;

Клиническое значение цереброспинальной жидкости;

Бактериальные менингиты у детей;

Лейкоэнцефалиты и другие демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей: этиология, клиника, диагностика, лечение;

Роль герпетической инфекции у больных инфекционным мононуклеозом детей;

Ультразвуковая картина поражения коры и оболочек мозга у детей при менингоэнцефалитах;

Механизмы персистенции вируса гепатита С;

Диагностические возможности мультимодальных вызванных потенциалов мозга в оценке характера и степени поражения мозга у детей при критических состояниях инфекционной этиологии;

**7 аналитических обзора:**

Пути оптимизации микробиологической диагностики бактериальных гнойных менингитов у детей, выводы и предложения;

Диагностика, лечение и профилактика врожденных инфекций;

Поражение нервной системы при врожденных инфекциях;

Лабораторная диагностика *Clostridium difficile* – ассоциированной инфекции у детей и взрослых;

Современные аспекты патогенеза *Clostridium difficile* – ассоциированной инфекции у детей и взрослых;

Методы детекции ДНК и типирования *Streptococcus pneumoniae* в биологических образцах;

Методы типирования метициллинрезистентных *S.aureus*;

**1 аналитическая записка:**

Динамика заболеваемости и современная этиологическая структура инфекционных диарей в различных возрастных группах;

**3 аналитических справки:**

Актуальность проблемы *C.difficile* инфекции в России и мире;

Ретроспективная оценка результатов вакцинации и ревакцинации детей групп риска;

Характеристика гуморального иммунного ответа больных ХГС, вакцинированных против гепатита В;

**32 информационных письма.**

При выполнении Государственного задания также подготовлены **4 карты обследования пациентов:**

Индивидуальная карта пациента, переносящего острую инфекционную диарею;

Карта обследования пациента с нейроинфекцией;

Карта обследования пациента с бактериальным менингитом, ассоциированным с вирусной инфекцией;

Карта обследования пациента с лейкоэнцефалитом;

**1 протокол ведения:**

Протокол ведения больных с *Clostridium difficile* – ассоциированной инфекцией у детей и взрослых инфекционных, соматических и хирургических стационаров.

В 2012 году всего подготовлено к печати 245 ед, из них научных публикаций – 153, из них статей в журналы ВАК – 48, статей в журналы, не входящих в перечень ВАК – 12, тезисов докладов в материалы научных форумов – 93. В 2012 году опубликовано всего – – – 199 ед, причем научных публикаций 188, из них статей в журналах ВАК – 38, статей в журналах, не входящих в перечень ВАК – 19.

В 2012 году **организовано и проведено 25 конгрес-**

сов, научно-практических конференций и семинаров, в том числе и международных, среди них Юбилейная конференция, посвященная 85-летию НИИ детских инфекций «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей», Санкт-Петербург, 15 февраля 2012 года; Городской междисциплинарный семинар клинических фармакологов и микробиологов «Человек-микроб-антибиотик», Санкт-Петербург, 6 марта 2012 года; Научно-практический семинар «Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты у детей – 2012», Санкт-Петербург, 13 марта 2012 года; V Съезд общества детских патологов России, Санкт-Петербург, Зеленогорск, 21-22 мая 2012 г.; Конференция по вопросам лечения детей с хроническими гепатитами и рассеянным склерозом в рамках высокотехнологичной помощи, Санкт-Петербурга, 14 июня 2012г.; Непрерывно действующий семинар для врачей инфекционистов кабинетов инфекционных заболеваний детских амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга. Тема: «Энтеровирусная инфекция у детей (этиология, эпидемиология, особенности клинической картины, диагностика, дифференциальный диагноз, принципы терапии, профилактика)», Санкт-Петербург, 20 сентября 2012 года.; Научно-практический семинар «Актуальные вопросы острых вялых параличей – 2012», Санкт-Петербург, 8 ноября 2012 года; II Международный форум «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: Российский опыт», Санкт-Петербург, 4-5 декабря 2012 года.

Сотрудники института принимали участие в **работе 131 съезда**, конгрессов, форумов, НПК, семинаров, в том числе с международным участием – 46, среди которых;

XVI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 24-27 февраля 2012 года;

Всероссийская научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови», Санкт-Петербург, 20-23 марта 2012 года;

IV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням, Москва, 26-28 марта 2012 года;

Европейская встреча по проблемам ВИЧ и Гепатитов «Стратегии лечения и устойчивость к противовирусным препаратам», Барселона, Испания, 27-30 марта 2012 года;

IX Международный научно-практический педиатрический форум «Современные технологии в педиатрической практике», Новосибирск, 24 марта 2012 года;

22-й Европейский конгресс по клинической микробиологии и инфекционным болезням. Лондон. 31 марта – 3 апреля. (22nd European Congress of

Clinical Microbiology and Infectious Diseases, which will be held in London from 31st March to 3rd April 2012);

X Всероссийский съезд Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации», Москва, 12-13 апреля 2012 года.

Научные сотрудники принимали участие в **работе 24 всероссийских и межрегиональных мероприятий**, среди которых:

Образовательный семинар – курсы «Правовые риски профессиональной медицинской деятельности. Юридическая защита интересов медицинской организации», Москва, 16-17 февраля 2012 года; Расширенное заседание коллегии Минздравсоцразвития России «Об итогах работы министерства в 2011 году и задачах на 2012 год», Москва, 16 марта 2012 года;

Всероссийская конференция «Лабораторная диагностика», 28 марта 2012 года, Москва;

XXVI (89-я) сессия Общего собрания Российской академии медицинских наук «Нейронауки – современной медицине: нейрофизиология, нейробиология, неврология, нейрохирургия, психиатрия», Санкт-Петербург, 14-15 июня 2012 года;

Межрегиональная научно-практическая конференция по вопросам охраны здоровья матери и ребенка на европейском Севере в рамках мероприятий «Года Арктики» и «Года Поморской семьи», г. Архангельск, 3-6 апреля 2012;

Межрегиональная научная конференция, посвященная 100-летию образования кафедры нервных и душевных болезней медицинского факультета Императорского Николаевского Саратовского университета «100 лет Саратовской Неврологии: достижения и перспективы», Саратов, 21 сентября 2012 года;

Заседание Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике на тему: «Антибактериальная резистентность как угроза здоровью населения Российской Федерации», Москва, 22 ноября 2012 года.

Научные сотрудники НИИДИ принимали участие также в работе **61 региональных и городских мероприятий**, таких как:

Семинар для специалистов клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербург, 26 января 2012 года;

Встреча медицинской общественности Санкт-Петербурга с президентом Национальной медицинской палаты Л.М.Рошалем «Роль гражданского общества в совершенствовании здравоохранения российской Федерации», Санкт-Петербург, 8 февраля 2012 года;

Школа пульмонологии для педиатров и детских

пульмонологов, Санкт-Петербург, 22 февраля 2012 года;

Непрерывно действующий семинар для врачей инфекционистов кабинетов инфекционных заболеваний детских амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга, 19 апреля, 17 мая, 21 июня 2012 года; 7-ой региональный научный форум по вопросам акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии «Дитя и мама. Самара – 2012», Самара, 18-20 апреля 2012;

Совещание в ЗакС Санкт-Петербурга «Современные возможности первичной и вторичной профилактики в охране здоровья детей» 20 апреля 2012 года;

Семинар для врачей кабинетов иммунопрофилактики, Санкт-Петербург, 24 апреля 2012; Интернет-семинары по работе с платформами Thomson Reuters;

Семинар «Эпидемиология, профилактика и лабораторная диагностика энтеровирусных инфекций. Актуальные проблемы эпидемиологии полиомиелита», Комитет здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга, 26 сентября 2012 года;

Конференция «Новые подходы в верификации возбудителей заболеваний у детей и их родителей», 24 сентября 2012 года.

В 2012 году сотрудниками НИИДИ **сделано 327 докладов**, в том числе на мероприятиях с международным участием –166.

За отчетный период **изданы:**

Актосвая речь в день 85-летия Института «85 лет Научно-исследовательскому институту детских инфекций: этапы большого пути». Лобзин Ю.В. -СПб, НИИДИ;

Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Журнал инфектологии, Приложение, 2012, Т.4, № 4);

Материалы Второго Конгресса Евро-Азиатского Общества по Инфекционным Болезням (Журнал инфектологии, Приложение, 2012, Т.4, № 3);

Материалы Научно-практического семинара «Актуальные вопросы острых вялых параличей – 2012», -СПб, НИИДИ;

Труды НИИДИ: Ю.В.Лобзин, Н.В.Скрипченко, В.М.Волжанин. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. / Научные труды. Том 2 (к 85-летнему юбилею НИИ детских инфекций)/ Под ред. академика РАМН, д.м.н., профессора Ю.В. Лобзина. – СПб, 2012. – Изд-во «Тактик-Студио», – 592 с. тираж 200 экз;

Страницы истории НИИ детских инфекций. Ю.В.Лобзин, Иванова В.В., Н.В.Скрипченко. – СПб, 2012. – Изд-во ООО «Альма Астра», – 248 с. тираж 300 экз.;

Стихи сотрудников института. Сборник, посвя-

щенный 85-летию Научно-исследовательского института детских инфекций. Составители: В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, А.С. Левина., – СПб, 2012, 112 с. Изданы также монографии, руководства, учебники, такие как Вакцинопрофилактика. Лекции для практических врачей./под ред. академика РАМН Лобзина Ю.В.-СПб, 2012.- 286 с Тираж 1000 экз.;

Патология головного мозга у детей – при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития. СПб, «ЛЕМА», 2012 - 160 с., тир. 300;

Энтеровирусные инфекции. Руководство для врачей. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А., Иванова Г.П, Вильниц А.А., Харит С.М. и др.- СПб, 2012, 432 с Тираж 300 экз.;

Иммуноглобулины человека / Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. - Выпуск XIII. Москва.- 2012. - С. 895-896. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др.;

Профилактика рака шейки матки. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской (С.М. Харит – 7.2 Иммунологические аспекты ВПЧ вакцинации, стр. 116-122; 7.5 Безопасность ВПЧ вакцинации, с. 140-151; Вопросы и ответы с.186-190), 2012, М., МЕДпрессинформ, 190 стр.;

**Учебные пособия** (Команцев В.Н. Биотехнические системы в оценке состояния периферической нервной системы: Учебное пособие. СПб.: ООО «Технолит» / Изд-во «Технолит», 2012. – 56 с., тираж 100 экз.;

Менингококковая инфекция: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией Ю.В.Лобзина. Авторы: В.В.Пилипенко, В.Е.Карев, А.М.Алексеев, М.В.Клур, СПб., 2012 - 64 с.);

**Медицинские пособия** (Ветряная оспа в современных условиях / Медицинское пособие под редакцией академика РАМН Лобзина Ю.В., СПб, 2012, 30 с. (Скрипченко Н.В., Харит С.М., Иванова М.В., Мурина Е.А., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю.);

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические аспекты, современные возможности лечения и профилактики / Медицинское пособие под редакцией Заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН, профессора, д.м.н. Ю.В. Лобзина, авторы: Бабаченко И.В., Ибрагимова О.М., Ровный В.Б.)

В 2012 году **представлены к защите 2 кандидатские диссертации:**

**Шарипова Е.В.** – младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций «Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей» 14.01.09. – инфекционные болезни, 14.03.02. – патологическая анатомия;

**Фридман И.В.** – младший научный сотрудник

отдела профилактики инфекционных заболеваний «Клинико-иммунологические критерии выбора иммуномодуляторов в вакцинопрофилактике» 14.01.09. – инфекционные болезни

В 2012 году защищена **1 кандидатская диссертация:**

**Шарипова Е.В.** – младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций «Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей» 14.01.09. – инфекционные болезни, 14.03.02. – патологическая анатомия. В 2012 году защищена **1 докторская диссертация:**

**Иванова Г.П.** – старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы «Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты)» 14.01.11 – нервные болезни 14.01.19 – инфекционные болезни.

В 2012 году сотрудниками НИИДИ подготовлено **79 рецензий**, в т.ч. отзывы официального оппонента – 8, ведущей организации – 1, на аннотацию или автореферат диссертационной работы – 16, на статьи – 25, на монографии – 2, и прочее. Сотрудниками НИИДИ было сделано **18 выступлений в СМИ**, из них на TV – 4, помощь в подготовке и создании цикла передач об инфекционных болезнях на телеканале «ВОТ» – 2, интервью на пресс-конференциях – 7, интервью и статьи в газетах – 5. В НИИДИ в 2012 году проводились **17 клинических испытаний**, в том числе международных.

В 2012 году **ПОЛУЧЕНЫ НАГРАДЫ:**

**Лобзин Юрий Владимирович** награжден Медалью Международной Академии авторов научных открытий и изобретений «Заслуженный изобретатель Отечества»;

**Научно-исследовательский институт детских инфекций** Федерального медико-биологического агентства награжден **Почетным Дипломом РАЕН** за установление фундаментальных научных открытий и разработку высокоэффективных изобретений в области биологии и медицины;

**Бабаченко И.В.** награждена Дипломом телеканала «Ваше общественное телевидение» за помощь в подготовке и создании цикла передач об инфекционных болезнях;

**Сотрудники института получили в 2012 году:** Почетные грамоты Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации – 3, Почетные грамоты Федерального медико-биологического агентства – 7, Благодарности Федерального медико-биологического агентства – 35.

В 2012 году сотрудниками НИИДИ проведена большая **организационно-методическая помощь практическому здравоохранению** в виде участия в 21 консилиуме, клинико-анатомических и лечебно-контрольных комиссиях, чтениях лекций и прове-

дениях семинаров для практического здравоохранения. **За отчетный период сотрудники НИИДИ принимали участие в выполнении 15** отдельных поручений и экстренных заданий Руководителя ФМБА, Минздрава России и Роспотребнадзора:

**ФМБА – 4** (Выезд в г. Эссентуки Ставропольского края научного сотрудника отдела микробиологии Калиногорской О.С., в составе группы врачей с целью обследования прикрепленного контингента сотрудников и их детей санатория «Юность»; Заполнение Вопросного листа «Для органов и учреждений, подведомственных Минздравсоцразвития России, Роспотребнадзора, ФМБА России, Росздравнадзора и РАМН, в целях создания в Российской Федерации системы надлежащей лабораторной практики и внедрения принципов в соответствии с требованиями ОЭСР в практику здравоохранения»; Рецензия на выписку из истории болезни ребенка 2 мес., получавшего лечение в ФБГУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА»; Командировка в Республику Абхазия для диспансеризации прикрепленного контингента (Вильниц А.А.); Министерства здравоохранения – 10 (Иванова ГП – командировка в г. Калининград для консультации ребенка Чуносова Ильи Сергеевича, 11 месяцев, находящегося в ГБУЗ «Детской областной больнице» (Ист. болезни №2652) и решении вопроса перевода в профильное учреждение. Диагноз основной: Сепсис. Полиорганная недостаточность (почечная, печеночная, дыхательная, церебральная – кома 2), ДВС синдром Правосторонняя пневмония. Внутренняя гидроцефалия; Вильниц А.А. – Командировка в ЯНАО г. Губкинский. Очная консультация ребенка Щербатых Даниила в ГБУЗ ЯНАО «Губкинская городская больница»; Разработка показаний для детей с инфекционными заболеваниями на медицинскую реабилитацию и прочее.

**Научными сотрудниками разработано три федеральных стандарта** по оказанию специализированной медицинской помощи (холера, брюшной тиф, амебиаз). **Подготовлено 17 стандартов** по лечению (малярии - 9 стандартов; листериозу - 3 лептоспирозу - 3; лейшманиозу - 2); **информационного письма Роспотребнадзора-1** (Информация о лабораторной диагностике бактериальных менингитов для Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу).

В рамках лицензионной деятельности в 2012 году подан на экспертизу пакет документов для аккредитации образовательной деятельности ФГБУ «НИИДИ ФМБА России»;

**пройдена государственная аккредитация сроком на шесть лет** по заявленной программе послевузовского профессионального образования (аспирантура) по специальности «Инфекционные болезни» (код 14.01.09) – Приказ Минздравсоцразвития Рос-

сии № 312 от 19 марта 2012 года.

В 2012 году на базе НИИДИ проведены **заседания профильных комиссий:**

Проблемной комиссии – 10,

Локального Этического Комитета – 9,

Городской и Областной Комиссии по окончательной верификации острых вялых параличей – 11.

Экзаменационных комиссий: по приему в клиническую ординатуру – 1; по приему в аспирантуру по специальности «Инфекционные болезни» – 1; Комиссии по сдаче кандидатского минимума по специальности «Инфекционные болезни» – 1, Экспертных групп для аттестации специалистов на квалификационную категорию по специальностям: «Педиатрия» – 2, «Инфекционные болезни» – 1, «Неонатология» – 1.

В 2012 году сотрудники института **принимали активное участие:**

в работе Комитета по здравоохранению Правительства СПб;

в работе Роспотребнадзора СПб, в работе Консультативного Совета государственного Учреждения «Научный Центр здоровья детей» (Приказ по Российской Академии медицинских наук №196-К от 6.12.2007 г);

в работе Координационного Совета по вакцинопрофилактике инфекционных болезней у детей при МЗСР РФ (Приказ № 177 от 1 ноября 2004 г); в Совете экспертов стран Восточной Европы (страны СНГ) по вакцинопрофилактике; в Форуме Экспертов по менингококковой инфекции РФ;

в работе диссертационных советов по защите диссертаций; в работе редакционных коллегий журналов, рецензируемых ВАК и прочее.

В 2012 году в НИИДИ создан **симуляционный центр.**

**Обучено 12** клинических ординаторов, 9 аспирантов, принято на обучение в 2012 году – 4 аспиранта. Обучено на рабочих местах 6 человек.

В 2012 году последипломное образование проводилось по программам профессиональной подготовки специалистов на 9 циклах «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики»: на базе НИИДИ – 6, на 2-х прерывистых циклах для врачей и медицинских сестер детских поликлиник Санкт-Петербурга.

Всего обучено 369 врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов, эпидемиологов, терапевтов и медицинских сестер из 12 регионов Российской Федерации (Санкт-Петербурга, Ленинградской области, Псковской области, Воронежа, Воронежской области, Петрозаводска, Петропавловска-Камчатского, Тюмени, г. Себиш Республика Карелия, Махачкалы, Череповца, Волгоградской обл.).

58 врачам-инфекционистам продлены сертифи-

каты по специальности «Инфекционные болезни». Прошел стажировку в департаменте Лабораторной медицины Каролинского Университета (Каролинский Университетский Госпиталь, Хёддинге, Стокгольм Швеция) с целью проведения совместных исследований, касающихся генетики и иммунологии вирусного гепатита С, перинатального инфицирования данным вирусом в рамках темы НИР научный сотрудник НИИДИ Луцкий А.А.

В 2012 году в рамках **Государственного задания ФГБУ НИИДИ ФМБА России по разделу «Осуществление прикладных научных исследований и разработок в сфере здравоохранения»** утвержден в ФМБА России перечень НИР ФГБУ НИИДИ ФМБА России, выполняемых в 2012 г.

В соответствии с планом **Государственного задания** на 2012 год подготовлена научно-техническая продукция:

- медицинские технологии – 15;
- медицинские пособия – 9;
- учебные пособия – 1;
- методические пособия – 2;
- монографии – 1;
- информационно-аналитические обзоры – 13;
- аналитические обзоры – 7;
- аналитические записки – 1;

- аналитические справки – 3;
- информационные письма – 32;
- карты обследования – 4;
- протоколы – 1;
- промежуточные отчеты – 21;
- заключительные отчеты – 5.

Вся научно-техническая продукция прошла редакторскую правку, проверена в программе «Анти-плоглат», оформлена в соответствии с ГОСТ и направлена в адрес ФМБА. Государственное задание в 2012 году выполнено полностью.

Таким образом, за отчетный период научно-исследовательская деятельность НИИ детских инфекций проводилась в соответствии с Планом НИР, утвержденным Ученым Советом, и Государственным заданием по разделу «Осуществление прикладных научных исследований». Научная деятельность была всесторонней, включающей научно-исследовательскую, образовательную, организационно-методическую и лечебную, что позволило не только добиться высоких производственных результатов, но и широко внедрить научные разработки в практическое здравоохранение, тем самым внести весомый вклад в реализацию Целей Развития Тысячелетия по сокращению детской смертности, представленных в принятой 18.09.2000 г ООН Декларации тысячелетия.