

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ ФМБА РОССИИ В УСЛОВИЯХ МОДЕРНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (по итогам работы учреждения в 2014 г.)

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

Научные исследования в 2014 году осуществлялись на основании решения Ученого Совета от 30.05.2013 г. (Протокол № 5) в соответствии с Уставом учреждения (Утвержден Приказом ФМБА от 27.05.2011 г. № 262у) 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, усовершенствованию терапевтической тактики инфекционных заболеваний на основе всестороннего изучения патогенеза, усовершенствованию вакцинопрофилактики. В научных исследованиях принимали участие 66 научных сотрудников, в том числе – 21 доктор наук (из них: 17 профессоров, 4 доцента, 1 академик РАН, 1 член-корреспондент РАН, 2 Заслуженных деятеля науки Российской Федерации) и 27 кандидатов наук. Среди научных сотрудников – 71% имеют ученую степень доктора или кандидата наук.

В выполнении исследований принимали участие 9 лаборантов-исследователей, 16 аспирантов, 13 клинических ординаторов, 96 врачей отделений. Содействие в выполнении научных исследований оказывал весь персонал учреждения – 504 чел. По календарному плану в 2014 году выполнялась 31 тема НИР, из них 15 комплексных тем и 16 фрагментов, в том числе 2 докторских и 14 кандидатских диссертаций. В 2014 году завершено 9 тем НИР, из них 4 комплексные темы и 4 кандидатских диссертационных фрагмента. Среди завершенных НИР все 9 тем охраноспособные, 8 тем – прикладные, 1 тема НИР – фундаментальная. Все темы выполнены с внутриинститутским комплексированием и 20 тем НИР – с внешним комплексированием с такими учреждениями, как НИИ физико-химической медицины, Дальневосточный ГМУ, НИИ мозга человека им. Н.П.Бехтеревой, Институт цитологии РАН, НИИ фтизиопульмонологии, НИИЭиМ им. Пастера, Каролинский университет, Национальная референтная лаборатория по стрептококкам Асхен, Германия и другими.

Благодаря выполнению комплексной пятилетней темы по усовершенствованию диагностики и лечения критических состояний при инфекционных заболеваниях у детей, где объектом исследования явились дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 18 лет 900 чел, госпитализируемые в ОРИТ ФГБУ НИИДИ ФМБА России в период 2010-2014 г.г. с инфекционными заболеваниями различной этиологии, осложненные развитием жизнеугрожающих, критических состояний, определена частота и структура неотложных/критических состояний, развивающихся при инфекционных заболеваниях у детей. Выявлено, что критические состояния, требующие экстренного реанимационного пособия, встречаются в 1,6% от общего числа больных, госпитализированных в инфекционный стационар, и в 15,7% от госпитализируемых в ОРИТ. В ходе данного исследования установлено, что пик развития критических состояний при инфекционных заболеваниях

приходится на детей 1-3 лет жизни (72%). При инфекционных заболеваниях критические состояния наиболее часто развиваются при острых нейроинфекциях до 85%, как бактериальной, так и вирусной природы. Выявлено, что ведущими патологическими состояниями, определяющими тяжесть заболевания, вне зависимости от нозологии, являются: острая церебральная недостаточность и септический шок, проявляющиеся развитием отека головного мозга (29%), судорожного статуса (29%), острой сердечно-сосудистой недостаточностью (23%), ДВС-синдромом (25,8%), синдромом полиорганной недостаточности в 22%.

Проведенные в ходе НИР исследования позволили дополнить клинические методы диагностики критических состояний (КС), поскольку установлены особенности клинических проявлений у детей. Впервые в РФ в результате клинико-ЭНМГ мониторинга пациентов, находящихся на ИВЛ, была диагностирована полиневропатия критических состояний (ПНПКС). Развитие ПНПКС выявлено у 14,2% детей с инфекционными заболеваниями, находящимися в отделении реанимации и интенсивной терапии. Показано, что, диагностика ПНПКС у детей с инфекционными заболеваниями требует комплексного клинико-ЭНМГ обследования всех больных с КС при нахождении на ИВЛ более 5 суток. Отработаны критерии диагностики ПНПКС у детей. Доказана, что имеет место аксональная полиневропатия. Обоснована тактика ведения пациентов с диагностированной ПНПКС, включающая коррекцию системных метаболических нарушений, восполнение дефицита витаминов и питательных веществ, назначение нейрометаболических и нейротрофических средств, донаторов холина и глицерофосфата. Разработан алгоритм диагностики ПНПКС, у детей, длительно находящихся на ИВЛ. В ходе данного исследования также разработан алгоритм нейросонографического мониторинга церебральных структур при инфекционных заболеваниях и ранней диагностики интракраниальных осложнений при нейроинфекциях.

На основании проведенных лабораторных исследований выделены прогностические факторы неблагоприятного течения инфекционных заболеваний, позволяющие прогнозировать высокий риск развития КС, и параметры объективизации тяжести состояния больного, на основании которых возможна оценка эффективности проводимой дезинтоксикационной терапии. Так, установлена прямая корреляция между уровнем веществ низкой молекулярной массы (ВНСММ) крови у детей с бактериальными гнойными менингитами (БГМ), вирусными энцефалитами (ВЭ) и менингококковой инфекцией (МИ) и тяжестью заболевания, что подтвердило их важную роль в развитии неотложного состояния. Доказано, что оценка спектральных характеристик ВНСММ крови, а также определение уровня экзогенных патогенов способствует объективной оценке выраженности интоксикации и может быть использовано как критерий эффективности проводимой дезинтоксикационной терапии.

В ходе данной работы при обследовании у 69 детей с тяжелыми инфекциями (38 чел-БГМ, 19 чел-ВЭ, 12 чел-ГФМИ) основных белков острой фазы в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), установлено, что максимальное их увеличение имеет место в ЦСЖ больных с БГМ. Концентрация СРБ достигала 3,0 мг/л при практическом отсутствии в норме. Уровень альбумина составил в среднем 84,8 мг/дл (норма 17,4 мг/дл), альфа1-АТ – 13,1 мг/дл (норма 1,5 мг/дл), альфа2-МГ – 4,1 мг/дл (норма 0,14 мг/дл), гаптоглобина 3,0 мг/дл (норма 0,3 мг/дл), трансферрина – 4,5 мг/дл при норме 1,9 мг/дл. При вирусном энцефалите значения белков острой фазы были в 1,5-2 раза ниже, чем при БГМ, что могло быть использовано в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия вирусного и бактериального воспаления. Установлено практическое значение мониторинга

белков острой фазы воспаления (БОФ) для оценки эффективности проводимой терапии. Благодаря мониторингу у 70 пациентов с нейроинфекционной патологией, находящихся в критическом состоянии (КС), гормонов адаптации (кортизол и соматотропный гормон (СТГ)) и свободно-радикального окисления (СРО), выявлена достоверная положительная корреляция характеристик СРО с уровнем СТГ, но отрицательная корреляция с концентрацией кортизола, особенно в остром периоде. Установлено, что резкое снижение уровня кортизола и СРО, низкий уровень СТГ с отсутствием нормализации в динамике в первые 3-5 дней, предполагают неблагоприятное течение нейроинфекционного процесса. На основании полученных результатов отработаны рекомендации по комплексному учету дисбаланса кортизола, СТГ и интенсивности СРО для прогнозирования выхода пациента из критического состояния.

В ходе данного исследования также усовершенствованы методы этиологической диагностики инфекций, сопровождающихся развитием КС. Разработанные алгоритмы микробиологической диагностики, сочетающие классические бактериологические методы с использованием верификации возбудителя с помощью MALDI-TOF масс-спектрографии и экспресс-методов (ПЦР, РАЛ), позволили на 22% увеличить уровень этиологической расшифровки острых бактериальных инфекций и вторичных бактериальных осложнений у больных, находящихся в КС. Разработан комплекс методов вирусологической диагностики, способствующий ускорению (менее суток) выявления энтеровирусной природы нейроинфекций (идентификация в ЦСЖ методом м-РСК) для своевременной оптимизации проводимой терапии.

Данная работа отличается медико-социальной эффективностью. Результаты проведенного исследования, внедренные в практическое здравоохранение, способствовали в 16% пациентов предупредить переход неотложных состояний в критические у детей, поступивших в реанимационное отделение. На основании оптимизации лечебно-диагностических мероприятий в ОРИТ и своевременной коррекции тактики ведения на 22% снижена частота развития вторичных осложнений и летальность по ОРИТ с 2,4% в 2009 году до 1,7% к 2013 году. При сохранении высоких показателей досуточной летальности, с 24,1% (2009 год) до 15,8% (2013 год), снижена летальность у больных с КС, длительно находящихся на ИВЛ.

В результате выполнения комплексной темы по совершенствованию клинико-лабораторной диагностики и терапии бактериальных гнойных менингитов, ассоциированных с вирусной инфекцией, у детей проведено клинико-лабораторное обследование 76 детей с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) в возрасте от 1 месяца до 18 лет, находившихся на лечении в отделении нейроинфекций и органической патологии нервной системы НИИ детских инфекций. Также проведен ретроспективный анализ историй болезней 215 больных в возрасте от 1 мес до 17 лет с БГМ, проходивших лечение в отделении нейроинфекций института за период 2007-2011 гг. Этиологическая расшифровка БГМ проводилась при помощи посева крови и ЦСЖ, обнаружении антигена менингококка, пневмококка, гемофильной палочки типа В в ликворе методом РАЛ, а также методом ПЦР на обнаружение ДНК менингококка, пневмококка и гемофильной палочки типа В в крови и ликворе.

Вирусологическое обследование проводилось в крови методом ИФА с определением IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и ВГ6 типа. В ходе ретроспективного анализа историй болезни выявлено, что за период 2007-2011 гг. в этиологической структуре БГМ в 49% отмечалась менингококковая этиология заболевания, в 23% - гемофильная, а в 10% - пневмококковая этиология БГМ, в 18% этиология заболевания установлена не была. Среди

пациентов всех этиологических групп преобладали мальчики, составившие 53,6% при МИ, 60% при ПМ и 71,4% при Hib-менингитах. При анализе возрастной структуры МИ установлено, что среди заболевших на долю детей до 1 года приходилось 30%, от 1 года до 5 лет – 42%, старше 5 лет 28%. Среди больных ПМ до 53% составили больные старше 5-и лет и до 30% дети первого года жизни, тогда как при Hib-менингитах до 70% были дети от одного до пяти лет. Установлено, что клиническая картина и течение БГМ не отличалось от предыдущих лет. При анализе клинико-лабораторного обследования 215 историй болезни детей с БГМ было выявлено, что у 8% пациентов на фоне БГМ отмечались проявления герпес-вирусной инфекции, которая протекала в виде Herpes Labialis у 65% пациентов и герпетического стоматита в 35% случаев. Причем проявления герпес-вирусной инфекции (как в виде Herpes Labialis, так и виде герпетического стоматита) наиболее часто отмечались при менингококковой этиологии заболевания, реже при менингитах, вызванных гемофильной палочкой типа В.

При пневмококковых менингитах проявления герпесвирусной инфекции были выявлены только у 1 больного, которые протекали в виде Herpes Labialis. В клинической картине заболевания при появлении герпетических высыпаний на губах или на слизистой ротовой полости отмечалось возобновление лихорадки, появление симптомов интоксикации, ухудшение самочувствия пациентов. Ни в одном из случаев присоединения герпес-вирусной инфекции не было отмечено ухудшение основного заболевания. При проведении контрольной люмбальной пункции у 4,2% пациентов в период присоединения герпес-вирусной инфекции не наблюдалось нарастание цитоза и содержания белка в ЦСЖ, что свидетельствует об обострении параллельно текущей хронической герпесвирусной у детей с БГМ. Всем больным в период герпетических высыпаний противовирусная терапия не проводилась, использовалось только симптоматическое лечение. Учитывая частоту герпесвирусной инфекции у больных с БГМ в 2012-2014 гг, проведено скрининговое вирусологическое обследование всех больных с БГМ, поступивших на лечение в клинику института. Всем детям наряду с определением этиологии БГМ проводилось исследование крови на определение IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и ВГ6 методом ИФА. Всего обследовано 76 человек в возрасте от 1 месяца до 18 лет, в 55,2% случаев имела место менингококковая этиология заболевания, в 23,7% - гемофильная, а в 5,3% - пневмококковая этиология БГМ. В 15,8% этиология заболевания установлена не была. Среди пациентов преобладали (61,8%) мальчики. Возрастная структура заболевших не отличалась от прошлых лет.

В ходе проведенного исследования выявлено достоверное увеличение частоты сопутствующей герпесвирусной инфекции у пациентов с БГМ в последние годы: антитела к герпес-вирусам были обнаружены у 23 (30,3%) пациентов, причем в 43,5% наблюдений выявлялись антитела только к одному герпес-вирусу, а в 57% – к двум. При анализе полученных данных установлено, что наиболее часто выявлялись антитела к ВПГ (52,2%), причем примерно с равной частотой как в виде моно-, так и микст-инфекции с АТ к другим герпесвирусам. На 2-м месте по частоте встречаемости выявлялись АТ к ВГ6 (39,1%), которые чаще имели место в качестве изолированных АТ. Антитела в ЦМВ и ВЭБ обнаруживались в крови больных БГМ в 30,4% и 21,7% случаев, причем преимущественно в сочетании с АТ к другим герпесвирусам. В клинической картине заболевания в 26,1% случаев с положительными результатами вирусологического обследования на фоне БГМ отмечались проявления герпес-вирусной инфекции, которая протекала в виде Herpes Labialis у 5 пациентов и герпетического стоматита в 1 случае. Сопоставление течения БГМ и полученных вирусологических данных выявило, что у 4 больных БГМ с клиниче-

скими проявлениями герпесвирусной инфекции в виде Herpes Labialis в сыворотке крови были обнаружены IgG ВПГ и одного – IgM ВПГ, при присоединении стоматита - IgG ВПГ+ВЭБ. У двух пациентов в возрасте 5 и 8 месяцев отмечалось крайне-тяжелое течение заболевания, осложнившееся отеком-набухания головного мозга с дислокационным синдромом и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). При этиологическом обследовании у этих детей обнаружена сочетанная бактериально-вирусная инфекция, вызванная пневмококком, ЦМВ и ВГ6 типа с наличием низкоавидных антител к этим вирусам, что указывает на активность вирусного процесса и подтверждает их роль в утяжелении состояния больных с БГМ.

Полученные данные явились основанием для назначения и специфической противогерпесвирусной терапии наряду с антибактериальной. У 15 детей с БГМ при скрининговом вирусологическом обследовании были выявлены высокоавидные Ig G к различным герпес-вирусам в сыворотке крови. Течение БГМ у этих больных соответствовало клинической картине, характерной для данной этиологии заболевания, клинических проявлений герпесвирусной инфекции у них выявлено не было. В этих случаях выявленные нами вирусологические показатели были расценены как свидетельство о перенесенной ранее герпесвирусной инфекции и противовирусная терапия не проводилась. Учитывая частоту встречаемости герпесвирусной инфекции у больных с бактериальными гнойными менингитами, разработан алгоритм этиологической расшифровки БГМ, в который наряду с общепринятыми исследованиями крови и ЦСЖ (посев, ПЦР, РЛА) при тяжелом состоянии пациента на момент поступления в стационар, обусловленном отеком головного мозга, рекомендуется проводить вирусологическое обследование для выявления сочетанной бактериально-вирусной инфекции (определение IgM и IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и ВГ6 типа, а также определение индекса авидности IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ). Такое же вирусологическое обследование целесообразно проводить больным при негладком течении БГМ или при присоединении клинических проявлений герпесвирусной инфекции в виде herpes labialis и герпетического стоматита.

На основании результатов, полученных при этиологической расшифровке, проводится дифференцированная этиотропная терапия БГМ, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией. Так, при появлении клинических симптомов локальной герпесвирусной инфекции при БГМ, не приводящих к ухудшению течения основного заболевания, не требуется применения системной противовирусной терапии, проводится только антибактериальное и симптоматическое лечение. При диагностировании генерализованной сочетанной герпесвирусной и бактериальной инфекции с поражением ЦНС необходимо раннее назначение антибактериальной и парентеральной противовирусной терапии в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами. Выявление высокоавидных Ig G к герпесвирусам в сыворотке крови при гладком течении БГМ без клинических проявлений герпесвирусной инфекции не требует назначения противовирусной терапии. В ходе данного исследования для определения характера поражения головного мозга на основании исследования соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) у 23 больных с БГМ в возрасте от 2 месяцев до 14 лет, выявлено, что ССВП информативны в оценке функционального состояния полушарий головного мозга. Так, отсутствие грубых нарушений проводимости свидетельствовало о благоприятном течении БГМ, наличие разнонаправленного изменения амплитуд корковых ответов указывает на различный характер поражения мозга: угнетение или раздражение.

Доказано, что значительное падение амплитуд ССВП в сочетании с нарушением корковой ритмики по данным ЭЭГ являлось маркером тяжелого поражения мозга при ин-

фекционных комах и критерием неблагоприятного течения и исхода БГМ. Установлено, что АСВП при БГМ является более чувствительным методом для контроля функционального состояния стволовых структур мозга. Положительная динамика параметров АСВП в динамике инфекционного процесса свидетельствуют о том, что в большинстве случаев возникающие нарушения проводимости по стволу мозга и снижение активности слуховых нервов обусловлены отеком головного мозга. В то же время, отсутствие АСВП при сохранности или незначительном нарушении ССВП является маркером выраженного поражения слуховых нервов с развитием нейропатии слуховых нервов.

Полученные результаты позволили установить, что исследование вызванных потенциалов является одной из значимых составляющих комплексной оценки поражения головного мозга при БГМ у детей. Эти исследования особенно важны в острый период заболевания у больных с нарушением сознания, при отсутствии контакта с пациентами. Преимущественное страдание ствола и полушарий головного мозга, а также слухового нерва при БГМ делает наиболее востребованными АСВП и ССВП. ССВП позволяют оценить корковую активность (потенциал Р37) при стимуляции большеберцового нерва. I пик АСВП отражает активность слухового нерва и улитки, II пик генерируется проксимальным отделом слухового нерва и слуховыми ядрами ствола, III пик связан со слуховыми структурами нижних отделов Варолиевого моста: трапециевидным телом и верхней оливой, IV и V пики ответственны за активность верхних отделов моста и нижних отделов среднего мозга. В связи с этим можно рекомендовать исследование ССВП и АСВП для проведения скрининга поражения головного мозга при БГМ у детей.

В ходе выполнения данной темы также усовершенствована диспансеризация реконвалесцентов БГМ, ассоциированных с вирусной инфекцией. Диспансеризацию необходимо проводить в те же декретированные сроки, что и при БГМ, в течение 3 лет после выписки из стационара. При выявлении клинических проявлений локальной герпесвирусной инфекции на фоне течения БГМ дополнительных обследований на активность герпесвирусной инфекции проводить не требуется. Детям, перенесшим генерализованную бактериально-герпесвирусную инфекцию с поражением ЦНС, при диспансерном наблюдении необходимо мониторинговое обследование на активность герпесвирусной инфекции через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара и в дальнейшем 1 раз в 6 месяцев в течение всего времени наблюдения. Данная работа также имеет медико-социальную эффективность.

В ходе выполнения комплексной темы по клинико-лабораторной характеристике ветряной оспы у детей и подростков в современных условиях проведено клинико-лабораторное обследование 140 больных ветряной оспой в возрасте от 4 мес до 18 лет, а также катamnестическое наблюдение за 80 больными, перенесшими ветряную оспу, в течение 1 года и ретроспективный анализ 300 архивных историй болезни и амбулаторных карт детей с ветряной оспой. В ходе проведенного исследования установлено, что особенности клинических проявлений ветряной оспы у детей зависят от тяжести заболевания, наличия осложнений, возраста ребенка и преморбидного фона. При неосложненном течении, которое наблюдается в 38% случаев, заболевание во всех возрастных группах протекает в 90% случаев в легкой и среднетяжелой форме с длительностью подсыпания 2-5 дней в 75% и субфебрильной температурой до 37,5°C в 1/2 случаев с отсутствием патологии перинатального периода в 30% случаев.

При осложненном течении ветряной оспы у детей (67%) имеет место среднетяжелое (55%) или тяжелое – 45% течение, характеризующееся в 91% случаев длительностью везикулезных подсыпаний до 5-7 суток, в сочетании с лихорадкой фебрильного характера

и подъемом температуры до 39-40°C, а также наличием отягощенного преморбидного фона в виде осложненного течения беременности родов и развития гипоксически-ишемического поражения ЦНС в 76% случаев. На основании проведенного исследования выявлено, что среди пациентов, госпитализированных в стационар, осложненное течение с развитием неврологических осложнений составляет 44% и в 98% случаев связано с поражением центральной, а в 2% - с поражением периферической нервной системы. Самым частым неврологическим осложнением при ветряной оспе у детей является энцефалит, составляющий 75% среди других синдромов, с 67% случаев возникающий с 4 по 6 сутки от развития сыпи, и в 76% встречается у детей в возрасте до 7 лет. Заболевание в 83,6% случаев характеризуется развитием церебеллярной формы с мозжечковыми нарушениями и рефлекторными пирамидными расстройствами, исходом в выздоровление в 100% случаев, и значительно реже, у 16,4% больных - церебральной формой энцефалита с развитием нарушения уровня сознания и судорог, с исходом в эпилепсию в 60% случаев.

Выявлено, что тяжелое течение ветряночных энцефалитов в 2 раза чаще встречаются у детей подросткового возраста, чем у детей до 7 лет. Изменения при проведении МРТ головного мозга при ветряночных энцефалитах выявляются 36% случаев, имеют локализацию в зависимости от клинической формы заболевания (при церебеллярной – в мозжечке, при церебральной – в коре и субкортикальных отделах), и полностью регрессируют у 92% больных в течение 3-6 месяцев после терапии. Установлено, что изменения акустических стволовых и соматосенсорных вызванных потенциалов выявляются при ветряночном энцефалите вне зависимости от формы, дополняют клинико-лучевую картину и характеризуются увеличением времени центрального проведения по проводникам глубокой чувствительности на уровне стволовых структур при церебеллярной форме в 92% случаев, а также изменениями показателей функциональной активности полушарий головного мозга в 84% - при церебральной.

Благодаря проведенному исследованию установлено, что при осложненном течении ветряной оспы наличие микст-герпесвирусной инфекции регистрируется достоверно чаще, составляя 69%, чем при неосложненном течении (38%), являясь фактором, оказывающим неблагоприятное влияние на течение заболевания. Установлено, что благоприятное течение ветряной оспы без неврологических осложнений сопровождается выраженным ответом провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ($418,6 \pm 49,9$ пг/мл) и ИЛ-8 ($477,7 \pm 80,2$ пг/мл), а также ИФН- α ($57,3 \pm 11,74$ пг/мл), при умеренной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, тогда как низкая продукция этих цитокинов сопряжена с развитием неврологических осложнений. В ходе проведенного исследования разработан способ прогнозирования развития неврологических осложнений у детей при ветряной оспе, включающий оценку клинических проявлений острого периода заболевания, расчет лейкоцитарного индекса интоксикации, диагностику микст-герпесвирусной инфекции и определение снижения порога судорожной активности при ЭЭГ исследовании, а также последующий расчет линейно-классификационных функций. Помимо этого установлено, что назначение интерферона-альфа2b в свечах и в виде геля в сочетании с ацикловиром при осложненном и неосложненном течении ветряной оспы способствует сокращению продолжительности сохранения основных симптомов, предотвращает прогрессирование неврологического дефицита, развитие вторичного инфицирования элементов ветряночной сыпи, а также позволяет избежать летальных исходов.

Отработана тактика терапии при ветряной оспе у детей, которая определяется тяжестью заболевания, наличием или риском развития осложнений и включает применение ацикловира (внутривенно или внутрь) и интерферона-альфа2b, а при развитии невроло-

гических осложнений тяжелой степени - противовирусной терапии, медикаментозной и экстракорпоральной гемокоррекции. Также отработана тактика диспансерного наблюдения. Обосновано, что длительность диспансерного наблюдения, кратность осмотров, объем и направленность специального обследования детей с ветряной оспой определяются наличием осложнений, их характером и тяжестью и включает наряду с инструментальными методами проведение вирусологического и иммунологического исследования крови через 1-3 месяца после выписки из стационара на вирус варицелла-зостер (по показаниям и на другие вирусы) для решения вопроса о необходимости проведения повторных курсов противовирусной и иммунокорригирующей терапии. Работа отличается медико-социальной эффективностью: изучение клинико-лабораторных особенностей ветряной оспы у детей, уточнение причин развития осложнений, а также совершенствование терапевтической тактики позволили снизить летальность при ветряночных энцефалитах с 1,9% до 0%, уменьшить неврологический дефицит в 2 раза, а также предупредить развитие неврологических осложнений при ветряной оспе в 12% случаев.

На основании выполнения многолетней комплексной темы по прогнозированию развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у детей и обоснованию путей улучшения их исходов проведено клинико-лабораторное, лучевое, нейрофизиологическое обследование 20 детей с лейкоэнцефалитами и 20 детей с рассеянным склерозом за период 2012-2014 г и катамнестическое наблюдение в течение 2-х лет, а также анализ архивного материала по историям болезни и амбулаторным картам 250 пациентов с лейкоэнцефалитами и рассеянным склерозом и 73 пациентов с другими клинико-морфоструктурными вариантами энцефалитов. Благодаря проведенному исследованию установлено, что в структуре энцефалитов у детей лейкоэнцефалиты составляют до 75,8%, в отличие от полиоэнцефалитов, на долю которых приходится 16,9%, и панэнцефалитов, встречающихся в 7,3% случаев. В этиологии лейкоэнцефалитов в 74,2% случаев имеют значение вирусные агенты, среди которых герпесвирусы составляют 78%, тогда как развитие панэнцефалитов в 82% случаев связано с врожденной вирусной инфекцией, а полиоэнцефалитов в 45,1% вирусом клещевого энцефалита. Установлено, что лейкоэнцефалиты составляют до 95% энцефалитов среди детей от 4 до 6 и от 13 до 17 лет, полиоэнцефалиты - ½ случаев энцефалитов в возрасте до 1 года и 1/3 случаев заболевания от 7 до 12 лет, а возраст детей с панэнцефалитами в 86,4 % случаев младше 3 лет. Летальность при энцефалитах составила 1,3%, в том числе, при лейкоэнцефалитах - 0,4%, при пан - 4,5%, а при полиоэнцефалитах - 3,9%. Помимо этого установлено, что особенности клинических проявлений, характер течения и исходы лейкоэнцефалитов зависят от этиологии и возраста детей. Как при остром течении, наблюдавшемся в 56,7% случаев и в ½ случаев вызванном вирусом варицелла зостер (ВВЗ), так и при затяжном течении (19,7%) у 28,9% детей, ассоциированном с *V. burgdorferi*, до 71-80% составляют дети младше 12 лет. Хроническое течение (23,6%) в 76% случаев связано с ВЭБ и/или ВГ-6 типа и в 63% встречается среди детей старше 13 лет.

Клиническая картина при остром течении характеризуется монофазностью нарастания симптомов, изолированным поражением белого вещества головного мозга в 87% случаев и выздоровлением у 76,2% пациентов. Затяжное течение отличается развитием обострений, нарастанием симптомов в среднем $3,2 \pm 0,4$ месяца, а также вовлечением, как головного, так и спинного мозга в 55,6%, с исходом в легкий неврологический дефицит в 84% случаев заболевания. При хроническом течении характерна «стертая» клиническая картина в дебюте, последующее распространенное поражение структур нервной системы с наиболее частым развитием оптикоэнцефаломиелита (52%) и с исходом в рассеянный

склероз у 44,4% пациентов. Выявлены морфоструктурные параллели лейкоэнцефалитов в зависимости от течения заболевания. При остром течении имеет место в 53,8% отсутствие на МРТ очагов в режиме FLAIR-ИП, а в 11,7% выявление их только при диффузионно-взвешенном изображении, в 78,3% наличие до 5 очагов, характеризующихся масс-эффектом и повышением пиков Cho на МРСС, а также увеличение амплитуд коркового ответа Р37 в 70% случаев, что свидетельствует о воспалительном характере повреждения белого вещества. При затяжном течении, наблюдается появление в среднем 5-6 очагов на МРТ в режиме FLAIR-ИП, наличие измененного МР-сигнала на T1-ВИ, повышение пиков Cho, Cr и myo-inositol при МРСС, а также увеличение межпикового интервалов N22-N37 и N22-N30 в 51,5-84,8% случаев, отражающих процессы демиелинизации проводников головного и спинного мозга. Хроническое течение отличается наличием более 10 очагов в 74% случаев, снижением в них NAA на МРСС и «обеднением» трактов головного мозга при МР-трактографии в половине случаев, а также изменением параметров зрительных и когнитивных вызванных потенциалов в 74% случаев, что обусловлено развитием процессов демиелинизации и дегенерации структур ЦНС.

На основании проведенного исследования разработана рабочая классификация лейкоэнцефалитов, основанная на клинико-этиологических и морфоструктурных особенностях, позволяющая унифицировать диагностику и регистрацию пациентов с инфекционными поражениями белого вещества. Выявлено, что в патогенезе лейкоэнцефалитов у детей имеет значение системный и интратекальный дисбаланс с развитием недостаточности Т-клеточного звена иммунитета и дефицита ИЛ-2 и ИФН- γ , а также дисрегуляция половых гормонов, что определяет характер течения заболевания. Установлено, что острое течение лейкоэнцефалитов характеризуется повышением продукции кортизола (960 ± 105 нмоль/л), умеренной активацией процессов СРО (в среднем ХЛ $\max = 1,4 \pm 0,19$, светосумма ХЛ $= 187,5 \pm 39$), увеличением содержания ИФН- γ в крови и ЦСЖ, а также альбуминового индекса до 5,0-6,6 при нормальных показателях ОБМ в ЦСЖ более чем в 1/2 случаев заболевания. При затяжном течении наблюдается повышение кортизола в среднем 1312 ± 156 нмоль/л, активация процессов СРО (в среднем ХЛ $\max = 2,56 \pm 0,57$ и светосумма ХЛ $= 453 \pm 113$), снижение индекса ИФН- γ / ИЛ-4 до 0,25 (против 11 при остром) и увеличение содержания ОБМ в ЦСЖ, составляющее $3,6 \pm 0,6$ нг/мл. Хроническое течение сопряжено с низкими показателями кортизола (547 ± 70 нмоль/л) и прогестерона ($2,8 \pm 0,8$ нмоль/л), увеличением СТГ ($15,5 \pm 2,5$ МЕ/л), а также с дефицитом продукции ИФН- γ и ИЛ-4, низкой активацией процессов СРО (ХЛ $\max = 0,61 \pm 0,15$, светосумма ХЛ $= 93 \pm 41$), а также повышением показателей сенсibilизации к ОБМ в 2-3 раза, индекса интратекального синтеза IgG до 9,6-10,7 и содержания ОБМ в ЦСЖ в среднем до $7,4 \pm 1,2$ нг/мл.

На основании проведенного исследования представлена гипотетическая модель патогенеза лейкоэнцефалитов у детей, согласно которой основное значение в течении и исходах заболевания имеют особенности инфекционных агентов, поражающих иммунокомпетентные клетки, и недостаточность факторов врожденного иммунитета с дефицитом ИЛ-2, определяющих несостоятельность системного и интратекального Т-клеточного звена иммунитета и гиперактивацию В-клеточного звена, а также развитие нейроэндокринной дисрегуляции с нарушением продукции половых гормонов и гормонов стресса, что приводит к нарушению эрадикации и персистенции возбудителей в клетках глии, развитию аутоиммунного процесса в ЦНС, сопровождающегося демиелинизацией и дегенерацией белого вещества. Также выявлены прогностические критерии неблагоприятного течения лейкоэнцефалитов у детей, на основании которых установлено, что развитие рассеянно-

го склероза наблюдается у детей в возрасте старше 13 лет в 91,6% случаев, среди девочек в 2/3 случаев, а также при развитии многоочагового поражения белого вещества ЦНС на МРТ (10 и более очагов), ретробульбарного неврита и при нарушении продукции половых гормонов, среди которых наиболее значимым является снижение прогестерона менее 2,0 нмоль/л. По результатам проведенного исследования отработан алгоритм диагностики лейкоэнцефалитов у детей, основанный на поэтапном проведении клинкоморфоструктурных, нейроэндокринных и иммунобиохимических исследований, а также алгоритм лечения, включающий этиотропную, иммунокорректирующую и патогенетическую терапию в сочетании с методами экстракорпоральной гемокоррекции и активной дифференцированной диспансеризацией реконвалесцентов, использование которого способствует улучшению исходов нейроинфекционного процесса. Работа отличается медико-социальной эффективностью: на основании изучения клинкоморфологических, этиологических, нейроэндокринных и патобиохимических особенностей лейкоэнцефалитов у детей, разработки диагностики и прогнозирования течения уменьшена летальность при лейкоэнцефалитах до 0,4%, частота трансформации заболевания в рассеянный склероз на 15% и неврологический дефицит по шкале EDSS в 3,5 раза.

В результате выполнения комплексной темы по совершенствованию клинко-лабораторной диагностики и прогнозу развития врожденных инфекций, где объектами исследования были документы, регламентирующие оценку риска врожденных инфекций и их диагностику, отечественные и зарубежные научные публикации, клинические протоколы и рекомендации в этой области; 60 индивидуальных карт беременной и родильницы (форма 111/у) и 60 обменных карт (форма 113/у, часть 2); медицинской документация 180 детей первого года жизни; 261 беременной и 178 родившихся у них детей; 51 образец пуповинной крови, 31 послед, доказано, что основными факторами, влияющими на оценку риска развития актуальных ВИ у беременных, являются срок гестации; наличие (отсутствие) специфических антител на ранних сроках беременности; форма инфекционного процесса у беременной (острая инфекция, хроническая или реактивация латентной); состояние родовых путей; динамика клинко-лабораторных показателей; наличие (отсутствие) антенатальной медикаментозной профилактики ВИ. Установлено, что основными факторами, определяющими вероятность наличия ВИ у ребенка раннего (до 3 лет) возраста являются: наличие и степень риска ВИ во время беременности, клинко-инструментальные проявления ВИ, результаты обследования ребенка для этиологической верификации ВИ (спектр антител, авидность, генетический материал возбудителей в биологических жидкостях), полученные в динамике. На основании проведенного исследования отработан алгоритм выявления детей с врожденными инфекциями, предполагающий, что дети с подозрением на наличие врожденных инфекций отбираются из пациентов, обращающихся в детские ЛПУ, на основании наличия у них клинических проявлений, сходных с ВИ, а также документированной «угрозе ВУИ» во время беременности. Эти дети направляются на консультацию педиатра-инфекциониста данного ЛПУ или специалиста инфекционного отделения стационара.

При установленных или предполагаемых диагнозах врожденных ВИЧ-инфекции, сифилиса, вирусных гепатитов В, С ребенок подлежит направлению на обследование в специализированное учреждение. В ходе проведенного исследования определены вероятные признаки ВИ. Это анамнестические особенности течения беременности и родов; документированное выявление лабораторных признаков острого токсоплазмоза, парвовирусной инфекции; (реактивации, обострений) инфекций, вызванных ВПГ, цитомегаловирусом; течение беременности (гладкое, негладкое в целом, угроза прерывания в 1

триместре, наличие признаков патологии плода при УЗ-исследованиях); состояние родовых путей (урогенитальные формы перечисленных заболеваний, характер проводимой терапии и контроль санации, результаты обследования в 3-м триместре); характер околоплодных вод, превышение физиологической продолжительности периодов родов; состояние новорожденного в родильном зале и до выбытия из родильного дома (оценка тяжести состояния и чем именно она обусловлена); документированный клинический рецидив инфекции вирусом простого герпеса, ЦМВ-инфекции во время беременности; клинические и общелабораторные данные. Тремор в покое, судороги, срыгивания, дыхание по типу «качелей» – судороги диафрагмы, навязчивые движения по типу автоматизмов, срыгивания с потерей веса более 5-7% для доношенных, 10-12% для недоношенных. Гематологические проявления (длительно сохраняющийся лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, задержка «перекреста», лейкопения, анемия, тромбоцитоз или тромбоцитопения, геморрагическая сыпь, мелена, гематомезис. Дыхательные нарушения (хрипы, одышка, потребность в кислороде). Нарушение ритма сердца по типу экстрасистол. Уплощенная весовая кривая (при исключении задержки внутриутробного развития, недоношенности). Кожные проявления (если это не переходные состояния кожи). Патологические желтухи (при исключении, полицитемии, влияния лекарственных препаратов в родах – для детей первого года жизни), повышение трансаминаз. Патология органа зрения – катаракта, хориоретинит, колобома сетчатки и т.д. Наличие резидуальных явлений перенесенных внутриутробно инфекционных заболеваний, в том числе – вызывающих истинные пороки развития (гидроцефалия, неврит зрительных нервов, кальцификаты в головном мозгу, катаракта, пороки ЦНС, легких, сердца и т.д.) – для детей любого возраста.

Специфические лабораторные маркеры: обнаружение генетического материала микроорганизмов в биологических субстратах. Обнаружение специфических Ig М. Выявление сероконверсии. Обнаружение антигенов микроорганизмов иммуногисто(cito)химическим методом, в реакции иммунофлюоресценции. Обнаружение патогенных микроорганизмов в биологических субстратах бактериологическим, вирусологическим методами. Доля беременных, не имеющих риска ВИ на протяжении всей беременности в мегаполисе крайне мала (11,8%), что обуславливает необходимость большего внимания к этой проблеме со стороны акушеров-гинекологов. В ходе исследования установлено, что доля беременных, подвергающихся риску наиболее опасной для развития ВИ ситуации (первичному заражению во время беременности) весьма велика: от 4% в отношении токсоплазмоза до 25% в отношении парвовирусной инфекции. Наиболее высокий риск врожденной формы заболевания имеет ЦМВИ. У 41,3% женщин во время беременности регистрируются либо признаки активации латентной инфекции, либо первичная острая инфекция. В ходе данного исследования определены алгоритмы интерпретации результатов обследования. Следует учитывать, что документированные острые (обострения, рецидивы латентных и хронических) инфекций (выявление специфических Ig М в любом триместре к ЦМВ, ВПГ, активная ЦМВ-инфекция, ВПГ-инфекция в родовых путях во 2 и 3 триместре при отсутствии контроля санации в сроках 36-38 недель гестации), острый токсоплазмоз и парвовирусная инфекция – наиболее значимые критерии ВИ. Отсутствие специфических Ig М к токсоплазмам и парвовирусу при наличии Ig G в первом триместре означает практическое отсутствие риска этих ВИ. Отсутствие антител к указанным возбудителям при первичном обследовании без проведения мониторинга должно рассматриваться как неизвестный риск ВИ. Определение специфических Ig М у ребенка целесообразно с возраста 12 недель (ранее – большее значение имеет выявление генома возбудителей в доступных биологических образцах). Определение авидности специфиче-

ческих Ig G имеет значение только при выполнении исследования в динамике. Наиболее целесообразно определение специфических антител количественно/полуколичественными методами (ИФА, хемилюминисцентный иммунный анализ). При наличии у ребенка клинических проявлений, сходных с ВИ, с момента рождения, диагностический поиск основывается на результатах его обследования. Работа имеет огромное медико-социальное значение: разработанные алгоритмы оценки риска развития актуальных врожденных инфекций (цитомегаловирусная инфекция, инфекция вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, токсоплазмоз, парвовирусная инфекция) во время беременности и у детей раннего возраста обеспечивают достоверную оценку риска ВИ у беременных, детей раннего возраста и их этиологическую верификацию более чем в 70% случаев.

При выполнении фундаментальной темы по определению значения фосфатидилхолина в патогенезе пневмококковой инфекции объектом исследования служили 10 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, больные пневмококковой инфекцией, клинические изоляты пневмококка, выделенные от 10-и больных пневмококковой инфекцией и 2-х бактерионосителей. В результате проведения экспериментальных исследований по изучению стимулирующего влияния фосфатидилхолина (лецитина) на биологические свойства *Streptococcus pneumoniae*, впервые в НИИДИ разработана высокоэффективная питательная среда для культивирования пневмококка, основанная на замене сыворотки животного стандартным препаратом-лецитином, производным холина. В ходе исследования испытаны различные варианты питательной среды с лецитином (в пределах от 1,0 до 0,001 г/л бульона). Исследование проводилось на шести клинических штаммах пневмококка (№№ 789, 1906, 46 и 605, выделенных от детей с пневмонией, № 92 – от ребенка с гнойным менингитом и № 7858 – от ребенка с гнойным отитом), а также на двух референс-штаммах (№ 1 и 2), полученных из ГИСК им. Л. А. Тарасевича (г. Москва).

Все штаммы пневмококка, взятые в опыт, были представлены типичными грамположительными диплококками с выраженной капсулой. Отбор проб для пересева на 5% кровяной агар производили через 3, 6, 9 и 18 часов инкубации. КОЕ (колониеобразующие единицы) вычисляли по количеству сформировавшихся колоний в посевах на плотной среде (5% кровяном агаре), полученных из пробирок с 10-кратными разведениями каждой пробы. Результаты культивирования двух штаммов (№ 789, серovar 2 и № I, серovar I) на средах с различным содержанием лецитина, показали, что концентрация лецитина в среде 1,0 г/л оказывала стимулирующий эффект только к 6-ти часам инкубации (КОЕ увеличивается на I lg). В более поздние сроки инкубации (9, 18 и более часов), наоборот, - наблюдалось почти полное исчезновение жизнеспособных клеток пневмококка. Содержание лецитина в среде 0,001 г/л не оказывало влияния на рост популяции пневмококка. За все время наблюдения КОЕ в исследуемых пробах оставалось практически равным КОЕ инокулята ($2,5 \times 10^5$ м.кл/мл). Лецитин в количестве от 0,1 до 0,01 г/л (0,1; 0,07; 0,05; 0,02; 0,01 г/л) уже к 6-ти часам инкубации как клинических, так и референс-штаммов пневмококка оказывал стимулирующее действие на их рост. К 6-ти часам инкубации наблюдали увеличение КОЕ на 1- 2lg, к 9-ти часам – на 2 – 4 lg.

На примере изучения показателей оптической плотности среды в процессе культивирования референс-штамма (№ I, серovar I) подтверждена эффективность 0,01 г/л лецитина. С целью подтверждения элективных свойств разработанной среды с содержанием лецитина 0,1-0,01 г/л использовали метод микробного числа с параллельным высевом засеянного инокулята в определенные периоды инкубации. Через 18 – 24 часов подсчитывали количество выросших колоний, полученные результаты подвергали статистической обработке. Этот эксперимент еще с большей достоверностью доказал, что при концен-

трации лецитина от 0,1 до 0,001 г/л с 2 до 9 часов размножение испытуемых штаммов происходило более интенсивно, чем в контрольной среде, то есть стимулирующий эффект лецитина выявляется при характеристике процесса культивирования пневмококка по времени удвоения концентрации микроорганизмов. Выявленная закономерность была характерна для всех изученных штаммов пневмококка.

Кроме того, в ходе проведения эксперимента установлено, что концентрация лецитина в пределах 0,1 – 0,01 г/л оказывала стимулирующий эффект на размножение, стабилизацию популяции *in vitro* и патогенные свойства пневмококка. Четырех-пятикратное пассирование штаммов на экспериментальной среде (в отличие от широко используемого 20% сывороточного бульона) сохраняла видовые и типовые свойства пневмококка и приводила к усилению капсулообразования, повышению вирулентности, а также к выраженной β -гемолитической активности. Использование разработанной питательной среды с лецитином для культивирования пневмококка позволяет получить в эксперименте активную культуру с хорошо развитой капсулой, стандартную питательную среду, которая проста в изготовлении и экономически выгодна. В проблеме пневмококковой инфекции одним из важнейших, не получивших должного разрешения, остается вопрос, связанный с уровнем адгезивной активности пневмококка – основного фактора развития начального этапа пневмококковой инфекции с оценкой его патогенетической значимости в развитии различных по характеру и тяжести течения различных форм пневмококковой инфекции. Известно, что структурной единицей клетки пневмококка, осуществляющей процесс адгезии, является фосфатидилхолин – лецитин. Он составляет основу сурфактанта легкого и основу мембран клеток тканей организма, преимущественно клеток печени и головного мозга. На начальной стадии развития пневмококковой инфекции происходит взаимодействие лиганда пневмококка – фосфатрибитола и тейхоевой кислоты с холинсодержащими структурными компонентами фосфолипидов мембран клеток «хозяина».

Для пневмококка – это генетически обусловленная функция, кодируемая *lic* – регионом генома микроорганизма. Однако, известные в литературе сведения о количественном содержании этих соединений в биологических мембранах весьма противоречивы (В.И. Швеи и др., 1987). Для установления связи между уровнем адгезивной активности и уровнем фосфатидилхолина (лецитина) мембран клеток «хозяина» была использована модель клеток фарингеального эпителия. В исследовании были использованы следующие количественные оценки: при адгезивной активности штаммов с АА среднее число клеток пневмококка, адгезированных на одном эпителиоците (из 100-50 сосчитанных эпителиоцитов) ниже 20 уровень лецитина оценивался как низкий, при АА от 20 до 50 – как средний и АА более 50 – как высокий. Результаты проведенного исследования показали, что высокий уровень лецитина коррелировал с высоким уровнем АА у штаммов ($r = 0,75$), обусловивших инвазивные формы пневмококковой инфекции. И наоборот, низкие показатели адгезивной активности штаммов пневмококка, обусловивших бактерионосительство и неинвазивные формы, коррелировали с низким уровнем лецитина ($r = 0,8$).

Полученные результаты стимулирующего влияния лецитина на рост и патогенные свойства пневмококка, а также выявленная нами прямая связь между уровнем фосфатидилхолина в биологическом материале, колонизационной активностью *Streptococcus pneumoniae* и характером течения пневмококковой инфекции, обосновала предпосылки к раскрытию патогенетического механизма вторичной колонизации пневмококка в тканях органов, богатых лецитином (фосфатидилхолином). Данная работа отличается медико-социальной эффективностью.

В ходе выполнения комплексной темы по изучению морфологических особенностей поражений белого вещества головного мозга у детей при врожденных инфекциях и всестороннему исследованию материала от 46 умерших детей с инфекционными заболеваниями и гипоксически-ишемическими состояниями первых 2-х лет жизни, родившихся с гестационным сроком от 24 до 40 недель и 10 пациентов интранатально погибших детей с гестационным возрастом больше 24 недель и исследованию последа, выявлены основные причины смерти детей с поражениями белого вещества больших полушарий головного мозга.

Среди детей с инфекционными заболеваниями (25 случаев) 52% умерло в результате генерализованных форм различных инфекций, чаще всего смешанной (бактериально-вирусной) этиологии с преимущественным поражением легких (60% случаев). Медиана гестационного возраста при рождении детей составила 30,75 недель (25 и 75 процентиля – 26 и 38,5 недель соответственно), масса тела при рождении – 1502 г (945 г; 3000 г), длина тела 39 см (34 см; 50 см). Из 56 детей родилось недоношенными 35 новорожденных (62,5%, 24-36 недель гестации), в том числе пятеро детей умерли в процессе родов, доношенными — 19 детей (33,9%, 37-42 недели гестации), в том числе 5 детей погибли в интранатальном периоде. В двух случаях (3,6%) данные о сроке гестации при рождении отсутствовали. В исследование вошло 29 мальчиков и 27 девочек. Продолжительность жизни детей, родившихся живыми, составила от 20 минут до 1 года 1 месяца (Me=0,19 месяца, 0,03; 2,26), при этом в 51 случае (91,1%) основное заболевание, приведшее к летальному исходу, имело с рождения. Среди основных инфекционных возбудителей имели место: *Ch. trachomatis* (3 случая), *A. baumannii* (3 случая), энтеровирус (3 случая), герпес 1 и 2 типа (3 случая), *K. pneumoniae* (2 случая), РС-вирус (2 случая), *E. faecium* (1 случай), *M. hominis* (2 случая), цитомегаловирус (1 случай), из них 9 случаев с сочетанной бактериально-вирусной инфекцией и 4 случая с неуточненной этиологией воспалительных изменений внутренних органов.

Установить прямую связь между выявленными этиологическими агентами и морфологическими изменениями в белом веществе головного мозга у детей не представилось возможным. Вероятно, патологические изменения в перивентрикулярной области белого вещества полушарий мозга при инфекционном процессе в последе и/или внутренних органах имеют вторичный характер и развиваются в результате сложного каскада патогенетических механизмов с участием множества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ.

Иммуногистохимическое исследование белого вещества перивентрикулярной области на антигены различных возбудителей выявило 2 случая с экспрессией антигенов вируса простого герпеса 1 и 2 типа с клинико-морфологическими проявлениями некротического менингоэнцефалита и в 1 случае с сочетанным нарушением мозгового кровообращения выявлена экспрессия раннего антигена цитомегаловируса. Инфекционные поражения наиболее часто определяли в легких (15 детей) и в органах желудочно-кишечного тракта (4 ребенка). У 29 детей (51,8%) на момент смертельного исхода отмечена патология, сопровождавшаяся преобладающим в клинике гипоксическим состоянием, из них 25 новорожденных (86,2%) перенесли асфиксию в родах различной степени тяжести, 4 ребенка (13,8%) страдали от тяжелых пороков сердечно-сосудистой системы. Двое детей умерли внезапно (3,6%): у одного ребенка, умершего на 5 сутки жизни, установлен синдром внезапной смерти, у второго, прожившего 1 сутки, обнаружена врожденная смешанная кардиопатия с проявлениями хронической сердечной недостаточности.

Благодаря гистологическому исследованию последа от 46 новорожденных, выявлены

восходящее бактериальное инфицирование (ВБИ) 1 стадии (мембранит) – 3 плаценты (6,5%), 2 стадии – 1 случай (2,2%), ВБИ 3 стадии (мембранит, хориоамнионит, фуникулит) – у 13 детей (28,3%), признаки гематогенного инфицирования последа имели 5 новорожденных (10,9%), хроническая плацентарная недостаточность выявлена в 13 случаях (28,3%), острые нарушения кровообращения в плаценте отмечены у 4 детей (8,7%). В 7 случаях (15,2%) отмечены компенсаторно-приспособительные изменения (КПИ) со стороны последа без воспалительной патологии.

При сравнительном анализе в группе детей с инфекционной патологией ($n=25$, 44,6%) и преобладающими гипоксическими состояниями ($n=29$, 51,8%) статистически значимых различий по патологии белого вещества головного мозга выявлено не было ($p>0,05$). Кроме этого, обе группы были однородны по распределению недоношенных и доношенных детей, отсутствовали значимые различия по большинству анализируемых клинических и иммуноморфометрических параметров.

Дети с преобладающими в клиническом течении заболевания гипоксическими состояниями (29 случаев) в 86,2% имели признаки асфиксии в родах различной степени тяжести. При сравнении анамнестических сведений выявлено, что в группе с гипоксическими состояниями дети чаще, чем в группе с инфекциями, рождались от первой и второй беременности (18 детей, 62% и 10 детей, 40% соответственно, $p=0,037$). Оценка по шкале Апгар на 3 и 5 минутах у новорожденных с инфекционной патологией была значимо выше, чем у детей, родившихся в гипоксии ($p=0,005$ и $p=0,01$ соответственно). Продолжительность жизни детей с инфекционной патологией была больше по сравнению с детьми, страдавшими гипоксическими состояниями ($Me=1,26$ месяца (0,19; 3,52) и 0,07 (0; 0,65) соответственно, $p=0,000$). На момент смертельного исхода основное заболевание также имело более длительное течение в I группе, чем во второй ($Me=0,39$ мес. (0,19; 2,26) и 0,07 (0; 0,65) соответственно, $p=0,005$). Пневмонию в качестве основного заболевания или смертельного осложнения регистрировали чаще в группе с инфекционной патологией, чем с гипоксическими состояниями (17 детей, 68% против 8, 27,6% соответственно, $p=0,01$). Бактериологические посевы, взятые при аутопсии из различных сред организма и органов умерших детей, были положительными в 23 случаях (92%) в I группе и в 18 (62,1%) во II группе ($p=0,01$).

При оценке иммуногистохимического окрашивания фрагментов белого вещества на С-реактивный белок были выявлены статистически значимые различия в группах сравнения ($p=0,000$). Закономерно более выраженная экспрессия CRP с вовлечением ткани мозга (3 и 4 балла) была зарегистрирована в группе с инфекционной патологией у 17 детей (68%) против 3 детей (10,3%) второй группы. Иммуногистохимическое исследование с использованием маркера С-реактивного белка и полуколичественной оценки его иммуноэкспрессии показало, что компоненты белого вещества мозга (сосуды, нейроглия, нейроны, аксоны) принимают непосредственное участие в системном воспалительном ответе в ходе нейропатологического процесса с наиболее выраженной реакцией при инфекционных заболеваниях у детей.

При статистической обработке морфометрических параметров статистически значимое различие выявлено лишь по показателю площади ядер GFAP-положительных астроцитов в белом веществе, взятом из области переднего рога боковых желудочков мозга (в I группе $Me=29,5$ мкм² (25,9; 37,9), во II – 41,8 мкм² (32,2; 47,6) соответственно, $p=0,002$), что вероятно, связано с чувствительностью ядер к гипоксии, но требует дальнейшего изучения и анализа. При сравнении групп по остальным параметрам, а также по стадиям тяжести реактивного глиоза значимых различий выявлено не было ($p=0,42$). Учитывая

особенности нейроонтогенеза, были выделены две группы сравнения в соответствии со сроком гестации при рождении. В I группу были включены дети, родившиеся на 24–33 неделе беременности (31 ребенок, 55,4%), во II группу были объединены новорожденные дети со сроком гестации при рождении от 34 до 42 недель (23 ребенка, 41%). Двое детей (3,6%) были исключены из сравнения в связи с отсутствием сведений о гестационном сроке родов.

При сравнении по данному критерию выявлены закономерно значимые различия по гестационному сроку, массе и длине тела при рождении ($p=0,000$). В I группе 6 детей родилось от многоплодных беременностей, в то время как во второй группе все беременности были одноплодными. В первой группе значительно чаще выявлялись внутричерепные кровоизлияния различной степени тяжести и локализации (20 новорожденных, 64,5%), тогда как у родившихся после 34 недели гестации – лишь у 4 детей (17,4%). При анализе иммуноморфометрических показателей в сравниваемых группах выявлены статистически значимые различия по стадиям астроглиоза. При этом в I группе большинство случаев приходится на легкую степень глиоза (54,8%), тогда как у новорожденных из II группы чаще выявляется глиоз умеренной и выраженной стадии (в совокупности 69,6%), что обусловлено, в первую очередь, морфо-функциональной зрелостью астроцитарной глии у детей, родившихся после 34 недели гестации, обладающей наибольшими реактивно-приспособительными и защитными свойствами. Установлены статистически значимые различия по показателям среднего процента экспрессии белка GFAP в белом веществе заднего рога ($p=0,009$) и площади GFAP-положительной цитоплазмы астроцитарной глии в белом веществе переднего рога ($p=0,024$). При анализе патологии белого вещества ГМ у детей статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено ($p=0,2$). В то же время у детей, родившихся ранее 33 недели гестации, в 32,3% случаев против 8,7% во II группе обнаруживались морфологические критерии отечно-геморрагической лейкоэнцефалопатии.

По результатам комплексного иммуноморфометрического исследования ткани белого вещества головного мозга отмечены основные критерии морфологической дифференциальной диагностики отечно-геморрагической энцефалопатии (ОГЛ), телэнцефального глиоза (ТГ) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). ОГЛ характеризуется выраженным диффузным отеком и кровоизлияниями в матричной зоне и в перивентрикулярной области мозга, связанными с нарушениями гемодинамики.

При морфологическом исследовании выявляют остро поврежденные клетки глии (преимущественно страдают олигодендроциты) на фоне выраженного венозного застоя со сладж-феноменом, отеком, периваскулярными кровоизлияниями. Вокруг задних рогов боковых желудочков отмечаются участки разрыхления нейропиля с уменьшением числа клеточных элементов. Обширность и выраженность геморрагического компонента может быть разной. При сравнительном анализе по группам патологии белого вещества головного мозга у детей с ОГЛ ($n=12$) медиана гестационного срока при рождении составила 26 недель, при этом 50% детей родилось на 25–27,8 неделях гестации ($p=0,045$), медиана массы тела при рождении – 905 г (25 перцентиль 802,5 г, 75 перцентиль – 1018,5 г) ($p=0,027$). Остальные антропометрические показатели имели схожие значения в группах. В группе ОГЛ в большинстве случаев проявления реактивного глиоза отсутствовали (58,3% случаев) или определялись на уровне до 6% экспрессии GFAP (41,7% случаев). При этом анализируемые анамнестические признаки у детей в этой группе при наличии реактивности астроцитов и её отсутствии не имели статистически значимых различий. В гистологической картине у данной группы детей преобладали отек белого вещества

полушарий головного мозга с нарушениями гемодинамики различной степени выраженности, выявлялась остро поврежденная олигодендроглия с кариопикнозом, иногда кариорексисом. Гипертрофия цитоплазмы астроцитарной глии обнаруживалась только при ИГХ окрашивании в виде небольшого тела с GFAP-положительным сигналом, тонкими отростками или гипертрофией сосудистой ножки. Пролиферация ядер астроцитов во всех случаях отсутствовала. При морфометрии значимые различия отмечены по следующим показателям: площадь экспрессии GFAP-положительной цитоплазмы в белом веществе переднего рога головного мозга, процент экспрессии GFAP-сигнала на 6 фото-снимках БВ переднего рога, заднего рога и их средние значения ($p < 0,05$). При телэнцефальном глиозе гистологическая картина поражения проявляется в виде гипертрофии тела и пролиферации ядер астроцитов, иногда с образованием многоядерных форм, появлением пикнотичных неправильной формы гиперхромных ядер (иногда с кариорексисом). Описывают также реактивные астроциты с бледными везикулярными ядрами и эозинофильной неправильной формы гиалиноподобной цитоплазмой, которые не обнаруживаются в нормальном БВ мозга. Одновременно отмечается гибель олигодендроцитов, запустевание капилляров, появление амфотрофных периваскулярных шариков, набухание и фрагментация аксонов с образованием аксональных сфероидов.

При сравнении антропометрических показателей детей с ТГ ($n=28$) и другими формами поражения белого вещества мозга статистически значимые различия выявлены по следующим показателям: медиана гестационного срока при рождении – 35,5 недель (25 перцентиль – 28 недель; 75 перцентиль – 40 недель) ($p=0,045$), медиана массы тела при рождении – 2150 г (1130 г; 3050 г) ($p=0,027$). При морфометрическом исследовании группы детей с проявлениями ТГ в 42,9% случаев отмечались легкие проявления реактивности астроцитов, у 11 детей (39,3%) была умеренная стадия глиоза и 5 случаев (17,9%) были расценены как тяжелая стадия без некротических очагов. Легкая стадия глиоза в отличие от группы с ОГЛ только в 25% случаев сопровождалась геморрагическим повреждением головного мозга ($p=0,02$). В морфологической картине на первое место выступали гипертрофия тел астроцитов, которая была выше, чем в группе детей с ОГЛ и с перивентрикулярной лейкомаляцией, в отдельных клетках была видна при стандартной окраске гематоксилином-эозином. Выявлены значимые различия по морфометрическим показателям процента экспрессии GFAP-сигнала в белом веществе переднего рога на площади 209100 мкм² ($p=0,009$) и среднего процента экспрессии глиального фибриллярного кислого белка астроцитов в белом веществе переднего и заднего рогов боковых желудочков мозга ($p=0,003$).

На основании подробного иммуноморфометрического анализа материала, включенного в исследование, впервые выделены стадии развития реактивного процесса в астроцитарной глии в зависимости от процента экспрессии маркера GFAP в белом веществе переднего и заднего рога. Выявлены особенности течения реактивного астроцитоза при различных формах поражения белого вещества у детей, позволяющие проводить дифференциальную диагностику. Выявлено, что при легкой стадии реактивного глиоза у детей с телэнцефальным глиозом морфологически в меньшей степени отмечались проявления отека белого вещества, а также признаки повреждения олигодендроцитов. Во второй и третьей стадиях глиоза отмечалась более выраженная гипертрофия тел астроцитов с пролиферацией ядер отдельных из них, нарастание дистрофически-дегенеративных изменений с кариопикнозом, появление периваскулярных амфотрофных шариков, свидетельствующих о хронической повышенной проницаемости стенок сосудов. В некоторых случаях тяжелого астроглиоза выявлялись аксональные сфероиды. В ходе данного ис-

следования установлено, что при ПВЛ выявляются некротические очаги в перивентрикулярных зонах белого вещества мозга коагуляционного характера, претерпевающие три стадии развития (стадия некроза, стадия резорбции, стадия формирования глиозного рубца или кисты), которые имели место в 18% случаев у одного и того же пациента. При сравнительном анализе с другими группами по формам поражения БВ выявлено, что дети с перивентрикулярной лейкомаляцией ($n=16$) рождались на сроке 30,5 недель беременности (медиана) с разбросом от 27 недель до 38,5 недель (25 и 75 перцентили соответственно) ($p=0,045$). Медиана массы тела при рождении составила 1573 г (1000 г; 3050 г) ($p=0,027$).

Благодаря анализу глиоза у 5 детей (31,3%) с перивентрикулярной лейкомаляцией, очаги некрозов сопровождалась легкими реактивными изменениями астроцитов, при этом в 2 случаях на фоне отечно-геморрагического компонента. Умеренная стадия у данных пациентов имела место только в 12,5% (2 случая), что не позволило говорить о закономерностях и отличиях с другими сравниваемыми группами ($p>0,05$). Наибольшее число случаев перивентрикулярной лейкомаляции обнаружено в сочетании с тяжелыми реактивными изменениями со стороны астроцитарной глии (56,3%). При сравнительном анализе тяжелой стадии глиоза в группе телэнцефального глиоза и ПВЛ выявлены достоверно значимые различия по экспрессии белка предшественника β -амилоида (β -APP) ($p=0,02$). При этом во всех пяти случаях ТГ с тяжелыми реактивными изменениями со стороны астроглии ИГХ окрашивание на β -APP была отрицательной, тогда как при ПВЛ в 7 случаях выявлялись положительные очаги экспрессии и только два случая были негативными по данному маркеру. Положительная экспрессия β -амилоида выявляется при более высоких значениях процента экспрессии белка GFAP в области переднего рога (медиана 18,05%) и среднем проценте экспрессии в переднем и заднем рогах, а также при нарастании площади GFAP-положительной цитоплазмы в заднем роге боковых желудочков ($Me=111,06 \text{ мкм}^2$, 97,03 мкм^2 ; 134,45 мкм^2). Подавляющее большинство случаев с положительной экспрессией белка амилоида наблюдалось при тяжелой стадии глиоза (87,5%) и 1 случай выявлен при легкой стадии ($p=0,05$). По остальным анализируемым параметрам группы не отличались.

Данное исследование имеет большое практическое значение, поскольку определено, что с целью качественного анализа летальных случаев недоношенных и доношенных детей, умерших в возрасте до 2 лет от инфекционной и гипоксически-ишемической патологии, целесообразно проводить комплексное исследование ткани белого вещества перивентрикулярной области головного мозга по разработанным алгоритмам.

Для выявления групп риска детей, угрожаемых по развитию поражений белого вещества головного мозга, следует учитывать результаты гистологического исследования последа (в первые 3 месяца жизни), оценивать показатели системного воспалительного ответа в крови и критерии гипоксии при жизни детей с инфекционной патологией и гипоксически-ишемическими состояниями. Работу отличает медико-социальная эффективность, поскольку предлагаемые алгоритмы патоморфологического, иммуногистохимического и морфометрического исследования белого вещества головного мозга у детей позволяют наиболее точно диагностировать различные формы поражений белого вещества и оценивать их значение в течении заболевания при жизни пациента, научно обоснованно проводить клинко-морфологические сопоставления и устанавливать роль повреждения мозга в танатогенезе. Результаты комплексного нейрогистологического исследования способствовали повышению качества анализа 100% летальных случаев детей в возрасте до 2 лет с инфекционной и гипоксически-ишемической патологией.

В результате выполнения многолетней комплексной темы по клинико-лабораторной характеристике интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей и проведения комплексного клинико-лабораторного обследования у 114 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с нейроинфекциями за период с 2010 по 2013 год, установлены клинические особенности БГМ, серозных менингитов и вирусных энцефалитов за анализируемый период. Установлено, что среди БГМ преобладали менингиты гемофильной этиологии (47%), которые в 74% случаев имели место у детей в возрасте до 3 лет.

При сопоставлении БГМ разной этиологии установлена большая продолжительность общемозгового и менингеального синдромов при гемофильных менингитах в сравнении с менингококковыми. При менингококковых менингитах преобладали осложнения системного и органного характера (септический шок, миокардиты) в 30%, тогда как у пациентов с гемофильным менингитом наблюдали осложнения со стороны центральной нервной системы (ОГМ в 47,7%, гипертензионный синдром в 36,8%, субдуральный выпот в 26,3%). Установлена зависимость клинических проявлений от возраста. У детей до 3-х лет преобладали общеинфекционные и общемозговые симптомы над менингеальными, в 56% случаев выявлены осложнения со стороны ЦНС, что вероятно, обусловлено анатомо-физиологическими особенностями головного мозга детей раннего возраста. У детей старше 3 лет имела место выраженная общемозговая и менингеальная симптоматика, частота осложнений составляла 40%. В группе детей с БГМ средняя степень тяжести имела место в 26,2% случаев, тяжелая степень - в 33,3%, крайне тяжелая - в 40,5%. Последняя была обусловлена в 75 % развитием ОГМ, в 15 % - судорожно – коматозным состоянием. Выявлено, что при гемофильном менингите преобладала (71%) крайне тяжелая степень тяжести, тогда как при менингококковом менингите - тяжелая (50%). В возрасте с 1 до 3 лет в 40% случаев заболевание имело крайнюю степень тяжести.

В ходе проведенного анализа серозных менингитов у детей установлено, что в этиологической структуре преобладали менингиты энтеровирусной этиологии (49%), которые имели место у 64 % пациентов в возрасте 8-17 лет. В 95% случаев заболевание имело среднетяжелую степень тяжести. В этиологической структуре вирусных энцефалитов 60% составили герпесвирусные, клещевые и смешанные энцефалиты. Среди заболевших преобладали дети в возрасте 4 - 7 лет. Анализ состава ЦСЖ при БГМ, выявил многократное увеличение цитоза и уровня общего белка в остром периоде заболевания, в среднем: цитоз – $5864,5 \pm 922,8 \times 10^6/\text{л}$, общий белок – $1,52 \pm 0,14 \text{ г/л}$. К периоду реконвалесценции отмечено их снижение, не достигающее уровня «нормы». Выявлены различия в зависимости от этиологии и возраста детей. Так, в остром периоде установлена тенденция к увеличению общего белка и цитоза при гемофильном менингите по сравнению с менингитами менингококковой и неуточненной этиологии. У детей 8-12 лет при менингококковом менингите обнаружен более значительный плеоцитоз и уровень белка, тогда как при гемофильных менингитах эти показатели были выше в группе детей с 1-го года до 3-х лет.

При серозных менингитах в остром периоде средние значения цитоза и общего белка были существенно ниже и составили $347,09 \pm 78,2 \times 10^6/\text{л}$, $0,47 \pm 0,05 \text{ г/л}$ соответственно. Более высокий плеоцитоз выявлен при неуточненной этиологии менингитов (в среднем $501,9 \pm 196,3 \times 10^6/\text{л}$), уровень общего белка - при энтеровирусных менингитах (в среднем $0,47 \pm 0,05 \text{ г/л}$). Отмечена тенденция к увеличению цитоза и общего белка в группе детей 13-17 лет. В период реконвалесценции отмечалось снижение всех показателей при сохранении незначительного плеоцитоза (до $120,7 \times 10^6/\text{л}$) у 7% детей. При вирусных энцефалитах уровень цитоза и общего белка в среднем составил $9,2 \pm 4,8 \times 10^6/\text{л}$ и $0,4 \pm 0,1 \text{ г/л}$ соответственно. Самые высокие показатели отмечены при клещевых энцефалитах (общий

белок достигал 0,5 г/л, плеоцитоз $448 \cdot 10^6$ /л). При анализе цитокинового статуса в остром периоде БГМ в ЦСЖ установлено достоверное увеличение про- и противовоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой. В стадии реконвалесценции концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 также достоверно превышали контрольные показатели, несмотря на снижение по сравнению с острым периодом. Выраженное увеличение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ассоциировалось с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести. Частота встречаемости выраженного увеличения цитокинов (свыше 100 пг/мл) достоверно различалась в зависимости от тяжести БГМ. При тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести БГМ уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 превышали 100 пг/мл в 85%, 61% и 63% случаях соответственно, тогда как при среднетяжелой степени - в 46%, 25% и 1,0 % соответственно. В то же время достоверных различий средних значений, за исключением концентрации ИЛ-10, не выявлено, что, вероятно, обусловлено их широким разбросом.

В ходе анализа концентрации белков острой фазы цереброспинальной жидкости при БГМ выявлено многократное их увеличение в остром периоде заболевания по сравнению с контрольными показателями. К периоду реконвалесценции отмечена тенденция к снижению концентрации всех исследуемых белков, однако, у части пациентов они не достигали контрольных значений. Более высокий уровень альфа1-АТ и альфа 2-МГ выявлен в этот период у детей с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести заболевания. Их концентрации превышали аналогичные показатели при среднетяжелой степени БГМ в среднем на 50% и 35% для альфа1-АТ и альфа2-МГ соответственно, ассоциируя с более тяжелыми клиническими проявлениями. При серозных менингитах установлено достоверное увеличение ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в ЦСЖ по сравнению с контрольной группой с дальнейшим их снижением или нормализацией к периоду реконвалесценции. При анализе цитокинового статуса при СМ в зависимости от возраста выявлено, что в группах детей 3-7 и 8-12 лет имела тенденция к увеличению средних значений концентраций провоспалительных цитокинов, в то время как в старшей возрастной группе (13-17 лет) - противовоспалительных. Зависимости концентрации цитокинов от степени тяжести заболевания обнаружить не удалось, так как более 90% детей переносили заболевание средней степени тяжести. Возрастных особенностей содержания цитокинов в этой группе не обнаружено. У 95% детей с энцефалитами в остром периоде не обнаружено увеличения концентрации цитокинов, лишь у одного пациента с клещевым энцефалитом в острый период отмечалось увеличение ИЛ-6 до 500 пг/мл. При СМ в острый период выявлено увеличение концентрации белков острой фазы в ЦСЖ с дальнейшим снижением или практической нормализацией в стадии ранней реконвалесценции (за исключением концентрации альфа2-МГ), что совпадало с клиническим выздоровлением. Анализ возрастных особенностей содержания БОФ при серозных менингитах выявил тенденцию к увеличению альбумина, альфа1-АТ, альфа2-МГ, гаптоглобина в группе детей 13-17 лет.

При вирусных энцефалитах в ЦСЖ в острый период отмечено увеличение концентрации гаптоглобина в среднем в 3 раза, остальные показатели не отличались от контрольной группы. Установленные в ходе исследования изменения цитокинового и белкового профиля при исследованных нозологических формах указывают на их роль в патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей и возможном использовании в клинической лабораторной диагностике. Установлено, что при БГМ в остром периоде достоверно по сравнению с СМ увеличены концентрации в цереброспинальной жидкости ИЛ-1 β ($17,9 \pm 3,8$ и $5,05 \pm 0,9$ соответственно), ИЛ-4 ($19,33 \pm 3,5$ и $4,25 \pm 0,3$ соответственно), ИЛ-6 ($650,5 \pm 64,0$ и $330,82 \pm 42,2$ соответственно), ИЛ-10 ($230,5 \pm 73,2$ и $30,62 \pm 6,8$ соответственно), а также концентрации всех изученных белков острой фазы. Эти данные могут быть использованы

в качестве дополнительных дифференциально - диагностических показателей. Наиболее точным оказалось определение концентрации гаптоглобина в ЦСЖ (заявка на изобретение, приоритетная справка №2013 158789 от 27.12.2013). При концентрации гаптоглобина в ЦСЖ в остром периоде, не превышающей 0,7 мг/дл, диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше 0,7 мг/дл - бактериальный менингит. Способ апробирован у 85 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. Чувствительность метода составила 81,6% специфичность – 96%, что существенно выше литературных аналогов. Благодаря изучению изменений состава ЦСЖ у детей установлена зависимость между концентрациями БОФ и цитокинов при различных нозологических формах нейроинфекций и тяжестью интратекального воспалительного процесса. Для большинства исследованных белков острой фазы (СРБ вч, альфа1-АТ, альфа2-МГ, ГПТ, ТРФ) и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10) выявлены положительные корреляционные взаимосвязи умеренной силы с наличием и длительностью септического шока, с выраженностью и длительностью менингеального и интоксикационного синдромов, со степенью тяжести заболевания. Установлено также наличие прямой взаимосвязи умеренной силы концентрации цитокинов и белков острой фазы в ЦСЖ, что подтверждает их синергичную роль в регуляции интратекального воспаления.

Данное исследование имеет большое практическое значение, поскольку на основании результатов для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов целесообразно использование определения концентрации гаптоглобина в ЦСЖ в острый период заболевания при проведении первой люмбальной пункции. При концентрации гаптоглобина, не превышающей 0,7 мг/дл, диагностируют вирусный менингит, при концентрации свыше 0,7 мг/дл - бактериальный менингит. Для прогноза степени тяжести бактериальных гнойных менингитов рекомендовано определение ИЛ-10, альфа 1-анти-трипсина в ЦСЖ в острый период и в динамике заболевания. Увеличение концентрации ИЛ-10 в ЦСЖ в острый период выше 100 пг/мл и более предполагает тяжелую и крайне тяжелую степень тяжести заболевания. При сохранении концентрации альфа 1- АТ в период ранней реконвалесценции выше 3,0 мг/дл прогнозируется тяжелая и крайне тяжелая степень бактериальных гнойных менингитов. Своевременная дифференциальная диагностика вирусного и бактериального процесса и прогноз развития неблагоприятного течения менингитов позволяют определиться с тактикой ведения и ее направлениями ее коррекции, что способствует снижению летальности и улучшению исходов заболевания, с чем связана медико-социальная эффективность.

При выполнении темы по клинико-морфологической и ликворо-цитологической характеристике БГМ у детей раннего возраста, в которой объектами исследования являлись дети в возрасте от 1 месяца до 3 лет с БГМ (n=99) и последующим катamnестическим наблюдением в течение 3 лет (n=99), а также дети, переносящие БГМ с летальным исходом (n=10), установлено, что по этиологическому фактору у больных БГМ в возрасте до 3 лет преобладали менингиты менингококковой этиологии – 55 больных (50%) и гемофильные менингиты – 36 больных (33%), реже пневмококковые менингиты -12 (11%) и неуточненные 6 (5%). В возрастной структуре среди 55 больных ММ - 36% (20 детей) было в возрасте до 1 года, с 1 до 2 лет - 38% (21 чел), в возрасте от 2 до 3 лет – 25% (14 детей). Среди 36 детей с ГМ в возрасте до 1 года – 42% (15 чел), от 1 до 2 лет – 28% (10 детей), в возрасте от 2 до 3 лет – 20% (11 детей). Среди 12 детей с пневмококковыми менингитами 83% (10 детей) первого года жизни и 17% (2 детей) в возрасте с 2 до 3 лет. Летальность у детей с ММ составила 9% (5 детей в возрасте до 2 лет). При ПМ летальность составила 42%. Все летальные исходы отмечались в возрастной группе до 1 года. В ходе исследования уста-

новлено, что достоверно наибольший плеоцитоз ($10605,3 \pm 2078,0 \cdot 10^6/\text{л}$) и протеиноррагия ($2,5 \pm 0,5 \text{ г/л}$) отмечались при неосложненном течении ГМ у детей первого года жизни по сравнению с осложненными формами заболевания ($3621 \pm 1548,9 \cdot 10^6/\text{л}$ и $1,4 \pm 0,4 \text{ г/л}$ соответственно). У детей с 1 до 2 лет отмечался также достоверно более высокий плеоцитоз при неосложненном течении заболевания: $7338,7 \pm 2682,7 \cdot 10^6/\text{л}$ по сравнению с осложненными формами заболевания ($3732,4 \pm 2078,0 \cdot 10^6/\text{л}$) при высоком уровне протеиноррагии ($1,5$ и $1,1 \pm 0,5 \text{ г/л}$ соответственно). При ММ плеоцитоз ($2233,0 \pm 339,8 \cdot 10^6/\text{л}$) и протеиноррагия ($1,4 \pm 0,3 \text{ г/л}$) у детей всех возрастных групп при осложненном течении оказался выше, чем при неосложненном, и значительно ниже, чем при ГМ. Пневмококковый менингит, несмотря на тяжесть течения, преобладание осложненных форм у 100% детей первого года жизни и в половине случаев у детей с 2 до 3 лет, летальные исходы в 42%, характеризовался умеренным плеоцитозом ($2319,7 \pm 1060,2 \cdot 10^6/\text{л}$ у детей до года и $1029,7 \pm 847,7 \cdot 10^6/\text{л}$ у детей с 2 до 3 лет) и высокими цифрами протеиноррагии: $2,4 \pm 1,0 \text{ г/л}$ у детей до года и $1,6 \pm 0,2 \text{ г/л}$ у детей с 2 до 3 лет.

К периоду реконвалесценции у всех больных отмечалось снижение плеоцитоза, уровня белка в ЦСЖ, что коррелировало с улучшением в клинической картине заболевания, однако, показатели не достигли уровня установленной нормы, что свидетельствует о сохраняющемся интратекальном воспалении в периоде ранней реконвалесценции. В ходе исследования установлено, что глубина поражения сосудов микроциркуляторного русла при БГМ, играющая ключевую роль в патогенезе нейроинфекционных заболеваний, может быть объективно оценена по содержанию поврежденных (десквамированных) эндотелиальных (CD31+) клеток в цереброспинальной жидкости. Свидетельством деструкции мозговой ткани при гнойном поражении мягких мозговых оболочек и развитии контактного энцефалита, вентрикулита, является появление в цереброспинальной жидкости S100-позитивных клеточных элементов. Выявление в патологически измененной цереброспинальной жидкости этих клеточных популяций (CD31+ и S100-позитивных) является объективным критерием тяжести патологического процесса, дающим возможность ранней обоснованной коррекции патогенетической терапии. В этой связи в ходе данного исследования отработан метод прогнозирования течения БГМ у детей раннего возраста при помощи иммуноцитохимического исследования (ИЦХ) ЦСЖ, который заключается в определении иммунофенотипа клеточных элементов ЦСЖ с использованием мышиных моноклональных антител.

Для определения глубины повреждения мозговой ткани и сосудов микроциркуляторного русла проводится выявление в ЦСЖ клеток, экспрессирующих нейроспецифический белок S100 и CD31-позитивных десквамированных эндотелиальных клеток. Сутью метода является количественное определение методом ИЦХ уровня содержания S100-позитивных и CD31-позитивных клеток у детей, больных БГМ в ЦСЖ, полученной при люмбальной пункции в первые-вторые сутки пребывания в стационаре и повторно, на 7-8 сутки пребывания при положительной динамике клинических проявлений и дополнительно на 3-4 сутки пребывания в стационаре при отсутствии или недостаточно выраженной положительной динамике клинических проявлений заболевания. При наличии S100-позитивных клеток вне зависимости от их количества и наличия > 0,5% CD31-позитивных клеток в ЦСЖ в начале заболевания прогнозируют неблагоприятное течение заболевания. При отсутствии S100-позитивных клеток и при содержании < 0,5% CD31-позитивных клеток в ЦСЖ в начале заболевания, а также при снижении уровня содержания CD31-позитивных клеток в ЦСЖ в более позднем периоде заболевания прогнозируют благоприятное течение БГМ. При БГМ в результате бактериальной инвазии

через слизистые назофарингеального тракта и последующей бактериемии, токсинемии повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Патологический процесс развивается как в крови, так и в ЦСЖ, куда патогенные факторы попадают через гематоэнцефалический барьер. Попадая в интратекальное пространство, микробы и факторы их патогенности оказывают активирующее влияние на эндотелий мозговых сосудов, периваскулярные макрофаги мозга, клетки астроглии, микроглии и эпендимы, которые начинают продуцировать про- и противовоспалительные цитокины, стимулируют мобилизацию из костного мозга нейтрофилов и их хемотаксис в очаг воспаления.

Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, активируют эндотелиальные клетки, секретирующие полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, избыточная продукция которых приводит к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, стимулируют синтез белков острой фазы воспаления. ИЛ-6 индуцирует реакцию острой фазы воспаления, проникновение в забарьерную область белков острой фазы воспаления, которые в основном синтезируются в печени и являются универсальными маркерами тканевого поражения. ИЛ-8 – повышает хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов, активирует синтез ими молекул адгезии. Эти же цитокины регулируют неспецифическую защиту и специфический иммунитет. Продукция ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , преимущественно стимулирующих Th1 путь клеточного ответа на фоне отчетливой депрессии ИЛ-4 и Th2 клеточного ответа (угнетение продукции антител) приводит к недостатку опсонизации бактерий и фагоцитоза.

Степень активации этих цитокинов в острый период заболевания определяет ход патологического процесса. Параллельно с интратекальным синтезом провоспалительных цитокинов, идёт выработка противовоспалительного цитокина - ИЛ-10, который оказывает супрессорное влияние на все провоспалительные цитокины, повышает жизнеспособность нейронов и клеток глии, тем самым осуществляя нейропротективное действие. Одновременно происходит синтез регуляторного цитокина ИЛ-4, подавляющего активность макрофагов, процесс биосинтеза цитокинов ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и оказывающего противовоспалительный эффект. Активация нейтрофилов способствует их разрушению в очаге воспаления и выведению в окружающую среду (ЦСЖ) биологически активных веществ, в частности протеаз в нефизиологических концентрациях и сопровождается значительным повышением протеазной (лейкоцитарной и микробной) активности. Следствием выраженного интратекального воспалительного процесса становится гиперсекреция ЦСЖ, повреждение эндотелия сосудов, повышение проницаемости сосудов, отек мозга, нарушение обмена веществ, в том числе, за счет прогрессирующего нарушения мозгового кровообращения, нарастания гипоксии тканей.

Церебральный васкулит и ОГМ приводят к снижению церебрального кровотока и мозговой дисфункции, нарастанию лактата. Формирующийся гнойный экссудат, содержащий нейтрофилы, микробы, протеазы, потенцирует неблагоприятное воздействие на ткани мозга, что сопровождается активацией апоптоза, вторичной гибелью нейронов, глиальных клеток, и появлением в ЦСЖ протеина S100 и CD31 как маркеров неблагоприятных условий для структуры мозга и степени выраженности воспалительной реакции в ЦНС, сопровождающейся отеком, повреждением сосудов микроциркуляторного русла и паренхимы мозга. *Работа имеет медико-социальное значение*, поскольку совершенствование диагностики и технологии прогнозирования неблагоприятного течения бактериальных гнойных менингитов у детей раннего возраста уже при проведении первичной люмбальной пункции позволит проводить раннюю коррекцию патогенетической терапии, направленную на профилактику и минимизацию последствий текущего патологи-

ческого процесса, тем самым будет способствовать снижению частоты неблагоприятных исходов и остаточных явлений, с чем связан экономический эффект.

Также в 2014 году продолжалось выполнение 22-х переходных тем, направленных на изучение заболеваний, вызванных *Clostridium difficile*, острых кишечных инфекций, рассеянного склероза, иммунорегуляторных свойств ЦСЖ при менингитах, морфо-иммунологических и клинических аспектов патогенеза различных вариантов течения и исходов хронической HBV и HCV инфекции, прогноза HCV инфекции с перинатальным путем передачи, по изучению антибиотикорезистентности и популяционной структуры метициллинрезистентных стафилококков, по клинико-лабораторной характеристике внебольничной пневмонии у детей, по клинико-лабораторной характеристике врожденных инфекций у детей первого года жизни, по диагностике и терапии неврологических осложнений БГМ у детей, по изучению функциональной активности головного мозга при серозных менингитах, по изучению отдаленных исходов нейроинфекций у подростков и лиц молодого возраста, по исследованию функциональных свойств аксонов периферических мотонейронов в условиях локальной невральной ишемии у детей в норме и при инфекционном процессе, по уточнению значения фосфотидилхолина в патогенезе пневмококковой инфекции, по совершенствованию тактики вакцинопрофилактики детей с неврологическими и генетическими нарушениями, по отработке тактики вакцинации детей с иммунодефицитами против ветряной оспы, по клинико-иммунологическому обоснованию возрастных ревакцинаций против коклюша.

В 2014 году материалы по различным темам НИР были представлены в виде 19 проектов на гранты и конкурсы: на предоставление субсидий молодым ученым институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга – 1; на конкурс бизнес-идей, научно-технических разработок и научно-исследовательских проектов под девизом «Молодые, дерзкие, перспективные» в номинации «научно-исследовательский проект» – 3; в сфере научной и научно-технической деятельности в направлении «Медицина» Санкт-Петербурга – 7, на гранты РФФИ – 2; на предоставление субсидий по поддержке конгрессной деятельности – 2; на подготовку и выпуск научных, научно-популярных, научно-образовательных периодических изданий – 1; на получение Гранта Российского научного фонда на конкурс 2014 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» – 1; на конкурс молодых ученых VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – 1; на Грант Президента РФ – 1. Сотрудниками учреждения выиграно 8 грантов и конкурсов: грант РФФИ 14-04-00563 «Молекулярная и микробиологическая характеристика грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы»; грант на обучение в ESCMID Summer School; третье место за проект «Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей» (в конкурсе молодых ученых VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, 24-26 марта 2014 г., Москва); 3 гранта Правительства Санкт-Петербурга в сфере научной и научно-технической деятельности; 2 гранта на поддержку конгрессной деятельности.

В соответствии с планом внедрения научных достижений НИИДИ за 2014 год осуществлялось внедрение 72 предложений, по которым получено 250 актов внедрения – из них по вопросам диагностики и прогнозирования – 155, по вопросам изучения клинико-патогенетических механизмов, разработки терапевтической тактики – 68, по вопросам вакцинопрофилактики – 27. В результате внедрения в ЛПУ 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 12-22%, улучшение исходов заболевания за счет уменьшения формирования затяжных и рецидивирующих форм на 18-20%. Внедрение проводилось на федеральном, региональном и местном уровнях: Санкт-Петербург, ФГБУ НИИДИ ФМБА России – диагностический, лечебный процессы, г.Киров – КОГБ УЗ «Инфекционная клиническая больница», г.Вологда – Детская городская больница, г. Ижевск –Республиканская Клиническая инфекционная больница, г.Волгоград – ГБУЗ «Областная детская клиническая инфекционная больница», г. Астана – «Городская детская инфекционная больница», г. Петропавловск-Камчатский – МБУЗ «Детская инфекционная больница», г.Нижний Новгород – Инфекционная больница №23, г. Магадан – МОГ БУЗ «Детская больница», г. Геленджик - ООО МЦ Авиценна», г.Якутск - Детская клиническая больница №2, г.Луга - ГКУЗ ЛО Лужский специализированный дом ребенка, г.Владивосток – Клиническая больница №2.

Огромная работа была проведена по изобретательской деятельности в НИИДИ (ведущий патентовед Доброскок Н.А.). В 2014 году получено 5 патентов: «Способ прогнозирования течения неонатальных гепатитов у детей первого года жизни» (Л.А.Алексеева, Л.Г.Горячева, Н.А.Ефремова, Т.В.Бессонова, Н.В.Рогозина), «Способ определения антител к оппортунистическим инфекциям в ликворе детей» (Е.А.Мурина, З.А.Осипова), «Способ диагностики телэнцефального глиоза у детей с вражденными инфекциями» (В.В.Власюк, С.В.Барашкова), «Способ предупреждения иксодового клещевого боррелиоза у детей» (Н.В.Скрипченко, А.А.Балинова), «Способ прогнозирования течения бактериальных гнойных менингитов у детей» (В.Е.Карев, Н.В.Скрипченко, И.А.Иващенко, А.А.Вильниц, А.Н. Восконьянц). Получено 4 приоритетных справок на изобретения и положительное решение формальной экспертизы по Евразийской заявке на изобретение «Способ лечения неврологических осложнений при ветряной оспе у детей» (Ю.В.Лобзин, Е.Ю.Скрипченко, А.Б.Пальчик, Г.П.Иванова, М.В.Иванова). Направлены материалы на международную заявку «Способ оценки резервных возможностей у детей с полинейропатией» (А.В.Климкин, В.В.Войтенков, Н.В.Скрипченко). Оформлены документы на поддержание патента в силе следующих изобретений: патент № 2486520 «Способ экспресс-диагностики антигенов энтеровирусов в цереброспинальной жидкости» (Е.А.Мурина), патент № 2481786 «Способ прогнозирования риска неврологических осложнений при ветряной оспе у детей» (Ю.В. Лобзин, А.Б.Пальчик, М.В.Иванова), патент № 4888822 «Способ определения антител к оппортунистическим инфекциям в ликворе детей» (Е.А.Мурина, З.А.Осипова).

По результатам научных исследований в 2014 году подготовлено 15 медицинских технологий: «Влияние генетических факторов у детей и их родителей на вертикальное инфицирование и развитие врожденного хронического гепатита С», «Клинико-лабораторные особенности бактериальных гнойных менингитов, ассоциированных с вирусной инфекцией у детей», «Критерии клинико-лабораторной диагностики врожденных инфекций у детей раннего возраста», «Лечебно-диагностический алгоритм при ветряной оспе у детей», «Прогнозирование развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у детей», «Способ терапии лейкоэнцефалитов у детей», «Сравнительная морфологическая характеристика цирроза печени вирусной и вирусно-алкогольной этиологии (по данным аутопсий)», «Исследование асцитической жидкости – эффективный метод диагностики флегмоны толстой кишки при циррозах печени вирусной этиологии». «Ликворо-цитологические аспекты прогноза течения бактериальных гнойных менингитов у детей раннего возраста», «Методика анализа изменения показателей проводимости и возбудимости на тестовую невральную ишемию у детей», «Врожденные инфекции у детей: алгоритмы диа-

гностики и прогноза развития», «Использование каскадной плазмофильтрации в лечении детей с хроническими и аутоиммунными гепатитами», «Распространенность патологии почек у больных хроническим гепатитом С и клиническое значение криоглобулинемии в ее развитии», «Совершенствование подходов к диагностике и терапии острых кишечных инфекций у детей», «Хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии гепатита С». Также подготовлено 10 медицинских, учебных и учебно-методических пособий, таких как «Критические состояния у детей при инфекционных заболеваниях: алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики и терапии», «Оценка интратекального гомеостаза в диагностике нейроинфекций у детей», «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей (этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение)», «Диагностика и дифференцированная терапия бактериальных гнойных менингитов, ассоциированных с вирусной инфекцией у детей», «Значение ликвordiагностики в клинической практике», «Сравнительный анализ эффективности современных методов (реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразно-цепная реакция (ПЦР) и масс-спектрометрии) диагностики *C.difficile* - ассоциированной инфекции», «Патогенетическая терапия инфекционных диарей у детей», «Дифференциальная диагностика инфекционных экзантем у детей», «Медико-социальная экспертиза в педиатрии», «Оптимизация выхаживания недоношенных детей с очень низкой массой тела с использованием пробиотического штамма энтерококка», и 4 проекта клинических рекомендаций МЗ РФ, такие как «Энтеровирусная (неполио-) инфекция у детей», «Серьезные менингиты», «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным дифиллоботриозом», «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным лептоспирозом».

Также подготовлены: раздел в монография по вакцинации против пневмококковой инфекции «Фармакоэкономические аспекты вакцинации против пневмококковой инфекции» (А.В. Рудакова, Ю.В. Лобзин), сборник научно-практических работ под редакцией А.С.Симаходского, прот. А.Е.Ткаченко, Л.В.Эрмана «Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений», раздел «Поражение ЦНС при врожденных инфекциях» в проект Национального руководства. Подготовлено 2 информационно-аналитических обзора, таких как «Влияние трофического статуса на течение и исходы инфекционных диарей», «Поражение печени при вирусных, аутоиммунных, неонатальных, метаболических гепатитах», 4 аналитических обзора («Условия и факторы риска развития *C.difficile* - ассоциированной инфекции у детей и взрослых», «Современные возможности вирусологической диагностики герпесвирусных инфекций у детей», «Характеристика фосфолипидов – структурного компонента ткани мозга, цереброспинальной жидкости и мембран клеток эпителия», «Невральная проводимость и возбудимость в условиях локальной ишемии нерва»), аналитическая записка («Особенности течения *C.difficile* - ассоциированной инфекции у детей»). Подготовлено 22 информационных писем по основным результатам научных исследований, которые разосланы в регионы для информации медицинской общественности. Также подготовлена «Индивидуальная карта оценки трофологического статуса ребенка в острый период ОКИ».

В 2014 году подготовлено к печати 150 научных публикаций, из них 82 статьи в рецензируемые журналы, 68 публикаций в материалы научных форумов. Опубликовано всего 79 статей (57 – в журналах ВАК, 22 – не входящих в перечень ВАК), статей в рецензируемых журналах – 70, из них: – в российских журналах, рецензируемых РИНЦ – 64, индексируемых в базе данных SCOPUS – 9, в зарубежных научных журналах – 7 (индексируемых

в базе данных SCOPUS – 3, индексируемых в базе данных WEB of Science – 4). Подготовлено совместно с зарубежными организациями (сотрудниками) 3 статьи.

В НИИ детских инфекций организовано и проведено 26 конгрессов, научно-практических конференций и семинаров, в том числе и международных, среди них научно-практический семинар «Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты у детей – 2014» (Санкт-Петербург, 18 февраля 2014 г.), XXXVI Итоговая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2014» (Санкт-Петербург, 11 марта 2014 г.), VI научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии» с симпозиумом «Нейрометаболические заболевания» (Санкт-Петербург, 16 апреля 2014 г.), I Российский конгресс «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 21-22 апреля 2014 г.), Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микробиологии и клинической микологии (XVII Кашкинские чтения) (Санкт-Петербург, 9-11 июня 2014 г.), Российская школа по детской неврологии и смежным специальностям в рамках Балтийского конгресса по детской неврологии (Санкт-Петербург, 10-11 июня 2014 г.), III Санкт-Петербургский Международный Экологический Форум «Окружающая среда и здоровье человека: фундаментальные, клинические и экологические аспекты современной микробиологии» (Санкт-Петербург, 21-24 сентября 2014 г.), XII Ежегодная городская научно-практическая конференция педиатров с международным участием «Современные проблемы педиатрии» (Санкт-Петербург, 8-9 октября 2014 г.), четыре образовательных семинаров с использованием симуляционно-тренинговых обучающих технологий «Неотложная помощь у детей при инфекционных заболеваниях» для специалистов из Анголы, Ботсваны, Эфиопии, Никарагуа, Вьетнама, Монголии, Таджикистана, Узбекистана, Кыргызстана, Армении, Мьянмы (Санкт-Петербург, 13-26 октября и 3-16 ноября 2014 г.), Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 17-18 октября 2014 г.), ежегодная II Всероссийская с международным участием научно-практическая конференция по актуальным вопросам неврологии, кардиологии, кардионеврологии и реабилитологии «Пушкинская осень», посвященная 140-летию со дня рождения Н.А.Семашко – первого наркома здравоохранения РСФСР (Санкт-Петербург, 17-18 октября 2014 г.), научно-практическая конференция «Нейроинфекции у детей» (к 30-летию творческой деятельности заслуженного деятеля науки Российской Федерации, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко) (Санкт-Петербург, 24 ноября 2014 г.), научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 25-26 ноября 2014 г.).

Сотрудники института принимали участие в работе 139 съездов, конгрессов, форумов, НПК, семинаров, в том числе с международным участием – 69, среди которых: XVII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14-16 февраля 2014 г.; XI Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», Санкт-Петербург, 27 февраля – 1 марта 2014 г.; Международная научно-методическая конференция «Острые кишечные инфекции: диагностика, лечение и профилактика», Шымкент, Казахстан, 10-11 апреля 2014 г.; «Immunology 2014», The American Association of Immunologists AAI Annual Meeting (May 2-6, 2014) Pittsburgh, Pennsylvania; 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona, Spain, 10-13 May 2014; 16-й Международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2014», Санкт-Петербург, 19-21 мая 2014 г.; Третий Конгресс Евро-Азиатского Общества по Инфек-

ционными Болезням, Екатеринбург, 21-23 мая 2014 г.; XVI Международный конгресс по антимикробной терапии МАКМАХ/ESCMID, Москва, 21-23 мая 2014 г.; The 2nd Annual Phacilitate Partnering for Vaccine Emerging Markets, 28-29 мая, Амстердам; 6-й Съезд инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г.; Second WHO integrated meeting on development and clinical trials of influenza vaccines that induce broadly protective and long-lasting immune responses Май 2014, Женева; 32-я ежегодная встреча Европейского педиатрического общества инфекционных болезней - ESPID 2014; Ukrainian society for neuroscience. Украина, г. Киев, 4-8 июня 2014; Международная конференция «Инновационные направления в программе иммунизации Республики Казахстан: профилактика пневмококковой и папилломовирусной инфекций», г. Алматы, Республика Казахстан, 19 июня 2014; V Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии», Светлогорск, 2-4 июля 2014; 26-th European Congress of Pathology, 30 aug.-3 sept. 2014, London, UK. Poster Session-22 (Infection Diseases Pathology); XI Тихоокеанский медицинский конгресс с международным участием, г. Владивосток, 18-19 сентября 2014; Medical Educational Program «International School of Modern Vaccinology» Autumn Course, Баку, 1-2 октября 2014; VI Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Минск, 9-10 октября 2014 г.

Также сотрудники НИИДИ принимали участие в работе 23-х Всероссийских и межрегиональных мероприятий, таких как 2-й Межрегиональный научно-практический симпозиум «ВИЧ – медицина и фармакоэкономика» (Санкт-Петербург, 14 февраля 2014), II Конгресс гематологов России (Москва, 17-19 апреля 2014), I Российский конгресс «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург, 21-22 апреля 2014), Заседание комитета Совета Федерации по социальной политике (Тюмень, 10 июня 2014), Санкт-Петербургский Септический Форум. Межрегиональная научно-практическая конференция (Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2014), XIII Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (21-23 октября 2014), IX Российский Форум «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург-2014» (Санкт-Петербург, 7-8 ноября 2014), XIII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 11-13 декабря 2014).

Помимо этого сотрудники НИИДИ принимали участие в работе 47-и региональных и городских мероприятий, таких как областная научно-практическая конференция «Врожденные инфекции у детей раннего возраста» (г. Мурманск, 16 января 2014), Научно-практический семинар «Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты у детей – 2014» (Санкт-Петербург, 18 февраля 2014 г.), 5-я Научно-практическая конференция «Грипп и другие респираторные инфекции: алгоритмы профилактики, диагностики и лечения» (Санкт-Петербург, 5 февраля 2014), Областная научно-практическая конференция «Профилактика клещевого вирусного энцефалита и организация работы в сезон 2014 года на территории Ленинградской области» (Санкт-Петербург, 19 февраля 2014), Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии» (г. Хабаровск, 21 мая 2014), Областная научно-практическая конференция «Опыт массовой вакцинации против пневмококковой инфекции в г. Мурманске» (Мурманск, 7 октября 2014), Междисциплинарная научно-практическая конференция специалистов Приволжского Федерального Округа «Герпетическая инфекция – актуальные вопросы» (Н.Новгород, 29-30 ноября 2014) и др.

В 2014 году научные сотрудники института сделали 479 докладов, в том числе 302 - на мероприятиях с международным участием, 50 - на Всероссийских и межрегиональных

мероприятиях, 127 на региональных и городских мероприятиях.

В 2014 году в НИИДИ издано: Материалы Третьего конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Журнал Инфектологии, Приложение, 2014, Т.6, № 2); Материалы образовательных семинаров по инфекционным болезням у детей. – СПб, 2014, 264 с. 150 экз.; Material of Training seminars on infectious diseases in children, SPb, 2014, 278 с. 150 экз., Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Журнал Инфектологии, Приложение, Т.6, № 3, 2014), Материалы Научно-практической конференции «Актуальные вопросы острых вялых параличей – 2014», НИИДИ, 2014, 56 с. Также изданы Труды НИИДИ (Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: Научные труды, том 4 / Под ред. з.д.н. РФ д.м.н. профессора, академика РАМН Ю.В. Лобзина, з.д.н. РФ д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. – Санкт-Петербург.: Тактик-Студио, 2014. - 512 с. тираж 200 экз.); 2 сборника научных работ (Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция: избранные вопросы клинического применения. Сборник научных работ. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Карташов А.В. – СПб.: ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА, 2014. -90 с. 200 экз.; Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений. Сборник научно-практических работ под редакцией А.С. Симаходского, прот. Александра Ткаченко, Л.В. Эрмана, СПб.: 2014. – 196 с., 1000 экз.); 4 монографии, руководства, справочника (Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В.Зверева, Р.М.Хаитова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.-640с. Глава 6 Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции, – С.М.Харит и др. Глава 7 Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции, – С.М.Харит и др.; Справочник педиатра. 3-е изд. / Под ред. Н. П. Шабалова. (Разделы: Болезни органов пищеварения.– 439-492. Лекарственные препараты, наиболее употребляемые в практике. 666-717), Серия «Спутник врача», 736 с.; Организационные формы и концепция развития первичной профилактики: монография. Авдеева М.В., Лобзин Ю.В., Лучкевич В.С. – СПб., 2014. – 148 с. 500 экз.; Коклюш у детей: монография. И.В. Бабаченко. – Изд-во ООО «Комментарий». – М:2014. – 176 с. 2000 экз.). также издано 6 медицинских и учебных пособий (Септический шок при инфекционных заболеваниях у детей: диагностика и ведение: Медицинское пособие. – Санкт-Петербург.: Тактик-Студио, 2014. – 28 с. тираж 300 экз. Составлено к.м.н. А.А.Вильниц, д.м.н. профессором Н.В.Скрипченко, к.м.н. М.В.Ивановой, к.м.н. Н.Ф.Пульман, к.м.н. М.Я.Иоффе, А.В.Курочкиной; Гордеев В.И. Практикум по инфузионной терапии при неотложных состояниях у детей / В.И.Гордеев СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 192 с. 2000 экз.; Диагностика и лечение хронического гепатита у детей и подростков / Пособие для врачей / под ред. А.А.Баранова. М.: ПедиатрЪ, 2014 – 52 с. – (Болезни детского возраста от А до Я/Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей; вып. 7) (В авторском коллективе: Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г.) 1200 экз.; Оптимизация выхаживания недоношенных детей с очень низкой массой тела с использованием пробиотического штамма энтерококка. Учебно-методическое пособие для врачей-педиатров и неонатологов, клинических ординаторов, интернов: ЗАО «Копи-Сервис», 2014. 36 с., 100 экз.; Дифференциальная диагностика инфекционных экзантем у детей. Учебное пособие. / Под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. ЦМТ СПбГПМУ. СПб., 2014, 80 с., 100 экз.; Синдром инфекционного мононуклеоза у детей. Учебное пособие. / Под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. ЦМТ СПбГПМУ. СПб., 2014, 34 с., 100 экз.); 2 медицинские технологии (Аутоиммунный гепатит у детей и взрослых: Медицинская технология. – Санкт-Петербург.: Тактик-Сту-

дио, 2014. - 20 с. тираж 300 экз. Разработана д.м.н. Л.Г.Горячевой, к.м.н. К.Л.Рахильсон, к.м.н. Н.В.Рогозиной, к.м.н. В.Е.Каревым.; Организация медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями: Медицинская технология. – Санкт-Петербург.: Тактик-Студио, 2014. - 24 с. тираж 300 экз. Разработана д.м.н. А.Н.Усковым, д.м.н. А.В.Рудоковой, к.м.н. М.К.Шишкиным); и Клинические рекомендации по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей. Иванова ГП, Скрипченко НВ / Клинические рекомендации. Детская неврология. Выпуск 1. Под ред. В.И. Гузевой; Москва, ООО«МК», 2014 - с.229-264.

В 2014 году представлены к защите 4 кандидатские диссертации, такие как «Распространенность пневмококковой инфекции и эффективность ее вакцинопрофилактики у детей первых 5 лет жизни» 14.01.09 – инфекционные болезни (Перова А.Л.), «Тактика вакцинации детей с туберкулезной инфекцией» 14.01.09 – инфекционные болезни (Дрозденко Т.С.), «Клинико-лабораторная характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей» 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика (Мазаева Е.М), «Возрастные особенности синдромов системного воспалительного ответа и интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях у детей» 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика (Ибрагимова О.М.).

В 2014 году защищены 2 кандидатские диссертации: Мазаева Е.М. «Клинико-лабораторная характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей», Ибрагимова О.М. «Характеристика синдромов интоксикации и системного воспалительного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях у детей»

Вся научно-техническая продукция и диссертационные исследования в 2014 году прошли редакторскую правку и проверены с применением системы «Антиплагиат» на уникальность текста. Уникальность текста составила от 80 до 96%. Нарушений требований законодательства РФ в сфере авторских и смежных прав не выявлено, «плагиат» отсутствовал.

В 2014 году сотрудниками НИИДИ подготовлено 112 рецензий, из них 8 отзывов официального оппонента, 15 отзывов на аннотацию или автореферат диссертационной работы, 6 – на диссертацию, 25 – на статьи, 5 – на медицинские рекомендации, 5 – на учебные пособия, 45 – на истории болезни и др.

В НИИДИ в 2014 году проводилось 16 клинических испытания, в том числе международных.

В 2014 году состоялась проверка учреждения Территориальным управлением Федеральной службы финансово-бюджетного надзора в городе Санкт-Петербурге. Целью проведения проверки было: «Проверка целевого использования средств федерального бюджета на реализацию мероприятий государственной программы российской Федерации «Развитие здравоохранения» (подпрограмма 10 «Медико-санитарное обеспечение отдельных категорий граждан)». Проверка проводилась в соответствии с Планом контрольной работы на 2014 год и Информационным письмом № 72-11-04/1905 от 11.06.2014г. На основании Акта от 08.08.2014 г. о проверке целевого использования средств федерального бюджета на выполнение Государственного задания по разделу 3 «Выполнение фундаментальных научных работ» и разделу 4 «Проведение прикладных научных исследований», проведенной Территориальным управлением Федеральной службы финансово-бюджетного надзора в городе Санкт-Петербурге, нарушений не выявлено.

В 2014 году ФГБУ НИИДИ ФМБА России оформлена заявка и подготовлен пакет документов для получения свидетельства об аккредитации на право проведения клинических испытаний медицинских изделий. ФГБУ НИИДИ ФМБА России включено в Перечень

медицинских организаций, проводящих клинические испытания медицинских изделий (Приказ Роспотребнадзора от 07.05.2014 № 3329). Также подготовлен пакет документов и оформлена заявка на открытый публичный конкурс по распределению организациям, осуществляющих образовательную деятельность, контрольных цифр приема граждан по специальностям и направлениям подготовки для обучения по имеющим государственную аккредитацию образовательным программам высшего образования.

Огромную образовательную работу проводили в 2014 году сотрудники НИИДИ. Обучено 12 клинических ординаторов, 14 аспирантов, принято на обучение в 2014 году – 4 аспиранта. Обучено на рабочих местах 15 человек. В 2014 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 3-х прерывистых циклах для врачей и медицинских сестер детских поликлиник Санкт-Петербурга. Всего обучено 270 врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов, эпидемиологов, терапевтов и медицинских сестер из 15 регионов Российской Федерации (Санкт-Петербурга, Ленинградской области, Ижевска, Петропавловска-Камчатского, Волгограда, Волгоградской области, Удмуртии, Сыктывкара, Махачкалы, Костромы, Сургута, Кировской области, Вологды, Ростова и Перми).

В ФГБУ НИИДИ ФМБА России была продолжена реализация предложения Российской Федерацией Инициативы «Группы восьми» (G8) в Мускоке (Канада), 25-26 июня 2010 г. по охране здоровья матерей, новорожденных и детей до 5 лет по достижению Целей развития тысячелетия (ЦРТ) 4 и 5, провозглашенных на Саммите тысячелетия ООН в сентябре 2000 года. В соответствии с распоряжением Председателя Правительства Российской Федерации Д.А. Медведева от 25 июня 2013 г. № 1069-р в Санкт-Петербурге на базе Федерального бюджетного государственного учреждения «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НИИДИ ФМБА России) с 13 октября по 16 ноября 2014 года прошли научно-практические обучающие семинары с использованием симуляционно-тренинговых обучающих технологий. В семинарах приняли участие приглашенные за счет российской стороны медицинские работники из стран с развивающейся экономикой, в которых отмечается высокий уровень детской смертности, в том числе от инфекционных и паразитарных заболеваний.

Прошли обучение 119 специалистов из 11 стран – СНГ (Армения, Кыргызстан, Узбекистан, Таджикистан), Азии (Монголия, Вьетнам, Мьянма), Центральной Америки (Никарагуа), Африки (Ботсвана, Ангола, Эфиопия). Длительность одного обучающего семинара составила 14 дней, включая проведение теоретического (24 лекции) и практического (72 академических часа) курсов для освоения и отработки практических навыков оказания медицинской помощи, в том числе неотложной и реанимационной детям при инфекционных и паразитарных заболеваниях. В проведении лекций и тренингов наряду с ведущими российскими специалистами по профилю «Инфекционные болезни» и «Педиатрия» приняли участие специалисты из стран «Группы восьми» (Англия).

В 2014 году трое научных сотрудников НИИДИ прошли зарубежные стажировки: И.В. Партин – в Летней школе при Европейском сообществе клинических микробиологов и инфекционистов (ESCMID), 5-12 июля 2014 г, Сиггуна, Швеция; А.А. Луцкий – в 4-ой Европейской Школе Молодых Гепатологов, 10-12 июля 2014 г., остров Бендор, Франция; А.А. Жирков – рабочая командировка в Каролинском институте (Швеция) – на базе департамента лабораторной медицины освоение методики работы на проточном цитометре FACSArea. 15.01.2014 -15.04.2014.

В 2014 году сотрудники НИИДИ принимали активное участие в работе со СМИ. Ими сделано 9 выступлений и интервью по различным аспектам инфекционной патологии. Проведена большая организационно-методическая помощь практическому здравоохранению в участии в 24 консилиумах, 16 консультациях, чтениях 35 лекций для практического здравоохранения. Во время двух командировок сотрудников НИИДИ в пунктах временного размещения беженцев Ростовской области осмотрено 2599 взрослых граждан и 1943 ребенка на наличие инфекционных заболеваний, медицинская помощь была оказана 235 детей.

В 2014 году сотрудники НИИДИ проводили огромную общественную деятельность, участвуя в работе Комитета по здравоохранению Правительства СПб, в работе Роспотребнадзора СПб, в работе Профильной комиссии по окончательной верификации острых вялых параличей, в работе Американской ассоциации содействия развитию науки (The American Association for the Advancement of Science), в работе Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), в работе Американского общества микробиологии (American Society for Microbiology), в работе Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America), в работе Федеральных Аттестационных квалификационных комиссий по педиатрии, инфекционным болезням, неонатологии и др.

Помимо этого в 2014 г в учреждении выполнено 20 отдельных поручений и экстренных заданий Председателя Правительства РФ, Руководителя ФМБА, Министерства здравоохранения, Роспотребнадзора, среди них: командировка в Республику Крым по диспансеризации детского населения; подготовка материалов для ФМБА по диспансеризации детей, больных хроническими вирусными гепатитами В и С и количестве больных получивших противовирусную терапию в Санкт-Петербурге; командировки в п.Алексеевское и г.Донецк Ростовской обл. для проведения профилактических диагностических осмотров и оказания неотложной помощи детям во временно размещенных для беженцев пунктах; разработка перечня нормативных документов, регламентирующих деятельность инфекционной службы при оказании медицинской помощи детям; проведение 4-х образовательных семинаров в рамках реализации Мускокской инициативы группы G8; подготовка материалов для Постановления правительства РФ «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов»; подготовка национальных клинических рекомендаций (протоколов); внесение новых позиций в номенклатуру медицинских услуг по проблеме капельных инфекций; обоснование необходимости разработки отечественных иммуноферментных тест-систем для количественного определения антител к коклюшу, столбняку, дифтерии и потребностях отечественного рынка в указанных тест-системах; разработка рекомендуемых показателей и критериев эффективности деятельности государственных учреждений, их руководителей и работников; разработка критериев качества оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями.

Таким образом, в 2014 году в НИИ детских инфекций Государственное задание на выполнение научно-исследовательских работ реализовано в полном объеме, что явилось следствием фундаментальной, современной материально-технической базы учреждения с наличием оборудования экспертного класса и высочайшего профессионализма сотрудников. Результаты научно-исследовательских работ, выполняемых в НИИ ДИ в период модернизации здравоохранения, отличались практической направленностью. Внедрение полученных результатов в ЛПУ России позволило оптимизировать систему организации медицинской помощи, что способствовало снижению частоты неблагоприятного течения инфекционных заболеваний и инвалидизации у детей.