

ИТОГИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ ФГУ «НИИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ ФМБА РОССИИ» ЗА 2010 ГОД

Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Волжанин В.М.
г. Санкт-Петербург, Россия

Самыми распространенными заболеваниями человеческой популяции являются инфекционные, частота которых зависит от социального благополучия общества и системы инфекционной службы в стране. Для педиатрии инфекционная патология является ключевой, поскольку инфекционные заболевания составляют до 70% всей патологии в детском возрасте и являются причиной развития различной соматической, хронической, в том числе инвалидизирующей патологии, нанося ежегодный экономический ущерб индивидууму и государству в 200 000 000, 00 рублей. Именно острые инфекции являются ведущей причиной возникновения у детей неотложных состояний, требующих госпитализации в стационар. Среди общего количества детей, погибающих от различных причин в реанимационных отделениях, 25% составляют летальные исходы от инфекционных заболеваний, среди которых дети первого года жизни составляют до 60%. Незрелость всех систем гомеостаза, склонность к генерализации процесса и неспецифическим реакциям мозга, частый срыв ауто-регуляторных механизмов мозгового кровообращения обуславливают частоту критических состояний у детей, особенно раннего возраста. Учеными доказано, что ранее считавшиеся неинфекционными, большинство органических поражений в 100% случаев имеют инфекционную природу. Именно причины развития и характер инфекционного процесса являются предметом научно-исследовательской деятельности НИИ детских инфекций.

Научные исследования в 2010 году осуществлялись на основании решения о разработке отраслевой программы «Новые технологии в педиатрии и детской хирургии на 2006-2010 гг.» в соответствии с приказом Минздрава России и РАМН № 506/92 от 24.10.2003 «Об утверждении программы «О мерах по улучшению состояния здоровья детей Российской Федерации на 2004-2010 гг.» (по итогам Всероссийской диспансеризации детей 2002г.) в соответствии с научными направлениями института по разработке организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией, усовершенствованию и разработке экспрессных методов диагностики вирусных и бактериальных инфекций, совершенствованию терапевтической тактики инфекционных заболеваний на основе всестороннего изучения патогенеза, совершенствованию вакцинопрофилактики. По календарному плану в 2010 году выполнялась 21 тема НИР, завершено 63 тем. В научных исследованиях принимали участие 63 научных сотрудника, в том числе – 21 доктор наук (в том числе 11 профессоров, 5 доцента, 1 академик РАМН, 1 член-корр. РАМН) и 24 – кандидата наук.

Значимое место среди законченных НИР имеет комплексная пятилетняя тема по уточнению патогенетиче-

ских механизмов формирования затяжного и хронического течения диссеминированных энцефаломиелитов (ДЭМ) у детей. В ходе выполнения данной темы проведено клиничко-неврологическое обследование 133 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с ДЭМ, из них 48 детей с хроническим, 33 ребенка – затяжным (или подострым) и 52 больных – острым течением заболевания. 70 детей с серозным менингитом составили группу сравнения. Как при ДЭМ, так и в группе сравнения преобладали дети старше 7 лет (61,7% и 84,3% соответственно). Установлено, что затяжное и хроническое течение ДЭМ в 60,5% случаев имело место в возрасте старше 10 лет, тогда как острое течение - в 71,1% случаев в возрасте до 9 лет. В ходе исследования выявлено, что в 75,9% случаев ДЭМ имели вирусную этиологию, в 62,2% герпесвирусы. Бактериальная этиология наблюдалась у 6,8% (12 чел), а неустановленная - у 15% (20). Определена зависимость течения демиелинизирующего процесса ЦНС от этиологии заболевания. Выявлено, что при затяжном и, особенно, при хроническом течении ДЭМ наблюдается большая распространенность поражения в пределах центральной нервной системы (ЦНС), а в ряде случаев с вовлечением в патологический процесс периферической нервной системы (ПНС) по сравнению с острым ДЭМ.

Выявлено, что затяжное течение ДЭМ характеризуется более продолжительным, чем при остром течении периодом нарастания неврологической картины длительностью от 2 недель до 4 месяцев (в среднем $38,5 \pm 19,5$ дней) и периодом восстановления в течение $18,5 \pm 3,5$ месяцев. При этом период нарастания симптомов у 75,8% пациентов имел рецидивирующе-ремиттирующий вариант с развитием от 1 до 6 обострений. Реже наблюдалось постепенное развитие симптомов. При хроническом течении, как и при затяжном рецидивирующе-ремиттирующее течение также преобладало над постепенно прогрессирующим и составило 87,5%, при этом период нарастания симптоматики колебался от 6 месяцев до 4 лет ($2,8 \pm 1,6$ лет).

Установлено, что частота и выраженность воспалительных изменений в ЦСЖ имели прямую корреляционную зависимость с развитием неврологической симптоматики и характером течения ДЭМ. Так, при остром и затяжном течении ДЭМ воспалительные изменения лимфоцитарного характера в ЦСЖ имели место в 72,7% случаев. При хроническом течении ДЭМ развитие синдрома серозного менингита (СМ) наблюдалось достоверно реже, чем при затяжном и остром и составило 35,4% ($p \leq 0,02$). При изолированном синдроме СМ частота выявления воспалительных изменений в ЦСЖ составила 97,1%.

Установлена зависимость исходов ДЭМ от течения и от сроков проведения лечения. Так, в отличие от остро-

го течения ДЭМ, где выздоровление отмечалось в 71,2% случаев, у 19,4% пациентов выявлялся легкий неврологический дефицит в виде рефлекторных нарушений (от 1 до 1,5 баллов по шкале инвалидизации EDSS), в 9,6% - развитие эпилепсии или средней степени неврологический дефицит (от 2 до 3,5 баллов по шкале EDSS). В исходе при затяжном течении ДЭМ выздоровление отмечалось в 39,4% случаев, в 48,5% случаев выявлялся неврологический дефицит различной степени тяжести (в среднем $1,8 \pm 0,5$ баллов), а у 12,1% детей наблюдалась трансформация заболевания в рассеянный склероз (РС). В исходе хронического течения ДЭМ в 20,8% случаев определялся неврологический дефицит ($3,5 \pm 1,2$ балла) в виде парезов, нарушений корковых функций или симптоматической эпилепсии, у 22,9% больных отмечалась формирование РС, в 56,3% случаев – легкие рефлекторные нарушения до 1,5 баллов по шкале EDSS.

Установлены особенности лучевой картины ДЭМ в зависимости от характера течения заболевания. Так, для затяжного течения заболевания был характерен полиморфизм очагов, в 48,5% случаев их сливной характер. Многоочаговое поражение белого вещества отмечалось достоверно более часто, чем при остром течении ДЭМ и составило 57,5% и 15,4% соответственно ($p \leq 0,05$). Количество очагов в ЦНС составляло в среднем $7,4 \pm 2,5$. Небольшое количество очагов (до 5) и диффузное поражение белого вещества головного мозга наблюдалось при затяжном течении достаточно редко (в 17,5% и 5,3% соответственно). Максимальные размеры очагов у 84,8% детей превышали 1,5 см (с колебанием от 1,6 до 5,0 см). У всех детей выявлялись изменения при T1-ВИ, что свидетельствовало о большей глубине поражения белого вещества ЦНС, характеризовавшегося как воспалительным, так и демиелинизирующим процессом. Выявлено, что для уточнения «активности» патологического процесса в ЦНС необходимо применять не только введение контраста, который накапливается при затяжном течении в 63% случаев, а при хроническом только – в 25%, но и проводить МРТ в диффузионной программе и расчетом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). При этом выявление ИКД менее $1,0 \times 10^{-3}$ свидетельствует о развитии глиоза, тогда как ИКД от 0,75 до $0,85 \times 10^{-3}$ – об «активном» воспалении и демиелинизации.

В результате исследования установлены достоверные отличия по частоте и степени изменений вызванных потенциалов (ВП) в зависимости от характера течения ДЭМ. Доказано, что основным показателем, коррелирующим с характером течением ДЭМ, является амплитуда коркового потенциала P37 ССВП на стимуляцию большеберцового нерва. При затяжном течении наблюдалось повышение латентностей и замедление проведения по проводникам головного и спинного мозга. При хроническом течении было характерно снижение амплитуд коркового потенциала P37 при исследовании ССВП до $2,1 \pm 0,92$ мкВ и отрицательная динамика его при повторных исследованиях.

Благодаря проведенному исследованию определено патогенетическое значение цитокинов в развитии ДЭМ. Выявлено, что при затяжном течении ДЭМ уровни цитокинов в сыворотке крови были ниже, по сравнению с острым течением в 1,5-2 раза. При обострении заболевания отмечалось повышение содержания ИФ- γ в крови у 80% детей, реже наблюдалось повышение ФНО- α (28%).

При этом, в отличие от острого течения было характерно снижение индуцированной продукции цитокинов, что свидетельствовало об истощении резервных возможностей организма при затяжном течении заболевания. Индексы стимуляции лимфоцитов в РБТЛ на основной белок миеллина (ОБМ) в концентрации 2,5 мг и 15 мг были выше нормы при затяжном течении в 60% случаев, достигая 1,5-2,5 (при норме до 1,1), а также повышались IgM к ОБМ у 52% больных, что указывает на преобладание аутоиммунного механизма в патогенезе. В связи с приоритетным развитием ДЭМ у детей пубертатного возраста, проведено углубленное исследование гормонального статуса. Установлено, что при затяжном и хроническом течении в 45% и 68% случаев выявлялось снижение содержания кортизола в крови при первом обследовании, тогда как при остром течении в 73,1% случаев его содержание было повышено. У подростков наиболее выраженные изменения в продукции половых гормонов выявлены среди пациентов с трансформацией заболевания в РС, характеризующиеся нарушением продукции всех половых гормонов.

Установлено, что при ДЭМ как при остром, так и при затяжном и хроническом течении наблюдается изменение показателей эндотелиальной дисфункции и тромбообразования. Количество десквамированных эндотелиальных клеток у детей в остром периоде ДЭМ было повышено и колебалось от $6,5 \pm 0,9$ до $8,3 \pm 0,7$ кл/мкл. В динамике отмечалось равномерное снижение этих показателей к 21-му дню с последующей их нормализацией к 45-му дню, что подтверждает роль генерализованного васкулита в развитии ДЭМ.

Определены прогностические критерии развития рассеянного склероза (РС) при ДЭМ у детей. Среди детей, у которых после ДЭМ наблюдалось развитие РС, возраст составил от 11 до 17 лет, а 91,7% случаев был старше 13 лет. Выявлена высокая частота развития РС среди подростков, составившая 45% (24 ребенка). Определено, что среди девочек с ДЭМ развитие РС возникает в 2/3 случаев, тогда как среди мальчиков только в 28% случаев.

Полученные результаты позволили разработать алгоритм терапевтической тактики, включающий этиотропную противовирусную и антимикробную терапию, которая определяется особенностями этиологии заболевания, при параллельном назначении интерферонов- α (виферон, интергаль или реаферон) продолжительностью, зависящей от течения заболевания. Патогенетическая терапия включает назначение курса плазмафереза или плазмафильтрации. Дифференцированная иммуномодулирующая терапия целесообразна при затяжном и хроническом течении ДЭМ при выявлении иммунологических нарушений, характеризующих недостаточность клеточного или гуморального звена иммунитета. При недостаточности гуморального ответа рекомендованы внутривенные иммуноглобулины в течение 2-3 дней ежедневно. При недостаточности клеточного звена иммунного ответа – рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин) по схеме в течение 5 дней ежедневно внутривенно капельно при тяжелых формах заболевания или ликопид курсом 10 дней – при средней степени тяжести ДЭМ. Применение гормонов рекомендовано только при симптомах отека как генерализованного, так и локального вещества головного мозга методом пульс-терапии. Разработан алгоритм нейрометаболической терапии, имеющей нейрональный,

аксонально-демиелинизирующий или ангиопротективный направленный эффект.

Работа имеет значимую медико-социальную и экономическую эффективность. Благодаря усовершенствованию диагностической и терапевтической тактики ДЭМ, частота обострений ДЭМ снижена в 2,2 раза, сокращены сроки госпитализации на 4-5 суток, уменьшена частота развития неврологического дефицита на 25% и частота трансформации заболевания в рассеянный склероз в 1,5 раза.

В 2010 году завершена тема НИР по разработке методов повышения иммунологической эффективности, безопасности вакцинации детей с вторичной иммуносупрессией, регистрации нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. Благодаря анализу историй болезни 164 детей, поступивших с подозрением на поствакцинальное осложнение, установлено, что среди пациентов преобладали дети после введения АКДС (АДС-м) вакцин – 130 чел. (79,2%), 15 человек (9,1%) прививались против кори-паротита, причем 13 из них одновременно с краснушной вакциной, 9 детей после прививки против гепатита В (5,4%), по 1 - после столбнячного анатоксина (0,6%), Акт-хИБ-(0,6%), Хиберикса -1 (0,6%), по 2 после Пневмо-23 (1,21%), Энцевира - (1,21%), и 3 - после Гриппола (1,82%). Таким образом, вакцина АКДС ($p < 0,05$), сохраняет лидирующее значение как фон для заболеваний поствакцинального периода, являясь триггером для их развития. В стационаре диагноз «необычная реакция на вакцинацию был отменен на «нормальную вакцинальную реакцию» у 14 детей (8,5%). Поствакцинальное осложнение подтверждено в эпидбюро города в 32 из 164 случаев (19,5%): местные аллергические реакции - у 28 детей (87,5%), общие аллергические в виде сыпи - у 2 (6,3%), чрезмерно сильная реакция - у 1 ребенка (3,1%), гипотензивно-гипореспонсивный синдром у 1 (3,1%) ребенка. Нейромиалгический синдром, который не входит в официальную регистрацию осложнений, диагностирован у 9 детей и в 100% случаев после вакцинации АКДС (АДС-м) препаратами. Нейромиалгический синдром, как состояние, развивающееся после введения вакцин с адьювантом, должен быть включен в группу регистрируемых осложнений, связанных с компонентом вакцины.

У большинства поступивших (109 детей - 66,5%), как и в прежние годы, диагностированы интеркуррентные заболевания: ОРЗ - у 75 детей (45,7%), кишечная инфекция - у 14 (8,5%), нейроинфекции - у 3 (1,8%), у 17 (10,4%) - прочие заболевания (ИМВП, опухоль головного мозга, травма). Таким образом, в структуре поствакцинальной патологии преобладают интеркуррентные заболевания, а среди них - острые инфекции.

У 13 из 75 детей (17,3%) ОРЗ протекало с фебрильными судорогами, и у 2 из 14 (14,3%) судорожный синдром развивался при кишечных инфекциях. У 2 детей судорожный синдром расценен, как дебют эпилепсии. Таким образом, 11,6% (19 из 164) детей имели судороги. Следовательно, судороги связаны или с заболеванием, развивающимся одновременно с иммунизацией или с декомпенсацией имеющейся неврологической патологии.

Наслоение интеркуррентных инфекций (осложненное течение вакцинации) является основной причиной госпитализации детей. Частота развития интеркуррентных заболеваний зависит от вакцины (встречается при введении коревой вакцины чаще, чем после АКДС, раз-

личается по клиническим проявлениям у привитых против кори, вирусно-бактериальные и бактериальные инфекции диагностируются в 62,5% по сравнению с 8,6% при введении анатоксина ($P < 0,001$) и от состояния здоровья детей. У привитых против кори здоровых детей осложненное течение развилось в 2,1% (1 из 48), что достоверно реже ($P < 0,05$), чем в группе с аллергическими (13 из 91) - 14,3%, онкологическими (3 из 21) - 14,3% заболеваниями, у детей с перинатальным контактом по ВИЧ - 21,6% (8 из 29), ВИЧ-инфицированных - 29,4% (10 из 34) и пациентов с селективными первичными и вторичными иммунными нарушениями (ВИД), связанными со спленэктомией, хроническими воспалительными заболеваниями легких, туберкулезной инфекцией в анамнезе и т.п. - 34,9% (64 из 103). Полученные данные определили целесообразность применения одновременно с введением коревой вакцины и иммуностропных препаратов, которые бы предупреждали наслоение интеркуррентных заболеваний и стимулировали специфическое антителообразование. Выявленные особенности осложненного течения коревой вакцинации у детей разных групп явились клиническими критериями выбора препаратов. Иммунологическими критериями выбора препаратов явились показатели, существенно различающиеся в группе детей с осложненным и неосложненным течением вакцинации.

Для детей из группы с аутоиммунными заболеваниями, вторичными иммунодефицитами (ВИД) были выбраны четыре группы препаратов: интерфероны и индукторы интерферонов, бактериальные лизаты и рибосомальный препарат рибомунил, деринат, поливитамины с микроэлементами. Клиническая оценка эффективности назначенных иммуностропных препаратов показала, что осложненное течение коревой прививки развилось в группе получавших лейкинферон у 15,4% (2 из 13), виферон - у 11,1% (2 из 18), анаферон - у 15,4% (2 из 13), циклоферон - у 16,4 (4 из 24), ИРС-19 (имудон) - у 42,3% (11 из 26), рибомунил - у 20% (3 из 15), деринат - у 7,7% (1 из 13). Таким образом, топические лизаты и полиоксидоний не оказали существенного влияния на течение вакцинального процесса и не предупреждали наслоение интеркуррентных заболеваний у привитых.

Анализ воздействия применявшихся препаратов на специфическое антителообразование показал, что стимулирующее действие на выработку антител оказали виферон, анаферон, рибомунил. Лейкинферон замедлял антителообразование, как при первичной вакцинации, так и при ревакцинации, но при обследовании через 2 мес. после прививки титры антител у привитых с применением лейкинферона не отличались достоверно от группы сравнения.

В группе детей с онкологическими заболеваниями, привитых с назначением полиоксидония, в отличие от соответствующей группы сравнения, к 14 дню существенно возросло число CD16+ лимфоцитов до $19,79 \pm 1,45$ по сравнению с $11,06 \pm 0,78$ ($p < 0,001$) и CD20+ до $22,16 \pm 1,50$ с $16,13 \pm 1,69\%$ соответственно ($p < 0,05$). 19 из 164 (11,6%) детей, поступивших в поствакцинальный период, имели судороги, они были только при интеркуррентных заболеваниях. В анамнезе детей с судорогами отмечались перинатальная энцефалопатия (6 детей) и ВУИ (3 ребенка). В патогенезе судорожного синдрома ведущая роль принадлежит лихорадке и предшествующей неврологической патологии. Это определяет необходимость пересмотра

отношения к судорожному синдрому, как специфическому осложнению на вакцинацию. Следовательно, судороги связаны или с заболеванием, развивающимся одновременно с иммунизацией или с декомпенсацией имеющейся неврологической патологии. Выявленные закономерности определяют необходимость внедрения международной системы регистрации нежелательных явлений, т.е. учета всех заболеваний, с которыми госпитализируют детей в поствакцинальном периоде, это позволит пересмотреть с современной точки зрения понимание поствакцинальной патологии. Предложены клинические и лабораторные критерии, а также схемы назначения иммуноотропных препаратов для профилактики интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде у детей с различными хроническими заболеваниями и вторичной иммуносупрессией.

В отчетном году завершена социально-значимая комплексная тема по разработке мониторинга диагностики различных форм оппортунистических инфекций у детей. Благодаря исследованию биологического материала (кровь, ликвор, фекальные массы) от детей с оппортунистическими и нейроинфекциями (250 человек) отработан алгоритм обследования с первоначальным проведением контроля иммунного статуса, заключающийся в определении IgM и IgG антител. При положительном ответе на определение IgM антител, можно говорить об острой стадии инфекции и рекомендовать дополнительное исследование методом ПЦР. При обнаружении IgG антител любого уровня необходимо определять их индекс avidности. При получении отрицательного ответа на IgG антител пациента следует отнести к группе риска и провести через 10 дней повторное обследование. Установлены критерии различных фаз инфекционного процесса (острой, хронической, фазы обострения) по выявлению специфических антител в различных подклассах иммуноглобулинов. Доказано, что обострение оппортунистических инфекций характеризуется синтезом антител, относящихся к подклассу IgG-3 причем у 18,5% детей имели место высокоавидные антитела класса IgG, что возможно рассматривать как реактивацию инфекции с развитием острой формы процесса. На основании проведенного исследования установлено, что первичная оппортунистическая инфекция характеризуется наличием иммуноглобулинов класса M, высокие титры антител (7,2 log), свободных иммунных комплексов в пределах 18% и низкоавидных антител. Для периода обострения характерно появление иммуноглобулинов класса IgG-3, обнаружение в 18,5% высокоавидных антител, снижение титра антител до 5,2 log и увеличение свободных иммунных комплексов до 24,7%. На хронизацию инфекционного процесса указывает появление иммуноглобулинов класса IgG-1-2, увеличение титра антител до 7,5 log, резкое увеличение выявления высокоавидных антител до 78% и определение свободных иммунных комплексов в 24%. На прогрессивное течение хронического процесса указывает обнаружение в крови антител класса IgG-4 и уменьшение частоты и титра антител высокоавидных антител до 7,1% и до 2,2 log соответственно. На основании проведенного исследования предложен принцип лабораторной диагностики врожденных инфекций у детей первого года жизни, позволяющий повысить эффективность и качество диагностического процесса. Составлена оптимальная схема лабораторных тестов для дифференциальной диагности-

ки периода инфекционного процесса. Создана мониторинговая система для диагностики вирусных инфекций в остром периоде заболевания по параллельному определению специфических антител различной степени avidности и степени репликации вируса. Предложены критерии дифференциальной диагностики острой и хронической инфекции по соотношению выявления у больных антигенов возбудителя, антител различной степени avidности и наличия самого возбудителя в крови и ЦСЖ.

Результаты научного исследования данной темы НИР, позволившие отработать схему мониторинговой диагностики, включающей определение различных вирусологических маркеров возбудителей заболевания, и оптимальную тактику лабораторной диагностики в стационаре и на амбулаторном лечении, способствовали увеличению этиологической расшифровки вирусных инфекций на 11-12% и сокращению экономических затрат на обследование до 110 у.е. на одного больного.

Особое место в научно-исследовательской работе института занимает проблема герпесвирусных инфекций, уточнению причин персистенции и хронизации инфекционного процесса. Этой проблеме была посвящена завершенная комплексная тема по изучению иммунопатогенетических аспектов хронической цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей и отработке тактики терапии. Благодаря выполнению этой темы предложен диагностический алгоритм и оптимизирован объем лабораторного и инструментального обследования пациентов. Установлено, что хроническую форму инфекционного мононуклеоза (ИМ) необходимо диагностировать при наличии у ребенка: катарального, интоксикационного и лимфопролиферативного, инфекционного синдромов; гематологических изменений (лимфоцитоз, моноцитоз, лейкопения, атипичные мононуклеары); длительности заболевания более 6 месяцев; маркеров активной ВЭБ и/или ЦМВ инфекции (IgM в диагностическом титре, ДНК герпесвирусов в различных биологических средах (кровь, моча, слюна) и/или антигенов вирусов в лимфоцитах, выявленных методом ИЦХ).

По данным вирусологического, молекулярно-генетического и иммуноцитохимического обследования у 43% детей с клиникой хронического ИМ диагностировали сочетанную активную ВЭБ и ЦМВ инфекцию, из них у 30% - моно-инфекцию ВЭБ, у 18% - моно ЦМВИ и 9% составили дети с активной ВЭБ инфекцией на фоне латентного инфицирования ЦМВ (IgG в диагностическом титре при отрицательном результате теста на IgM). Анализ результатов этиологического обследования показал различия в частоте выявления прямых (ДНК ГВ в ПЦР и антигены ГВ методом ИЦХ) и серологических (непрямых) маркеров ВЭБ и ЦМВ, что необходимо учитывать при окончательной трактовке результатов. Представлены клинические и иммунологические особенности хронической цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей в зависимости от этиологии, тяжести заболевания и возраста детей. На основании скринингового обследования пациентов на ИМ, выявлено, что в анамнезе ИМ регистрировали у трети обследованных детей. У остальных инфицирование герпесвирусами обуславливало развитие рецидивирующих респираторных заболеваний, в 70% случаев сопровождавшихся лимфаденопатией. У детей дошкольного возраста ИМ в анамнезе регистрировали чаще (35% против 21% у детей старшей

возрастной группы). У больных хронической ВЭБ и смешанной ВЭБ+ЦМВ инфекцией типичный синдромокомплекс ИМ имел место в 3 раза чаще, чем при моно-ЦМВ (36% против 12% соответственно). Частые заболевания дыхательных путей наблюдали у 79% детей, больных хроническим ИМ. У детей дошкольного возраста в 21% случаев выявлялись рецидивирующие отиты, стенозирующие ларинготрахеиты (10%), что связано, вероятно, с возрастными анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы детей раннего возраста.

У детей дошкольного возраста с хроническим ИМ наиболее часто наблюдали хронический аденоидит (64% детей), а у детей старшего возраста – лимфаденопатию (54%). У трети детей как дошкольного, так и школьного возраста отмечали гипертрофию небных миндалин 2-3 степени. Гепатомегалию чаще выявляли у детей в возрасте до 7 лет (28%). Признаки цитолиза (повышение трансаминаз) регистрировали только у 3,7% детей. У половины детей отмечались подъемы температуры чаще до субфебрильных цифр (~30%) и реже до фебрильных (~20%). На выраженную астению жаловались в основном дети старшего возраста (32%). У 3% детей отмечались повторные сиалоадениты. В зависимости от этиологии ГВИ выявились значительные отличия: при хронической моно-ВЭБИ значительно чаще наблюдали длительный субфебрилитет (56%), рецидивирующие ангины (48%) и лимфаденопатию (56%).

Атипичные формы хронического ИМ протекали под маской «частых респираторных заболеваний», «субфебрилитета неясной этиологии». При хроническом ИМ, также как и при его рецидивах, выявлено снижение абсолютного количества субпопуляций CD3+Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, CD4+Т-лимфоцитов и CD20+В-лимфоцитов по сравнению с возрастной нормой, причем различия были достоверны для субпопуляций CD4+Т-лимфоцитов и CD20+В-лимфоцитов. В отличие от острого ИМ при хронической форме заболевания и его рецидивах не только регистрировали существенное уменьшение численности основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, но и не наблюдали повышенного количества клеток с маркерами активации CD25 и CD95. При хроническом ИМ, также как и при остром отмечали повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($150,0 \pm 7,0$ отн. ед. и $168,0 \pm 17,0$ отн. ед.) в крови, тогда как при рецидиве концентрация ЦИК ($108,0 \pm 7,5$) не отличалась от нормы ($115,0 \pm 10,0$). Вне зависимости от характера течения ИМ у детей отмечали повышение спонтанной реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) и снижение РБТЛ на фитогемагглютинин (ФГА), что свидетельствовало о снижении функциональной активности лейкоцитов. Определены иммунопатогенетические механизмы хронизации ИМ у детей. Доказано, что признаки угнетения клеточного иммунитета, дисбаланс цитокинов, свидетельствуют о девиации иммунного ответа по Т-хелперному 2 типу, что способствует персистенции вирусной инфекции. Исходя из проведенного исследования, научно обосновано применение иммуномодулирующей терапии при хроническом течении ИМ, особенно в случаях тяжелого течения заболевания.

Больным с хроническим течением ИМ среднетяжелой или тяжелой степени тяжести назначали препараты интерферона курсом от 15 до 45 дней. Препараты от-

меняли постепенно при купировании катарального, интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов и нормализации гемограммы. При сочетанной вирусно-бактериальной инфекции наряду с препаратами противовирусного действия применяли антибактериальную терапию. 22 ребенка, больных хроническим ИМ, получали терапию иммуномодулирующими препаратами с противовирусной активностью. 114 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания получили курс интерферонотерапии с последующим назначением иммуномодулятора. 27 пациентам с вирусно-бактериальной микст-инфекцией параллельно с противовирусной терапией проводили лечение антибиотиками.

Необходимо отметить, что при использовании антибиотиков из группы аминопенициллинов у больных ИМ в фазу хронической инфекции ни у одного ребенка (из 15) не отмечали синдрома экзантемы. В анамнезе у наблюдаемых нами 68 детей, которых до постановки диагноза «хронический ИМ» лечили аминопеницилинами по поводу затяжных и осложненных респираторных заболеваний, также не регистрировали кожных высыпаний. Это свидетельствует о том, что развитие амоксицилин-ассоциированной экзантемы не характерно для хронической активной ВЭБ или ЦМВ инфекций, а является патогномоничным симптомом только для острого ИМ при первичной ВЭБ-инфекции. В результате проведенного лечения клинического выздоровления удалось добиться у 71 ребенка (52%), улучшение достигнуто у 48 детей (35,3%). Пациенты, у которых иммуномодулирующая терапия была малоэффективна, были достоверно младше детей с четким положительным эффектом от терапии ($3,5 \pm 0,4$ года против $5,4 \pm 0,5$, $p < 0,01$). При изучении клинико-лабораторных особенностей детей, резистентных к проводимой терапии, было отмечено, что в сравнении с группой детей, чувствительных к терапии, у них достоверно чаще отмечалось носительство в носоглотке патогенной полирезистентной микробной флоры (35% против 12%, $p < 0,05$), достоверно выше была СОЭ ($19,8 \pm 3,7$ против $10,7 \pm 1,3$, $p < 0,05$). У больных хроническим ИМ, при лечении которых не отмечено клинического эффекта при использовании препаратов интерферона, имело место нормальное количество CD95+лимфоцитов ($684 \pm 81,1$ при норме $752 \pm 61,3$, $p > 0,05$), тогда как у детей, положительно ответивших на терапию, число этих клеток превышало норму ($914 \pm 82,0$, $p < 0,05$). Также обращает на себя внимание нормальный уровень ИФН- γ в крови ($5,3 \pm 2,8$ пг/мл против $12,5 \pm 2,5$ пг/мл в группе сравнения, $p < 0,05$) и повышение ИФН- α ($12,7 \pm 3,1$ пг/мл против $5,2 \pm 1,8$ пг/мл в группе сравнения, $p < 0,05$). В совокупности выявленные особенности свидетельствовали о выраженном дефиците протективного клеточного иммунитета Т-хелперного 1 типа у резистентных к терапии пациентов. У 22% детей при катаральном наблюдении возникала необходимость проведения повторных курсов терапии, а впоследствии проведения противорецидивного иммуномодулирующего лечения 2-3 раза в год.

Результаты данной НИР имеют высокую медико-социальную и экономическую эффективность, поскольку благодаря уточнению иммунопатогенеза и усовершенствованию диагностики достигнута клинико-лабораторная ремиссия в течение 1-2 лет у 52% детей,

в 2,8 раза снижена обращаемость детей за медицинской помощью, в 4,2 раза - частота госпитализаций в год.

Также важное практическое значение имеет завершенная в отчетном году тема НИР по уточнению роли васкулитов в патогенезе бактериальных гнойных менингитов (БГМ) и вирусных энцефалитов (ВЭ) у детей. В ходе проведенного исследования определены клинические проявления бактериальных гнойных менингитов и вирусных энцефалитов у детей. Установлено, что в этиологической структуре БГМ преобладала менингококковая (46%) и гемофильная инфекция (34%), реже пневмококковая (6%). Выявлено, что клинические особенности БГМ зависели от этиологии заболевания. Так, клинические проявления ММ характеризовались остро развившейся интоксикацией. В 87% случаев заболевание начиналось с подъема температуры до 39-40°, нарастающей вялости, общемозговых симптомов. У 78,3% детей отмечалась клиника септического шока. В ходе исследования выявлены клинические особенности в зависимости от возраста. Установлено, что менингеальные симптомы были выражены у 85% детей старше 2-х лет. У детей первого года жизни (12%) заболевание характеризовалось нарастающим беспокойством, отказом от еды, повторными рвотами или срыгиваниями, стойкой гипертермией. Нарушение сознания отмечалось у 37,7% детей дошкольного возраста, что может быть связано с развитием отека головного мозга вследствие нарушения оттока ЦСЖ. В 22% случаев БГМ у детей протекали в среднетяжелой, в 64% - в тяжелой, а в 14% - в крайне-тяжелой степени тяжести. Установлено, что особенности изменений в клиническом анализе крови и ЦСЖ зависели от степени тяжести заболевания. Выявлено, что исходы БГМ также определялись степенью тяжести заболевания. Так, при средней и тяжелой степени тяжести БГМ выздоровление имело место в 80% и 31,8% случаев соответственно, тогда как при БГМ крайне-тяжелой степени тяжести у всех пациентов отмечался неврологический дефицит.

При исследовании этиологической структуры ВЭ у 74% пациентов установлена этиология заболевания, в 44% случаев ВЭ были вызваны герпес-вирусами, в том числе вирусами простого герпеса 1-2 типа (20%), вирусом варицеллы-зостер (ВВЗ) (24%), а также энтеровирусами (16%). В 14% случаях имела место смешанная этиология заболевания: вирус клещевого энцефалита (ВКЭ)+боррелии (ИКБ) (n=4), энтеровирус+вирус герпеса 1 типа (n=1), цитомегаловирус+вирус герпеса 1, 2 типа (n=2). Особенности клинической симптоматики при ВЭ зависели от возраста ребенка. Так, у 100% детей в возрасте до 2 лет 11 мес. наблюдался общеинфекционный синдром и общемозговые нарушения, тогда как у детей дошкольного возраста превалировал общеинфекционный синдром (62,5%) над общемозговым (37,5%) по сравнению с детьми 7-11 л 11 мес. (по 50% соответственно) и старше 12 лет (25% и 50% соответственно). В младшем возрасте (до 3 лет) нарушение сознания наблюдалось у 35% детей, в то время как старше 12 лет только у 1 ребенка ВЭ протекал с нарушением сознания. ВЭ со средней степенью тяжести встречались в 50% случаев, тяжелой – в 40%. В крайне-тяжелой степени заболевание протекало лишь у 10% пациентов. В ходе проведенного исследования, было выявлено, что в 58% случаев имело место острое, в 30% - подострое, а в 12% - хроническое течение ВЭ. Исходы ВЭ определялись степенью тяжести

заболевания. В целом, как при БГМ, так и при ВЭ имеет место прямая зависимость между тяжестью и клиническими проявлениями, что является определяющим в формировании исходов заболевания.

В результате проведенной работы выявлено увеличение содержания циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови в остром периоде БГМ, причем максимальные значения определялись преимущественно при менингококковой и гемофильной этиологии заболевания ($12,6 \pm 0,5$ и $9,8 \pm 0,4$ кл/мкл соответственно). В ходе проведенного исследования выявлены достоверные отличия содержания циркулирующих эндотелиоцитов сыворотки крови в остром периоде БГМ в зависимости от возраста. Так, у детей в возрасте до 2 лет 11 мес. и 3 – 6 лет 11 мес. показатели повреждения эндотелия выше, чем у подростков (12-17 лет). Однако в динамике заболевания у пациентов до 7 лет нормализация показателей циркулирующих эндотелиоцитов происходила быстрее и к 42-45 дню соответствовала нормальным значениям, тогда как у детей старше 12 лет, при содержании циркулирующих эндотелиоцитов в остром периоде заболевания до $7,0 \pm 0,8$ кл/мкл к 42-45 дню сохранялись достоверно высокие их значения (до $6,1 \pm 0,6$ кл/мкл). При исследовании Д-димера в зависимости от возраста установлено, что максимальные показатели имели место у детей от 3 до 6 л 11 мес и старше 12 лет ($1857,00 \pm 279,87$ и $1742,00 \pm 447,29$ мкг/л соответственно). В динамике во всех возрастных группах к 20-21-му дню от начала заболевания отмечалось снижение Д-димера в 3-3,5 раза.

В результате проведенного исследования выявлена прямая зависимость между степенью тяжести БГМ, деструктивными изменениями в эндотелии сосудов и процессами тромбообразования. Чем тяжелее протекает заболевание, тем выше показатели циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера в крови, что может быть связано с повышенной продукцией тканевого тромбопластина, дающего стимул к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови, вследствие выраженного повреждения эндотелия. При исследовании Д-димера в крови также было обнаружено его увеличение в остром периоде заболевания у всех детей, причем достоверно высокие показатели нарушения тромбообразования имели место при ВЭ герпетической этиологии ($1358,3 \pm 356,5$ мкг/л). Количество циркулирующих эндотелиоцитов у детей разных возрастных групп в остром периоде заболевания колебалось от $6,5 \pm 0,9$ до $7,1 \pm 0,7$ кл/мкл. В динамике отмечалось равномерное снижение этих показателей к 20-21-му дню с последующей их нормализацией к 42-45-му дню во всех возрастных группах.

При ВЭ средней степени тяжести нормализация показателей Д-димера происходила к 42-45 дню, а при тяжелой и крайне-тяжелой - сохранялись высокие значения маркера тромбообразования ($750,45 \pm 245,75$ мкг/л) на протяжении 4 мес. При проведении МРТ головного мозга у 93,3% детей с БГМ на PD, T1 и T2-взвешенных изображениях изменений не выявлялось, однако при внутривенном введении контрастного препарата для увеличения точности и специфичности диагностики, у 100% пациентов отмечалось утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга на постконтрастных изображениях. У двух детей с ММ и ГМ имели место очаги патологического МР-сигнала, обусловленного васкулитом с развитием множе-

ственных мелких зон ишемии в веществе головного мозга. При проведении МРТ головного мозга у 66,7% больных с ВЭ были выявлены очаги различных размеров - от 2 до 30 мм, локализующиеся как в области височной, лобной, затылочных долях, мозжечке, таламусе, базальных ядрах, так субкортикально и перивентрикулярно. У 75% детей имело место сочетанное поражение нескольких областей головного мозга. Все выявленные очаги накапливали контрастное вещество.

На основании проведенного исследования определена математическая модель диагностики васкулитов при нейроинфекциях у детей. В результате корреляционного и пошагового дискриминантного анализа выявлены линейно-дискриминантные функции (ЛДФ), специфичные для наличия или отсутствия васкулита. Значимыми для диагностики васкулитов явились: количество тромбоцитов, количественный показатель Д-димера в крови, количество циркулирующих эндотелиоцитов, уровень сознания, наличие парезов. Информативность предлагаемого метода составила 96,4% со статистической достоверностью выше 99% ($p < 0,00001$). Оценка чувствительности решающих правил, отражающая теоретическую вероятность правильной диагностики васкулитов при нейроинфекциях у детей показала достаточную информативность метода диагностики с чувствительностью 96,4% со статистической достоверностью выше 99% ($p < 0,0000$).

Благодаря диагностике васкулитов на ранних сроках заболевания снижена частота резидуальных неврологических нарушений у реконвалесцентов на 20%. Благодаря проведенным исследованиям была усовершенствована терапия БГМ и ВЭ у детей. В качестве патогенетических сосудистых препаратов были выбраны цитофлавин, сулодексид, нейродикловит и ибупрофен. Установлено, что на фоне проводимой терапии имело место достоверное снижение показателей циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера в крови в отличие от группы сравнения. С учетом результатов проведенного исследования предложена оптимальная схема терапии, внедрение которой в практику позволило сократить сроки пребывания больных в стационаре в среднем на $7,2 \pm 1,3$ дня. В ходе анализа исходов БГМ при катанестическом наблюдении установлено, что полное выздоровление отмечалось у 83,3% детей, 16,7% пациентов имели затяжное течение заболевания с формированием неврологического дефицита, что коррелировало с увеличением содержания циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера в сыворотке крови и увеличением толщины комплекса интима-медиа при проведении дуплексного сканирования сосудов головного мозга, что подтверждает значение сосудистого фактора в патогенезе гнойных менингитов.

При катанестическом наблюдении за детьми, перенесшими ВЭ, в 53,4% случаев имел место неврологический дефицит. Через 3 мес. 93,3% детей имели нормальные показатели Д-димера ($375,5 \pm 150,3$ мкг/л). Только у 2-х детей на фоне обострения заболевания отмечалось кратковременное повышение циркулирующих эндотелиоцитов до $6,7 \pm 2,3$ кл/мкл. При проведении дуплексного исследования сосудов через 1 мес. у 66,7% пациентов отмечалась асимметрия комплекса интима-медиа от 0,4 до 0,6 мм, увеличение ЛСК до 26-35%. При исследовании через 3 и 6 мес. 93,3% детей имели нормальные гемодинамические показатели, однако у 2-х пациентов сохраня-

лось увеличение ЛСК на 15-18% и изменение толщины комплекса интима-медиа, вследствие изменения реологических свойств крови и повышенной агрегации тромбоцитов. Благодаря усовершенствованию диагностики и терапии генерализованных васкулитов при БГМ и ВЭ у детей сокращены сроки пребывания детей в стационаре в среднем на 7 койко-дней и снижена частота неврологического дефицита с 35% до 15%, с чем связана медико-социальная эффективность проведенного исследования.

Известно, что инфекционная патология имеет региональные особенности. Именно изучению региональных особенностей пневмоний была посвящена следующая НИР. Определены особенности метаболического и иммунного ответа в развитии острой фазы воспалительного процесса при ОРВИ, осложненных пневмониями у детей, проживающих в условиях Крайнего Севера (Якутия), как коренного, так и пришлого населения. В работе проведено исследование и обобщены результаты наблюдения за 112 детьми, больными ОРВИ, осложненными пневмониями и 49 практически здоровыми в условиях Крайнего Севера (Саха, Якутия). Проведенный анализ показал большую роль в возникновении заболевания неблагоприятного преморбидного фона. Заболеваемость повышалась в осенне-зимний период. Течение пневмонии у большинства детей было острым, однако в 11 % случаев (9 человек, из них: 4 якутов, 5 русских) имел место затяжной характер течения. Частота выздоровления детей с острыми пневмониями составила при очаговой бронхопневмонии - 98,4 % (52,1 % - якуты, 46,3 % - русские), при сегментарной пневмонии - 90 % (44,8 % - якуты, 45,2 % - русские), при долевой пневмонии - 85,2 % (у якутов - 46 %, у русских - 39,2 %). В ходе проведенного исследования проведен анализ эффективности антибактериальной терапии с учетом регионального мониторинга антибиотикорезистентности. Наиболее эффективными оказались цефалоспорины 2-3 поколения (цефазолин, цефатоксим, цефтриаксон). Эффективность пенициллина составила лишь 65%. У детей с медленным ацетилляторным фенотипом с уровнем N-AT менее 30% показано применение защищенных пенициллинов, включающегося в процессы ацетилирования и активирующего интенсивность этих процессов, что способствует более эффективному выздоровлению. В ходе исследования выявлено изменение интенсивности СРО как в сторону снижения (30% якутов и 12% русских), так и в сторону повышения (70% якутов и 88% русских). То есть, у больных с пневмониями вне зависимости от этнической принадлежности значимое место имеет активация СРО (за счет реакций «дыхательного взрыва»). Выявлено снижение активности СОД в остром периоде и достоверное повышение в периоде реконвалесценции в группах с низким уровнем СРО, особенно у якутов. Можно предполагать, что сниженный уровень СРО у этих детей во многом обусловлен ростом антиоксидантной защиты. Установлено, что характер течения пневмоний определяется соотношениями кортизола и СТГ, контролирующими процессы адаптации к инфекционному процессу. Выявлено, что в условиях крайнего Севера имеет место выраженная активация выброса гормонов стресса. Уровень кортизола достоверно повышался у всех обследованных детей, наиболее достоверно в группе русских детей с низким уровнем СРО. При высоком уровне СРО у якутов преобладало регуляторное влияние соматотропного гормона (СТГ), у русского населения большее значение

СТГ приобретало в группе с низким уровнем СРО. Из белков «острой фазы» наиболее значительные изменения отмечены в содержании СРБ (достоверное повышение во всех группах). Наиболее значительные сдвиги СРБ выявлены у русских в группе с высоким уровнем СРО (в 10 раз выше нормального уровня). В то же время уровни трансферрина и преальбумина достоверно возрастают только в периоде реконвалесценции, после активации их синтеза глюкокортикоидами, уровень которых возрастает уже в остром периоде. Выявлены особенности перераспределения CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также активированных CD25+ и CD95+ клеток у детей разного возраста как из коренного, так и пришлого населения. Связь этих особенностей с уровнем ДК в лимфоцитах наиболее информативна у детей из пришлого населения: так относительное содержание CD4+ Т-лимфоцитов, индекс CD4/CD8, более высокие у детей дошкольного возраста с низким уровнем ДК, чем с высоким, в то же время мобилизация в кровь активированных CD25+ лимфоцитов у дошкольников из пришлого населения достоверно выше при высоком уровне ДК, чем при низком. У детей-якутов эти параметры имеют возрастные различия и не связаны с уровнем ДК. У детей из коренного населения с возрастом в остром периоде болезни нарастал синтез IgM (по сравнению с детьми до 1 года), а у детей из пришлого населения – нарастал синтез IgA, независимо от уровня ДК. В целом, у детей-якутов наблюдали более значительную стимуляцию синтеза Ig, чем у русских, а связь продукции Ig с уровнем ДК более выражена у детей из пришлого населения.

В результате исследований была установлена большая предрасположенность медленных ацетиляторов к ОРВИ. Именно дети с медленным ацетиляторным фенотипом в большей степени были подвержены осложненному течению, особенно имеющие наиболее низкий уровень N-АТ активности – менее 10%. Выявлено, что дети с уровнем ацетилирования менее 10% следует относить к группе риска заболеваний инфекционной природы. При сравнительном анализе госпитализированных детей, больных ОРВИ, в НИИДИ и в Якутии, установлено, что в СПб среди заболевших преобладали медленные ацетиляторы (96,3%). В Якутии выявлено 62% медленных и 38% - быстрых ацетиляторов среди русских, больных пневмониями; 72% медленных и 28% быстрых ацетиляторов среди якутов. То есть, в условиях Якутии тяжелее болеют даже дети «быстрые ацетиляторы». Данное исследование также имеет медико-социальную эффективность, поскольку благодаря уточнению причин развития осложненного течения ОРВИ у детей различных этнических групп, определены особенности ведения этих пациентов, что позволило снизить частоту необоснованного применения антибиотиков на 9%, сроки выздоровления при пневмониях в среднем на 4 дня.

Также в 2010 году продолжалось выполнение 15 переходных тем, касающихся вирусных и бактериальных (герпесвирусных, респираторных, актуальных кишечных, пневмококковых) инфекций, неонатального вирусного гепатита, демиелинизирующих заболеваний головного мозга, судорожного синдрома, лейкоэнцефалитов, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирусной инфекции у часто болеющих детей раннего возраста с поражением дыхательных путей, совершенствования восстановительного лечения детей, реконвалесценто-нейроинфекций

и совершенствования вакцинопрофилактики. Отделом организации медицинской помощи осуществляется комплексная оценка медицинских технологий, применяемых при инфекционной патологии у детского населения, включающая 1. анализ структуры потребления лекарственных средств в детских инфекционных стационарах (ABC-анализ, частотный анализ с расчетом количества средних суточных доз – DDD), выявление лекарственных средств и нозологических форм, требующих детального анализа; 2. анализ клинической эффективности и переносимости стратегий лечения (в том числе, предлагаемых для вывода на российский фармацевтический рынок) с позиций доказательной медицины в популяции в целом и отдельных субпопуляций пациентов; 3. моделирование прогрессирования заболеваний на основе результатов клинических испытаний и данных российских эпидемиологических исследований (марковские модели, дерево решения); 4. анализ эффективности затрат на лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, и анализ влияния внедрения новых медицинских технологий на бюджет здравоохранения на федеральном и региональном уровнях; 5. разработку стандартов лечения и рекомендаций по лечению инфекционных заболеваний у детей на основе результатов клинических, фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований; 6. оценку региональных различий в подходах к оказанию медицинской помощи детскому населению с инфекционной патологией и детализацию на ее основе применяемых схем лечения с учетом эпидемиологических различий и резистентности основных патогенов.

Следует отметить, что в 2010 году материалы по темам НИР были представлены в виде 21 гранта на конкурс Санкт-Петербурга в сфере научной и научно-практической деятельности, конгрессной деятельности и на инновационные проекты. Выиграны гранты на конгрессную деятельность – проведение регионального семинара по острым вялым параличам, 14.09.2010 г, два гранта физических лиц «Прогнозирование течения менингококковой инфекции у детей» и «Совершенствование диагностики и лечения хронических форм инфекционного мононуклеоза у детей», Грант по проекту Живая система «Инновационные подходы к диагностике и профилактике врожденных инфекций в Санкт-Петербурге»

В 2010 году по результатам работ тем НИР подготовлено 8 новых и усовершенствованных медицинских технологий, среди них «Принципы работы с родителями при проведении прививок детям в лечебно-профилактических учреждениях», «Диагностика системных васкулитов при нейроинфекциях у детей», «Диагностическая тактика сальмонеллезно-протозойной микст-инфекции у детей», «Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых», «Клинико-анамнестический алгоритм выявления детей, предрасположенных к развитию осложнений после вакцинации», «Клинико-иммунологические особенности и дифференцированная тактика терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекции у детей», «Особенности течения и терапии острых пневмоний, осложняющих ОРВИ у детей», «Патогенетическое обоснование терапии и реабилитации детей, перенесших острые кишечные инфекции». Помимо этого подготовлено 8 учебных пособий, такие как «Синдром эндогенной интоксикации при инфекционных

заболеваниях у детей», «Врожденные инфекции у детей: клиника, диагностика, терапия, профилактика», «Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний», «Механизмы антибактериальной резистентности и ее клиническое значение», «Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей», «Возрастные особенности коклюшной инфекции», «Иерсиниозы у детей», «Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей». В 2010 году сотрудниками института проводилась большая патентно-изобретательская деятельность, в результате чего было получено 4 патента, таких как «Способ прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей» (патент № 2372839), «Способ лечения калицивирусной кишечной инфекции у детей» (патент № 2359695), «Способ экспресс-диагностики тяжести интоксикации при генерализованных бактериальных нейроинфекциях у детей» (патент № 2352941), «Способ лечения иерсиниозной инфекции у детей» (патент № 2371174).

Подготовлено также 4 заявки на изобретения и получены на них приоритетные справки.

По результатам тем НИР, проводимых в НИИ детских инфекций, в 2010 году сделано 123 публикации, из них - в центральных медицинских журналах - 63, в материалах конгрессов, форумов, НПК с международным участием - 53.

Изданы в 2010 году Материалы Итоговой XXXII научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей-2010», Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Учебное пособие «Клинический опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2 при инфекционных заболеваниях у детей), Методические рекомендации для врачей «Иксоводовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых», СПб, 2010, 63 с., Учебное пособие «Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика», СПб, 2010, 72 с., Учебное пособие «Возрастные особенности коклюшной инфекции» СПб, 2010, 34 с., Учебное пособие «Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний», СПб, 2010, 84 с., Новая медицинская технология «Вакцинация взрослых и детей мигрантов», СПб, 2010, 24 с., Учебное пособие «Инфекционные невралгии лицевого нерва у детей и лиц молодого возраста» в 2-х частях. СПб, 2010, часть I, 36 с, часть II, 36 с.

По результатам НИР в 2010 г защищена кандидатская диссертация Голякова Д.А. – заочного аспиранта отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы «Клинико-этиологические и патогенетические особенности невралгий лицевого нерва у детей и лиц молодого возраста» по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.01.11 – нервные болезни, две диссертации представлены к защите: «Роль васкулитов в патогенезе нейроинфекций у детей» (Егорова Е.С.) и «Клинико-лабораторные особенности течения сочетанной ВИЧ/туберкулезной инфекции» (Макашева Е.В.)

В учреждении проводилась большая организационная работа по образовательной деятельности. На основании решения Ученого Совета в 2010 г на базе ФГУ «НИИДИ ФМБА России» создано 7 Научно-практических центра, таких как Детский Гепатологический Центр: Руководитель: д.м.н. Горячева Лариса Георгиевна), Центр Врожденных Инфекций (Руководитель: д.м.н. профессор Ва-

сильев Валерий Викторович), Центр Герпесвирусных Инфекций (Руководитель: д.м.н. Бабаченко Ирина Владимировна), Центр Рассеянного Склероза и демиелинизирующих заболеваний у детей (Руководитель: д.м.н. профессор Скрипченко Наталья Викторовна), Центр Иммунопрофилактики детей и взрослых (Руководитель: д.м.н. профессор Харит Сюзанна Михайловна), Центр Клещевых инфекций (Руководитель: д.м.н. Усков Александр Николаевич), Центр Хламидиоза (Руководитель: д.м.н. Позняк Алексей Леонидович).

Организовано и проведено 19 научно-практических конференций и семинаров, среди них городской научно-практический семинар Региональный научно-практический семинар «Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты у детей – 2010», СПб, 11 февраля 2010 года, IX региональная научно-практическая конференция эпидемиологов Санкт-Петербурга, Северо-запада и Центральной России «Эпилепсия – настоящее и будущее», 16 февраля 2010 года, XXXII Итоговая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей - 2010», СПб, 16 марта 2010 года, Семинар для бактериологов по вопросам стандартизации работы бактериологических лабораторий ГУЗ стационарного типа, КЗ СПб, 17 марта 2010 года, Городской научно-практический семинар «Актуальные проблемы клещевых инфекций у детей-2010», СПб, 20 апреля 2010 года, Областной научно-практический семинар «Актуальные проблемы клещевых инфекций у детей-2010», СПб, 21 апреля 2010 года, IV Съезд Российского общества детских патологоанатомов, Выборг, 17-19 мая 2010 года, X Межрегиональная научно-практическая конференция «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний», СПб, 25-26 мая 2010 года, Научно-практическая конференция «Когнитивные и речевые расстройства у детей», СПб, 4 июня 2010 года, IV Российский форум «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург - 2010», СПб, 10-11 июня 2010 года, Областной научно-практический семинар «Актуальные вопросы острых вялых параличей – 2010», СПб, 22 июня 2010 года, Городской научно-практический семинар «Актуальные вопросы острых вялых параличей – 2010», СПб, 14 сентября 2010 года, Заседание ассоциации неврологов Санкт-Петербурга, 14.09.2010 года, Региональный семинар «Дифференциальная диагностика менингококковой инфекции и тактика оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе», Ухта, 20.08.2010 года, Российский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», 20-21 сентября 2010 года, VIII-я ежегодная городская научно-практическая конференция педиатров «Современные проблемы педиатрии», СПб, 29-30 сентября 2010 года, Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 5-6 октября 2010 года, Конференция «К 45-летию отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИДИ», СПб, 26 октября 2010 года, Областной научно-практический семинар «Бактериальные гнойные менингиты и менингококковая инфекция у детей – 2010», СПб, 16 ноября 2010 года.

Сотрудники института участвовали в 10-и отечественных и международных программах клинических испытаний. Сотрудники Института в 2010 году участвовали в работе 95 мероприятий, в том числе 17 мероприятиях

с международным участием. Всего в 2010 году научные сотрудники выступили с 302 докладами, в том числе на Всероссийских и межрегиональных мероприятиях – 245 и Мероприятиях с международным участием – 57, Заседаниях ассоциаций, научных и научно-практических обществ педиатров, инфекционистов, эпидемиологов, иммунологов, неврологов, аллергологов, анестезиологов-реаниматологов, микробиологов – 17 и прочее. Состоялось 23 выступления перед населением в средствах массовой информации по профилактике инфекционных заболеваний у детей и их родителей.

Сотрудниками НИИДИ за 2010 г выполнено экстренных заданий ФМБА – 5, в частности участие в комиссии и составление предварительной справки по изучению случаев заболевания и летальных исходов в Нижне-Туринском детском доме для детей инвалидов, 28.02-03.03.2010, г.Нижне-Туринск, участие в работе комиссии по расследованию причин летальных исходов от менингококковой инфекции в г. Дмитровград (МСЧ 172, ФМБА),

Минздравсоцразвития России – 7, Роспотребнадзора – 1. Подготовлено 43 ответа на запросы различных комитетов и Федеральных структур по экспертной оценке качества оказываемых медицинских услуг в регионах. Научными сотрудниками проводилась большая экспертная деятельность. Подготовлено 56 рецензий, из них на авторефераты – 22, официального оппонента – 8, на статьи – 2, заключение на предполагаемое открытие – 1, на истории болезни – 6, на учебное пособие – 9, на диссертации – 5, на учебную программу – 1. Научными сотрудниками подготовлено 22 отчета в различные инстанции.

Важный раздел научно-практической деятельности в НИИДИ занимает образовательная деятельность по постдипломной подготовке. В 2010 году обучено 13 клинических ординаторов, завершили обучение 2 аспиранта. Обучено на рабочих местах 8 чел., в том числе 2 чел. – в отделе специфической профилактики, 1 чел. – в отделе нейроинфекций, 5 чел. – в отделе функциональных и лучевых методов диагностики. Целевое обучение в СПбГПМА студентки Тихомировой К.К. (2010-2015 гг.). В 2010 году последипломное образование проводилось по программам профессиональной подготовки специалистов на 9 циклах «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики»: на базе НИИДИ – 6, на 2-х прерывистых циклах для врачей и медицинских сестер детских поликлиник Санкт-Петербурга, на выездном цикле в г. Лесном Свердловской

области. Всего обучено 338 врачей и медицинских сестер из Санкт-Петербурга, Ленинградской области, а также из 9 регионов Российской Федерации (Мурманск, Кировск, Сыктывкар, Екатеринбург, Вологда, Красноярск, Комсомольск-на-Амуре, Якутия, г. Лесной Свердловской области).

Важное место в 2010 году уделялось обновлению библиотечного фонда Научной библиотеки НИИДИ. Так, в 2010 году приобретено 32 экземпляра медицинской литературы, в том числе 9 Национальных руководств.

Одним из важных критериев эффективности научной деятельности учреждения являются разрабатываемые новые и усовершенствованные технологии диагностики, терапии и профилактики, внедренные в ЛПУ. Все результаты исследования, оформленные как предложения для внедрения, проходят первичную апробацию в клиниках института, а затем внедряются в стационарах города и страны. В 2010 году в соответствии с планом внедрения научных результатов в практику получено 102 акта внедрения, из них по вопросам диагностики и прогнозирования – 68, по вопросам изучения клинико-патогенетических механизмов, разработки терапевтической тактики и усовершенствования иммунопрофилактики – 37. Акты внедрения представлены из 12 регионов Российской Федерации, таких как Магадан, г. Тюмень, г. Сыктывкар, г. Белгород, г. Вологда, г. Гатчина, г. Великий Новгород, г. Новгород Нижегородской обл., г. Лесной Свердловской обл., г. Киров, г. Калининград, ГЛПУ ТО «Областная инфекционная клиническая больница», а также на местном уровне, на отделениях ФГУ «Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России». В результате внедрения предложений увеличена частота ранней диагностической расшифровки этиологии инфекционного процесса на 12%, сокращены сроки постановки диагноза (до 65% расшифровка в первые 3 суток), снижена частота осложнений при некоторых нозологических формах на 17-31%, уменьшена частота повторных рецидивов на 7%, выздоровление достигнуто в 86% случаев, сокращены сроки госпитализации на 7-9 койко-дней.

Таким образом, научные исследования, проводимые в НИИ детских инфекций и завершенные в 2010 году, выполнялись в соответствии с планом НИР. Результаты научных исследований отличались медико-социальной и экономической эффективностью, высокой воспроизводимостью и простотой внедрения в различных регионах России, что подтверждает их практическую значимость.