

## ИТОГИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ НИИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ ФМБА РОССИИ ЗА 2011 г.

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

### Введение

2012 г. является юбилейным годом для НИИ детских инфекций, которому исполнилось 85 лет со дня основания. Научно-исследовательский институт детских инфекций является единственным научно-исследовательским учреждением подобного профиля в стране. Вся научная деятельность в институте всегда была связана с меняющейся эпидемиологической ситуацией в стране. Ликвидация натуральной оспы, снижение заболеваемости полиомиелитом, дифтерией, кори в стране являлись итогом широкомасштабной научной деятельности института в 1950–1970-е гг. За огромные заслуги перед Отечеством в 1975 г. Институт награжден орденом «Знак Почета». В дальнейшем, в 1980–1990-е гг., решению проблем вирусных гепатитов, уточнению причин развития хронического течения заболевания, отработке тактики лечения при коматозных состояниях при нейроинфекциях, ведению дыхательной недостаточности при пневмониях, ведению детей с эксикозами, развившимся при кишечных инфекциях, были посвящены научные исследования. Сотрудниками института были разработаны методы экспрессной диагностики энтеровирусной, дифтерийной, коклюшной, гемофильной, клещевой, шигеллезной, паротитно-вирусной, Эпштейна – Барр, ротавирусной и оппортунистических инфекций, вирусных гепатитов. Именно НИИ детских инфекций явился инициатором разработки основ оказания медицинской помощи детям с различными инфекциями в РФ, обоснования преемственности в лечении инфекционных больных, необходимости лабораторного подтверждения заболевания, отработки принципов санаторно-курортного лечения реконвалесцентов инфекционных болезней, создания в РФ кабинетов иммунопрофилактики, которые функционируют до настоящего времени. Начиная с первых лет существования, гордость института составляли известные академики и профессора Л.А. Орбели, Н.И. Красногорский – ученик И.П. Павлова, профессора А.С. Грибоедов – ученик В.М. Бехтерева, Н.Г. Данилевич, Н.И. Осинковский, В.О. Мочан, Л.М. Вассерман, А.Б. Воловик, Н.А. Крышова, А.Л. Либов, М.Н. Небытова-Лукьянчикова, В.Н. Чернова, Н.А. Пискарева, И.В. Гользанд, И.Л. Гусарская, Е.А. Лакоткина, М.Н. Сорокина, О.А. Аксенов, А.П. Зинченко, В.В. Иванова и др. Благодаря масштабности и эффективности научных исследований, проводимых в НИИДИ, институт приобрел широкую известность не только в нашей стране, но и за рубежом как инициатор приоритетных научных исследований по инфекционной патологии у детей. Таковым НИИ детских инфекций является и до настоящего времени.

Новый этап в развитии НИИ детских инфекций наступил в 2008 г., когда директором института был на-

значен заслуженный деятель науки РФ академик РАМН профессор Ю.В. Лобзин. За прошедшие 5 лет проведен капитальный ремонт клинического, лабораторного и административного корпусов института. Наряду с существующими 9 научными отделами, такими как отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы, отдел кишечных инфекций, отдел респираторных инфекций, отдел вирусных гепатитов и заболеваний печени, отдел молекулярно-генетических и вирусологических методов исследования, отдел тканевых и патоморфологических методов исследования, отдел микробиологии человека, отдел клинической лабораторной диагностики, отдел функциональных и лучевых методов исследования, с учетом потребности практического здравоохранения созданы 4 новых научных отдела: отдел организации медицинской помощи, отдел молекулярной микробиологии и эпидемиологии, реабилитации и восстановительной терапии. Создание отдела организации медицинской помощи было обусловлено необходимостью научного обоснования принципов организации медицинской помощи детям с инфекционными болезнями, назначением главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения и социального развития РФ по инфекционным болезням у детей директора НИИ детских инфекций академика РАМН профессора Ю.В. Лобзина. В настоящее время отдел организации медицинской помощи непрерывно осуществляет мониторинг эффективности деятельности профильных медицинских учреждений и определяет пути ее совершенствования, а также организует выполнение экстренных заданий ФМБА и Минздрава России по экспертной и консультативной помощи практическому здравоохранению РФ, является координирующим органом между главными специалистами в субъектах Российской Федерации по разработке и усовершенствованию стандартов оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями, образовательных и квалификационных требований к врачам, участвующих в оказании медицинской помощи детям. Анализ заболеваемости детей инфекционными заболеваниями в регионах позволяет определить направления для совершенствования принципов и методов организации медицинской помощи.

За период 2008–2011 гг. приобретено оборудование экспертного класса, такое как Architect с8000, проточного цитофлюориметра FacScam, автоматического гемоагулометра ICL200, иммуноферментного анализатора Tescan SUNRISE, прибора VasTAlert, фиброскана и др. Благодаря этому стало возможным выполнять широкий спектр исследований: гематологических, общеклинических, биохимических, иммунологических, гормональных, микробиологических, оценку кислотно-основного состояния,

гемостаза (исследования эндотелиального, тромбоцитарного и плазменного звеньев). Учреждение сегодня имеет 80% оборудования экспертного класса, что позволяет стабильно проводить научные исследования на высоком качественном уровне.

НИИ детских инфекций специализируется на четырех основных направлениях деятельности: научно-исследовательская, лечебно-диагностическая, образовательная, организационно-методическая. Благодаря реструктуризации и современному оснащению учреждения проведение научных исследований стало возможным на качественно новом уровне. Определены приоритетные научные направления НИИ детских инфекций, такие как совершенствование организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией и вакцинопрофилактики, диагностики инфекционных заболеваний и реабилитации реконвалесцентов после инфекционных заболеваний, комплексное изучение патогенеза и научное обоснование терапевтической тактики при инфекционных заболеваниях у детей. Налажена организационная работа по выполнению 26 научных тем НИР с использованием новых технологий. С целью координации научных и практических вопросов по инфекционной патологии детей в НИИДИ, наряду с существующими центром по окончательной верификации острых вялых параличей и центром вакцинопрофилактики, за последние годы открыты еще 8 научно-практических центров, таких как детский гепатологический центр, центр врожденных инфекций, центр герпесвирусных инфекций, центр рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний у детей, центр иммунопрофилактики детей и взрослых, центр клещевых инфекций, центр хламидиоза, центр респираторно-вирусной инфекции. Центры возглавляют доктора медицинских наук, профессора. Центры выполняют организационно-методическую, научно-исследовательскую, образовательную, консультативную, лечебно-практическую, экспертную функции. Комплексность деятельности центров позволяет не только осуществлять специализированную лечебную и консультативную помощь профильным больным в РФ, формировать регистр профильных больных, но и координировать научные исследования по профильным проблемам и проводить экспертизу спорных случаев заболевания.

НИИ детских инфекций как головное учреждение по профильным проблемам традиционно славился практической значимостью центров, функционирующих на его базе. К примеру, с 1989 г., когда решением Коллегии МЗ РСФСР центру вакцинопрофилактики был придан статус Российского консультативного центра, а с 2010 г. приказом ФМБА № 927 от 14.12.2010 г. – статус центра вакцинопрофилактики управляемых инфекционных заболеваний у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья, основой научно-практической деятельностью является совершенствование организационных основ вакцинопрофилактики. Также на базе отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы с 1997 г. работает городской и областной центр по окончательной верификации острых вялых параличей. За годы работы центра через него прошло более 700 детей, которым требовалась верификация острого паралича и исключение полиомиелита. Благодаря работе центра выявлено, что острые вялые параличи у детей в условиях

глобальной иррадикации полиомиелита характеризуются нозологическим полиморфизмом: от травматических невротаций, ишемических миелопатий до инфекционных полиневротаций и полиомиелита. Все эти состояния манифестируют вялыми параличами. Разработан и внедрен в практику алгоритм диагностики, что позволило снизить частоту диагностических ошибок в РФ на 35%. О роли деятельности научно-практических центров свидетельствует тот факт, что только за последние 3 года обращаемость в НИИДИ за экспертизой спорных и летальных случаев от инфекционных заболеваний детей в РФ составила около 50, выполнение особых поручений ФМБА, Минздрава и Роспотребнадзора по раскрытию вспышек – около 20.

Всего в НИИДИ работает 469 человек, из них высокопрофессиональных научных кадров – 65, в том числе 20 докторов наук, 13 профессоров, 5 доцентов, 1 академик РАМН, 1 член-корреспондент РАМН, 2 заслуженных деятеля науки Российской Федерации и 24 кандидата наук. Количество научных сотрудников, имеющих ученую степень, кандидата и доктора наук, составляет 68%. В последние годы идет процесс омоложения кадрового состава. Так, если в 2010 г. число сотрудников до 39 лет составляло лишь 12 чел. (27,9%), то в 2011 г. достигло 24 чел., что составило 61%. О приоритетности и значимости научных исследований, проводимых в НИИДИ в настоящее время, свидетельствует тот факт, что впервые за всю историю института за период 2008–2011 гг. четыре достижения научных исследований сотрудников НИИДИ удостоены статуса открытия и получены дипломы на открытие. 35 научных проектов выиграли грант на поддержку выполнения этих исследований Комитетом по науке и высшей школе Правительства СПб. Материалы НИИДИ по созданию и внедрению в практическое здравоохранение программных комплексов «Управление иммунизацией» и построение региональных систем сбора и учета информации по вакцинопрофилактике населения в 2012 г. направлены на конкурс работ на соискание премий Правительства РФ в области науки и техники. Только за последние 5 лет сотрудниками института получено 28 патентов, защищено 6 докторских и кандидатских диссертаций, подготовлено около 36 методических указаний и рекомендаций, 40 пособий для врачей, имеется около 600 публикаций, издано 12 монографий.

Сотрудники института входят в редколлегии двух журналов, включенных в перечень ВАК: «Журнал инфектологии», главным редактором которого является академик Ю.В. Лобзин, и журнал «Антибиотики и химиотерапия», входящий в перечень журналов, цитируемых в Web of Science, главным редактором которого является профессор С.В. Сидоренко (руководитель отдела молекулярной эпидемиологии и микробиологии института).

В учреждении функционирует ученый совет, локальный этический комитет, проводятся клинические испытания биологических препаратов и лекарственных средств I–IV фазы. Только за последние пять лет институт участвовал в проведении 17 клинических испытаний, причем 5 из них международных.

Все научные разработки сотрудников института отличаются высокой воспроизводимостью и широкой внедряемостью в практику. Более 100 инновационных технологий внедрены в практическое здравоохранение России и получено около 200 актов внедрения, подтверждающих эффективность результатов научных исследований и их

социальную значимость. Благодаря внедрению этих результатов повышена диагностическая расшифровка ряда инфекций на 17–26%, снижена летальность в 1,3–2,0 раза, сокращена частота неблагоприятного течения инфекционных заболеваний на 13–21%.

В связи с укреплением материально-технической базы института, организацией и совершенствованием системы управления лечебно-диагностическим процессом, развитием системы управления качеством медицинской помощи, увеличением коечного фонда до 350 коек значительно выросло число пациентов, получивших лечение в клинике (6336 детей в 2008 г., 9705 – в 2010 г.), увеличился оборот койки (18,1 в 2008 г., 27,7 в 2010 г.), снизилась летальность до 0,07%, повысилась эффективность лечения за счет использования новых методов, алгоритмов лечения и расширения спектра современных методов диагностики. Для лечения в НИИДИ применяются авторские методики, зарегистрированные в реестре новых медицинских технологий, такие как ликворотрансфузия, обменный плазмаферез, гормональная пульс-терапия, персонализированная иммунотерапия. По авторским методикам проводится прогнозирование течения и исходов инфекционного заболевания. Одновременно с лечением проводится и реабилитация пациентов по индивидуально разработанным схемам для наиболее полного выздоровления. Результатом организации в клинике НИИДИ системы консультативной и лечебной помощи детям из регионов Российской Федерации, лечебных учреждений Санкт-Петербурга и Ленинградской области, учреждений системы ФМБА явилась доступность качественной амбулаторной, стационарной помощи детям со сложными диагностическими случаями, своевременность оказания высокотехнологичной помощи. В институте создана и с успехом функционирует служба эфферентной терапии, где применяется уникальная методика экстракорпорального воздействия на кровь – каскадная двойная плазмафильтрация, позволяющая селективно удалять высокомолекулярные патогенные компоненты крови, что значительно улучшает эффективность лечения больных с тяжелыми формами инфекции и аутоиммунной патологией. В настоящее время ежегодно учреждение получает от МЗ РФ около 100 квот на лечение детей РФ с рассеянным склерозом и аутоиммунными гепатитами, медикаментознорезистентными формами вирусных гепатитов, которым применяются современные технологии эфферентной терапии. Ежегодно получают медицинскую помощь в стационаре около 11 000 детей из всех регионов Российской Федерации. С целью отработки системы преемственности в лечении детей с острыми заболеваниями и на этапе долечивания в институте организована работа дневного стационара для детей с хроническими инфекционными заболеваниями, врожденными инфекциями, функциональными нарушениями и др., а также на базе поликлинического отделения создан амбулаторно-поликлинический центр, рассчитанный на 12 000 посещений в год, где осуществляется консультативная помощь детям и взрослым по актуальным инфекциям.

Учреждение, обладая современной материально-технической базой, высокопрофессиональными научными кадрами, осуществляет образовательную деятельность, которая проводится по следующим направлениям: послевузовское профессиональное образование по специальности «Инфекционные болезни»: в клинической

ординатуре, в аспирантуре, стажировка на рабочем месте. Обучение в аспирантуре осуществляется по специальностям: «Нервные болезни», «Аллергология и иммунология», «Микробиология», «Инфекционные болезни», «Патологическая анатомия», «Вирусология», «Клиническая лабораторная диагностика». Помимо этого, на базе НИИДИ функционируют 5 кафедр, где осуществляется профессиональная переподготовка и повышение квалификации врачей и среднего персонала: кафедра инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки СПбГПМУ, кафедра инфекционных болезней с курсом СПИДа СЗГМУ им. И.И. Мечникова и ВМедА им. С.М. Кирова, кафедра микробиологии СПбГМУ им. И.П. Павлова и НИИ микологии им. П.Н. Кашкина. Каждый год в НИИДИ совершенствуют свои знания около 700 профильных специалистов, которые впоследствии внедряют новые разработки у себя на местах. Кроме того, ежегодно в институте обучается около 25 аспирантов и клинических ординаторов. Ученые института постоянно оказывают методическую и консультативную помощь различным специалистам по профильным вопросам, что позволяет проводить широкомасштабную работу по снижению инфекционной заболеваемости в регионах.

Следует отметить, что НИИДИ активно интегрирован в национальное и мировое научно-образовательное сообщество. Сотрудники учреждения являются членами Союза педиатров России, Национального общества инфекционистов, Экспертного совета по вакцинопрофилактике ослабленных детей при РАМН, Всероссийского общества неврологов, Американской ассоциации содействия развитию науки (The American Association for the Advancement of Science), Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), Американского общества микробиологии (American Society for Microbiology), Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America) и многих других организаций. НИИДИ принимает активное участие в их работе.

Ежегодно НИИ детских инфекций проводит около 20 различных семинаров, конференций, форумов, конгрессов по актуальным вопросам инфекционных заболеваний у детей, в работе которого принимают участие до 500 врачей из 40–60 регионов РФ. За последние 5 лет сотрудниками сделано около 900 докладов на различных форумах. Впервые за всю историю института в 2012 г. МЗ РФ поручило учреждению проведение II Международного форума «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: российский опыт», в котором примут участие около 300 ученых, из них 100 ведущих ученых мира из 12 иностранных государств. В рамках этого форума в симуляционном центре, функционирующем на базе НИИДИ, будут проведены практические семинары по совершенствованию врачебных навыков.

Директор НИИДИ Ю.В. Лобзин является главным внештатным специалистом по инфекционным болезням у детей Минздрава России, президентом международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», вице-президентом Национального общества инфекционистов, президентом ассоциации врачей-инфекционистов СПб и Ленинградской

области. Огромная общественная нагрузка руководителя учреждения позволяет координировать профильную деятельность в стране и развивать ее нормативно-правовую базу. Только за последние годы учреждение разработало порядок оказания медицинской помощи детям с инфекционными и паразитарными заболеваниями, который был утвержден Приказом Минздрава как руководство к действию. Разработаны и находятся на утверждении в МЗ РФ Стандарты оказания медицинской помощи детям с различной инфекционной патологией. Сотрудники учреждения принимали участие в разработке предложений по совершенствованию Национального календаря прививок, что было учтено в новой редакции календаря (Приказ № 51н от 31.01.2011 г.). Постановлением Правительства РФ от 24.12.2011 г. утверждена программа инвестиций в дальнейшее развитие материально-технической базы НИИ детских инфекций с дооснащением самым современным лечебным и диагностическим оборудованием, что обеспечит стабильность прогресса в развитии учреждения.

НИИДИ находится в ведении Федерального медико-биологического агентства. Учредителем и собственником имущества учреждения является Российская Федерация. Функции и полномочия учредителя в отношении учреждения осуществляются ФМБА России. Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России) и Федеральное агентство по управлению государственным имуществом (Росимущество) осуществляют в порядке и пределах, определенных федеральными законами, актами Президента Российской Федерации и Правительства Российской Федерации, полномочия собственника от имени Российской Федерации в отношении федерального имущества, находящегося в оперативном управлении учреждения. Учреждение руководствуется в своей деятельности законодательными и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, нормативными правовыми актами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, актами Федерального медико-биологического агентства, а также уставом учреждения.

#### Итоги научно-исследовательских работ за 2011 г.

Научные исследования в 2011 г. осуществлялись на основании решения ученого совета от 27.05.2010 г. (Протокол № 5) в соответствии с Уставом учреждения (Утвержден Приказом ФМБА от 24.04.2009 г. № 302) и научными направлениями института по разработке организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией, усовершенствованию и разработке экспрессных методов диагностики вирусных и бактериальных инфекций, совершенствованию терапевтической тактики инфекционных заболеваний на основе всестороннего изучения патогенеза, совершенствованию вакцинопрофилактики.

В научных исследованиях принимали участие 65 научных сотрудников, в том числе 20 докторов наук (в том числе 13 профессоров, 5 доцентов, 1 академик РАМН, 1 член-корреспондент РАМН), 2 заслуженных деятеля науки Российской Федерации и 24 кандидата наук, 10 лаборантов-исследователей, 14 аспирантов, 8 клинических ординаторов, 80 врачей отделений. Содействие в выполнении научных исследований оказывал весь персонал учреждения – 423 человека.

По календарному плану в 2011 г. выполнялось 27 тем, из них 11 комплексных тем и 16 фрагментов, в том числе 2 докторских и 14 кандидатских диссертаций. В 2011 г. завершено 8 тем НИР, из них 3 комплексных темы, 4 кандидатских диссертационных фрагмента, 1 фрагмент докторской диссертации.

Среди завершенных НИР все 8 тем охраноспособные и прикладные. Все темы выполнены с внутриинститутским и 5 – внешним комплексированием, с такими научными учреждениями, как СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ЦНИР-РИ, НИИ гриппа, ЭМ РАМН, ГМУ, ЛПУ СПб. В ряде случаев научные исследования осуществлялись в лабораториях других учреждений на взаимовыгодных договорных основаниях без финансовых затрат.

В ходе завершения комплексной темы по *патогенетическому обоснованию тактики терапии и профилактики актуальных кишечных инфекций у детей* установлено, что за период 2007–2011 гг. в этиологической структуре кишечных моноинфекций доминирующее положение занимали гастроэнтериты вирусной этиологии (до 41%), на втором месте – сальмонеллез (20,4%). Эшерихиозы и ОКИ условно-патогенной этиологии составили по 11%. Благодаря внедрению в практическое здравоохранение современных методов диагностики, частота этиологической верификации диарей составила 70% в 2010 г. по сравнению с 45% в 2007 г. Определена эффективность молекулярно-генетических методов исследования в диагностике диарей у детей. Установлено, что с использованием только ПЦР было расшифровано не более 65% случаев ОКИ, а при использовании комплекса методов (ПЦР, бактериологических и серологических) процент верифицированных диарей достиг 80%. Определена сезонная эффективность ПЦР-диагностики. Так, наибольшая частота этиологической расшифровки диарей приходится на зимне-весенний период (71%) по сравнению с летними месяцами (47%). Выявлено, что в структуре кишечных моноинфекций ведущее место занимают вирусные диареи – более 70% за счет снижения доли бактериальных и условно-патогенных кишечных инфекций. Среди детей превалирует ротавирусная инфекция (50–78% в зависимости от года наблюдения). Однако в зимне-весенний период 2009 г. отмечалась высокая частота регистрации норовирусных гастроэнтеритов (40%), а в 2010–2011 гг. их доля значительно снизилась (21%), но при этом возросло число смешанных вирусно-вирусных инфекций (8%) и астровирусных гастроэнтеритов (4%). Установлена возрастная структура вирусных ОКИ в современных условиях. Так, в структуре вирусных гастроэнтеритов до 44,8% случаев составили дети от 1 года до 3 лет, до 19,4% – пациенты в возрасте от 3 до 6 лет. Дети первого года жизни составили 20,7%. В группах детей грудного, младшего дошкольного и дошкольного возраста в этиологии ОКИ до 70% приходилось на ротавирусную инфекцию, до 15% – на норовирусную. В то же время у детей школьного возраста имело место возрастание норовирусных гастроэнтеритов до 36,9% и рост ОКИ энтеровирусной этиологии до 18,8%. Причем среди подростков выявлено увеличение гастроэнтеритов смешанного генеза до 18,2% и наличие астровирусной инфекции до 9,1%. Возможно, такие эпидемиологические особенности связаны со снижением в подростковом возрасте напряженности специфического иммунного ответа к данному возбудителю, так как из литературных источников известно, что к 4 годам 70%

детей имеют иммунитет к астровирусу, который отличается низкой вирулентностью. Выявлено, что в 2010–2011 гг. увеличилась частота регистрации тяжелых форм вирусных ОКИ (до 12%), наиболее часто тяжелые формы регистрируются при ротавирусной инфекции и смешанных гастроэнтеритах. На долю смешанных кишечных инфекций в настоящее время приходится 32,7% (в 2007–2009 гг. – 17%). Основными ассоциациями возбудителей являются ротавирусно-норовирусная, ротавирусно-сальмонеллезная, ротавирусно-эшерихиозная и сальмонеллезно-кампилобактерная инфекции.

Благодаря проведенному исследованию, выявлено уменьшение частоты выделения сальмонелл с 62% в 2008 г. до 18% в 2010 г., при этом наблюдался постепенный подъем заболеваемости эшерихиозами, и к 2010 г. доля диареогенных эшерихий в структуре бактериальных кишечных инфекций составила более 50%. В 2010–2011 гг. бактериальные кишечные инфекции представлены в основном эшерихиозами и кампилобактериозом. Установлено, что в 2007–2008 гг. доля эшерихиозов составляла 8% и 7% соответственно, с повышением частоты выделения к 2009 г. до 22%, а в 2010 г. эшерихиозы составили 51% бактериальных диарей, из них моноинфекция регистрировалась у 44%, остальные 66% переносили смешанную кишечную инфекцию. В этиологической структуре эшерихиозов значительно преобладали энтеропатогенные кишечные палочки. Установлено снижение частоты выделения шигелл с 15% до 1% при резком росте доли кампилобактерной инфекции в структуре бактериальных кишечных инфекций с 6% в 2007 г. до 30% в 2010 г. Также установлена возрастная структура эшерихиозов: до 70% составили дети до 1 года. Энтеропатогенные эшерихиозы преобладали у детей от 1 мес. до 12 лет, причем с возрастом имел место достоверный рост энтероинвазивных эшерихиозов. Определена эволюция классической сезонности эшерихиозов. Так, в 2008–2009 гг. энтероинвазивные и энтеротоксигенные кишечные палочки преобладали зимой (классически характерна летняя сезонность). Выявлено преобладание в Санкт-Петербурге к 2006–2007 гг. заболеваемости сальмонеллезом, вызванным *S. typhimurium* (до 30%), в отличие от 2002–2005 гг., когда превалировала заболеваемость сальмонеллезом, вызванным *S. enteritidis*. С 2009 г. началось снижение заболеваемости, вызванной *S. typhimurium* (до 18,8%), за счет увеличения доли инфекции, обусловленной другими серотипами сальмонелл (12,9%).

В ходе выполнения данной темы установлены особенности клинического течения вирусных диарей у детей. При ротавирусной инфекции преобладает водянистая диарея с явлениями метеоризма, тогда как норовирусные гастроэнтериты характеризуются преимущественно наличием синдрома рвоты, а для аденовирусных характерны более выраженные общинфекционные симптомы и наличие умеренно выраженного катарального синдрома. Энтеровирусные гастроэнтериты отличаются более выраженным диарейным синдромом по сравнению с ротавирусными, в то время как астровирусная инфекция протекает с наименее выраженной клинической симптоматикой. Доказано, что течение смешанных вирусно-вирусных гастроэнтеритов определяется доминирующим возбудителем – ротавирусом.

Благодаря выполнению данной темы установлены клинико-иммунологические особенности ОКИ у детей в

зависимости от возраста. Так, при сальмонеллезной инфекции частота развития тяжелых форм составила при сальмонеллезе, вызванном *S. enteritidis*, 9,1% и вызванном *S. typhimurium* – 8,7%. Но у детей, больных сальмонеллезом, вызванным *S. enteritidis*, боли в животе были в 2 раза продолжительнее, чем при сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium*, а диарейный синдром длительно сохранялся при сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium* ( $5,83 \pm 0,23$  дней против  $4,26 \pm 0,18$  дней,  $p < 0,05$ ). Выявлены различия в клинической картине заболевания в зависимости от возраста. Так, частота развития тяжелых форм была практически в 2 раза выше у детей школьного возраста по сравнению с детьми раннего возраста (12,5% против 7%). Известно, что выраженность общинфекционного синдрома и местных проявлений острой инфекции отражает особенности защитных воспалительных и иммунных реакций – системных и локальных. Установлено, что при среднетяжелой форме сальмонеллеза ответ системы цитокинов у больных младше 5 лет характеризовался значительным подъемом уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и g-ИФН, с одновременной выраженной активацией синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, РАИЛ и ИЛ-4. У больных старше 5 лет уровень всех цитокинов, кроме g-ИФН и РАИЛ, был существенно ниже, причем эти соотношения сохранялись и при обследовании в периоде реконвалесценции. Доказано, что независимо от возраста тяжелая форма сальмонеллеза ассоциируется с низким уровнем продукции общего IgE – важного фактора регуляции иммунного ответа, тогда как у детей младше 5 лет дополнительно имеет место еще и возрастание уровня ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  на фоне резкого снижения продукции ИЛ-10 (по сравнению со среднетяжелой формой). Изменения цитокинового статуса у детей старше 5 лет были качественно иными: отмечено резкое усиление продукции противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 и РАИЛ при снижении уровня g-ИФН. Не исключено, что слабый ответ цитокинов врожденного иммунитета – ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , а при тяжелой форме и главного медиатора Th1 – g-ИФН послужил причиной большей частоты и длительности некоторых симптомов сальмонеллеза (анорексии, рвоты, болей в животе) у больных старше 5 лет по сравнению с пациентами младшей группы.

Выявлены различные иммунологические особенности при сальмонеллезной инфекции в зависимости от серотипа сальмонелл. При сальмонеллезе, вызванном *S. enteritidis*, имела место выраженная возрастная динамика. Максимальный уровень в крови ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 и ИЛ-4 имел место у детей младшей группы, а минимальный – у пациентов старше 7 лет. В то же время системная продукция g-ИФН незначительно снижалась с возрастом, а синтез  $\alpha$ -ИФН, напротив, у больных старшей группы возрастал. Вероятно, это связано с тем, что с возрастом в результате повторных встреч с *S. enteritidis* у детей накапливаются Т- и В-клетки иммунологической памяти, которые негативно регулируют ответ цитокинов врожденного иммунитета. Выявленные особенности течения инфекции у дошкольников (от 4 до 7 лет), возможно, обусловлены оптимальным сочетанием умеренной продукции про- и противовоспалительных цитокинов врожденного иммунитета (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10) с достаточно высоким уровнем главного медиатора Th1 – g-ИФН, который обеспечивает более быстрое купирование местного вос-

палительного процесса. При сальмонеллезе же, вызванном *S. typhimurium*, в старшей группе системный ответ ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 и ИЛ-4 был более высоким, чем в младшей, в то время как продукция  $\gamma$ -ИФН – достоверно ниже. Такая особенность иммунной защиты при данной инфекции, возможно, связана с тем, что у большинства больных инфекция была первичной из-за редкой встречаемости данного возбудителя в последние 10–15 лет. По этой причине у больных старшей группы не сформировались механизмы иммунологической памяти, которые снижают ранний синтез цитокинов вспомогательными клетками (макрофагами, дендритными клетками). Можно предположить, что у больных старшей группы отличия клинических проявлений сальмонеллеза *S. typhimurium* связаны именно с ранним интенсивным ответом как провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , так и главного противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

На основании проведенного исследования уточнены патогенетические особенности вирусных и бактериальных диарей у детей. При изучении эндогенной интоксикации установлено, что в остром периоде болезни максимально увеличен уровень веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме при ОКИ смешанной этиологии, тогда как их значения в эритроцитах не имели выраженных отличий. Исследование в динамике показало, что к концу первой недели заболевания происходит постепенное снижение данных показателей, но при вирусных и смешанных диареях оно более пролонгировано, а при бактериальных – происходило быстрое снижение до нормальных цифр. На основании изучения системного воспалительного ответа при ОКИ установлено, что максимальная выраженность увеличения таких белков острой фазы, как  $\alpha$ -1-антитрипсин и гаптоглобин имела место при бактериальных и вирусных ОКИ, в то же время при смешанных ОКИ уровни этих белков были ниже, что говорит о возможно сниженной системной воспалительной реакции и острофазного ответа у этих пациентов. Уровень же  $\alpha$ -2-макроглобулина, белка, который вступает в системный ответ после 7 дня от начала болезни, у всех больных достоверно не отличался. Выявлено, что динамика белков острой фазы была более выраженной при ОКИ бактериальной этиологии, причем к моменту реконвалесценции наблюдались снижение таких белков острой фазы, как  $\alpha$ -1-антитрипсин и гаптоглобин. Отмечалась тенденция к уменьшению уровня трансферрина к периоду реконвалесценции. Доказано, что при вирусных диареях на ранних сроках от начала заболевания у 40% детей в периферической крови отмечался лейкоцитоз, с нейтрофильным сдвигом более чем у 60%, увеличением палочкоядерных форм в 65% случаев. Следовательно, наличие лейкоцитоза с нейтрофилезом у больных на ранних сроках заболевания ОКИ не является диагностическим критерием инвазивной диареи и не может являться абсолютным показанием для назначения антибактериальной терапии.

При сравнительном анализе *клинических проявлений норовирусных гастроэнтеритов* выявлено, что в группе детей со среднетяжелым течением норовирусной этиологии у 72,9% детей ( $n=124$ ) было гладкое течение с выздоровлением к  $4,23 \pm 0,13$  дню, а в 23,6% случаев ( $n=46$ ) отмечалось негладкое течение заболевания с продолжительностью  $8,3 \pm 0,42$  дня ( $P < 0,05$ ). Среди 46 детей, переносивших среднетяжелую форму с негладким течением

норовирусной инфекции, выделены две подгруппы больных. Первая подгруппа включала 26 детей в основном в возрасте старше 4 лет с длительными проявлениями системных и локальных симптомов инфекции до 9 дней и более. Вторая подгруппа состояла из 20 детей в возрасте до 4 лет с увеличением продолжительности заболевания до 7–8 дней и с пролонгацией выделения норовируса в среднем до 12-го дня (по сравнению с обычными сроками 6–7 дней). Анализируя клинические данные в 3 группах со среднетяжелым гладким и негладким течением (волнообразным течением и длительным вирусовыделением) норовирусной инфекции, можно заметить, что в группе с волнообразным течением длительность основных симптомов была достоверно больше, чем в группах с гладким течением и длительным вирусовыделением ( $9,35 \pm 0,43$  дня против  $4,23 \pm 0,13$  дня и  $7,05 \pm 0,74$  дня соответственно,  $p < 0,05$ ). Такая же закономерность отмечалась в продолжительности повторных рвот, ухудшении характера стула, длительности симптомов интоксикации (лихорадки, вялости, анорексии) и сохранении местных гастроинтестинальных симптомов (тошноты, болей и урчания в животе). Длительность вирусовыделения была достоверно больше у детей 3-й группы ( $12,4 \pm 0,82$  дня против  $6,44 \pm 0,18$  дня в 1-й группе и  $9,4 \pm 0,48$  дня во 2-й группе,  $p < 0,05$ ). При оценке частоты встречаемости клинических симптомов в трех группах существенных различий не найдено.

Выявлено, что волнообразное течение норовирусного гастроэнтерита чаще было связано с наличием сопутствующих инфекций (ОРВИ, хронический аденоидит, инфекции мочевыводящих путей, острые синуситы, бронхиты и т.д.) и дисбиозом кишечника, способствующих снижению иммунного ответа на внедрение вируса. Длительное вирусовыделение, в основном, было ассоциировано с отягощенным преморбидным фоном у больных детей (гипотрофия, гипохромная анемия, атопический дерматит, органическое поражение ЦНС, дискинезия желчевыводящих путей).

При оценке иммунного статуса обнаружено, что негладкое течение норовирусной инфекции в обеих подгруппах детей (с негладким волнообразным течением и негладким течением с длительным вирусовыделением) было связано с низким уровнем общего IgE ( $25,6 \pm 8,6$  кЕ/л и  $33,4 \pm 11,1$  кЕ/л против  $69,1 \pm 15,3$  кЕ/л при гладком течении норовирусного гастроэнтерита,  $p < 0,05$ ) и сопровождалось сниженной системной продукцией цитокинов ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 наряду с усилением синтеза ИЛ-1 $\beta$ . У детей 2-й группы к этому присоединялся дефицит синтеза ФНО- $\alpha$ , а 3-й – подавление продукции ИЛ-4. В целом, у детей обеих подгрупп с негладким течением реакция иммунной системы оказалась недостаточно эффективной для своевременной элиминации вируса из организма. Повидимому, основным слабым звеном противовирусной защиты являлся недостаток продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , тогда как дефицит противовоспалительного цитокина ИЛ-10 на фоне активации синтеза ИЛ-1 $\beta$  определял выраженные клинические проявления инфекции. При изучении возрастных особенностей иммунопатогенеза выявлено, что только у детей до 1 года наблюдали существенное снижение уровней IgA, IgM и IgG относительно возрастной нормы. У детей 1-го года жизни отмечалась самая низкая продукция ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , а ИЛ-10 у 7 из 8 детей этой возрастной группы вообще отсутствовал. С воз-

растом концентрации ИЛ-1 $\beta$  нарастали, опять несколько снижаясь у детей старше 7 лет. Уровни ФНО $\alpha$  и ИЛ-10 были наибольшими у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, а концентрации РАИЛ были заметно выше у больных старше 3 лет. Возрастных особенностей синтеза ИФН- $\alpha$ , ИЛ-8 и ИЛ-6 при норовирусном гастроэнтерите мы не обнаружили. Реакция со стороны цитокинов Th1- и Th2-типов также имела характерные особенности у пациентов разного возраста. Главным из них было постепенное снижение продукции ИФН- $\gamma$  с возрастом и значительно более высокие концентрации ИЛ-4 в возрасте от 1 года до 3 лет и от 3 до 7 лет. У детей 1-го года жизни коэффициент ИФН- $\gamma$ /ИЛ4 был гораздо выше, чем у больных старше 1 года, что указывало на преимущественно клеточный тип развивающегося у них иммунного ответа.

В рамках данной темы также усовершенствованы принципы этиопатогенетической терапии иерсиниозной инфекции у детей. Отработана тактика этиотропной терапии псевдотуберкулеза и иерсиниоза. Доказано, что препаратом выбора в терапии иерсиниозов по-прежнему является левомицетин, который можно применять парентерально или перорально. Высокую эффективность при иерсиниозной инфекции сохраняют аминогликозиды II поколения. Однако у больных, получавших цефотаксим или гентамицин, частота рецидивов составляет 10–12% против 1–2% у больных, получавших левомицетин. Хороший терапевтический эффект получен при использовании защищенных пенициллинов при среднетяжелых формах инфекции. Длительность антимикробной терапии при тяжелом и осложненном течении болезни составляет 14–21 день. Препаратом выбора в терапии тяжелых форм иерсиниозов являются цефтриаксон, левомицетин внутривенно или внутримышечно или цефотаксим в сочетании с амикацином. При гастроинтестинальной форме кишечного иерсиниоза оправданным является использование эрсефурила, интетрикса, бисептола. К препаратам резерва относятся парентеральные цефалоспорины 3-го поколения (цефтазидим, цефтриаксон, цефперазон), аминогликозиды 2–3-го поколения (амикацин, нетромицин), фторхинолоны, тетрациклины, метронидазол. Обоснованная иммунотропная терапия показана при тяжелом и осложненном течении псевдотуберкулеза и иерсиниоза, препаратами выбора являются внутривенные иммуноглобулины (особенно при микст-инфекциях), полиоксидоний, по показаниям глюкокортикоиды коротким курсом. Разработана тактика диспансерного наблюдения реконвалесцентов псевдотуберкулеза и иерсиниоза, заключающаяся во взаимодействии специалистов всех уровней от стационара до санатория.

Работа имеет значимую медико-социальную и экономическую эффективность. Благодаря внедрению в практику разработанной тактики рациональной диагностики ОКИ, разработке критериев прогнозирования течения норовирусных гастроэнтеритов и иерсиниозов у детей и усовершенствованию терапии, снижена частота длительного бактерио- и вирусывыделения на 18% и продолжительность пребывания больных в стационаре на 3–6 дней.

В 2011 г. завершена комплексная тема по совершенствованию методов диагностики и диспансеризации неонатальных гепатитов. В ходе данного исследования проведен ретроспективный анализ 73 летальных случаев детей с поражениями печени за 10 лет в стационарах г. Санкт-Петербурга. Установлено, что в структуре леталь-

ных исходов первое место занимали пациенты с неонатальными гепатитами (НГ) – 54 ребенка (72,6%), у которых в качестве инфекционных возбудителей преобладали вирусы герпеса и бледная трепонема – 27,0% и 11,0% соответственно. Частота хламидийной инфекции и генерализованных бактериальных инфекций составила 8,0%. Вместе с тем, у 45,0% НГ остались неverified. Выявлено, что в раннем детском возрасте среди причин смертельных исходов регистрировались: врожденные пороки развития (ВПР) билиарного тракта (5,5%), синдром Рея (2,7%), развитие билиарного цирроза печени (4,4%). Летальные исходы от вирусных гепатитов В, В+D, В+С, гепатитов неуточненной этиологии и аутоиммунных гепатитов (8,1%), злокачественных новообразований печени (2,2%) были установлены лишь в старшей возрастной группе.

В ходе данного исследования за период 2009–2011 гг. под наблюдением находилось 70 пациентов. Диагноз НГ в большинстве случаев был установлен или заподозрен при госпитализации в детские стационары Санкт-Петербурга, где детям проводилась активная терапия. Для окончательной верификации диагноза, коррекции терапии и дальнейшего диспансерного наблюдения дети направлялись в НИИ детских инфекций.

По этиологической структуре из 70 пациентов у 34 (48,6%) были выявлены инфекционные агенты, причем у подавляющего большинства (82,4%) – вирусы группы герпеса – CMV, HSV, EBV и их различные комбинации. Изолированная инфекционная природа заболевания была выявлена у 22 пациентов из 34, у остальных имело место комбинированное поражение. У 16 пациентов (22,9%) причиной тяжелого НГ послужили различные виды вне- и внутривенного холестаза, вызванные такими нозологическими формами, как атрезия ЖВП (8 чел.), киста холедоха (1 чел.), болезнь Байлера (1 чел.), синдром Аладжиля (1 чел.), несиндромальная гипоплазия желчных протоков (3 чел.), а также тирозинемия (1 чел.) и дефицит  $\alpha$ 1-АТ (1 чел.). Следует отметить, что в большинстве случаев холестатический НГ сопровождался инфекционным процессом, что было подтверждено методом иммуноцитохимии в биоптате. Врожденный фиброз печени в сочетании с поликистозом почек был выявлен у 3 детей. Неverified пациентами остались лишь 14,3% (n=10) НГ, причем, 6 случаев из них пришлось на гепатоцеллюлярную форму. Диагностические трудности в данном случае были связаны с кратковременной циркуляцией возбудителя и, как следствие, с легким течением и быстрым выздоровлением. С первично-хронической HCV-инфекцией наблюдалось 19 детей (27,1%).

Определены клинические формы НГ. Так, пациенты с гепатоцеллюлярной формой составили 20,0% (n=14), с холестатической формой без фиброза печени – 17,1% (n=12), с холестатической формой с развитием фиброза печени – 31,4% (n=22), причем выраженный фиброз/цирроз был зарегистрирован у 63,6% больных. Первично-хронический гепатит С в результате перинатального контакта протекал исключительно в безжелтушной форме, без развития холестаза и фиброза печени, однако имел ряд закономерностей, в связи с чем был выделен в отдельную группу – 27,2% (n=19). У 3 пациентов (4,3%) был диагностирован врожденный фиброз печени. Таким образом, удельный вес пациентов с фиброзом печени составил 35,7%.

Корреляции между формой НГ и видом инфекционного возбудителя получено не было. В современной литературе остается дискуссионным вопрос о роли CMV в формировании пороков развития желчевыводящей системы. При гепатоцеллюлярной форме цитомегаловирус был выявлен у 50,0% больных, при холестатических формах с развитием фиброза и без частота его выявления колебалась от 62,5 до 66,7%. Учитывая, что процент верификации при гепатоцеллюлярной форме был самый низкий, с уверенностью говорить о роли CMV в формировании тяжелых форм НГ достаточно сложно, более весомую роль играет срок инфицирования.

Оценка первичного статуса при рождении показала, что масса тела была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже в группе с холестатическим НГ, что можно объяснить более поздними сроками внутриутробного инфицирования, и как следствие, ЗВУР у части детей и высоким процентом недоношенных в этой группе. У детей с фиброзом/циррозом печени первоначальные средние массо-ростовые показатели не отличались от таковых при гепатоцеллюлярной форме, однако в дальнейшем было отмечено отставание в развитии. В данной группе клиническая симптоматика была представлена максимально: желтуха (100,0%), интоксикационный (64,3%), геморрагический (50,0%) синдромы, кожный зуд (42,9%), ахолия (71,4%), уробилия (78,6%), гепатомегалия (100,0%), спленомегалия (85,7%).

Максимальное увеличение размеров печени из-под края реберной дуги было выявлено при холестатических формах (без фиброза и с фиброзом печени) и составило  $2,1 \pm 0,3$  см и  $3,3 \pm 0,3$  см соответственно. У 12 пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени отмечалась тенденция к прогрессированию гепатомегалии до  $3,8 \pm 0,3$  см в динамике. Нормализация размеров печени при холестатической форме без фиброза и HCV-инфекции отмечалась медленнее, чем при гепатоцеллюлярной форме НГ. Тяжесть течения НГ с фиброзом также подтверждалась наличием спленомегалии у трети пациентов со средним значением –  $1,5 \pm 0,2$  см, что было обусловлено признаками портальной гипертензии.

Анализ биохимических показателей при первичном обследовании выявил умеренную цитолитическую активность в группе с гепатоцеллюлярной формой НГ, которая составила в среднем  $135,8 \pm 27,7$  ед/л, тогда как у детей с холестатической формой НГ и HCV-инфекцией регистрировался минимальный цитолиз до  $103,5 \pm 21,0$  ед/л (до 2 норм). Динамическое обследование позволило выявить нормализацию уровня АлАТ у пациентов с холестатической формой без развития фиброза уже через 1–1,5 месяца ( $1,3 \pm 0,2$ ). Течение гепатоцеллюлярной формы НГ и первично-хронического гепатита С характеризовалось более длительным цитолизом и колебалось в пределах 1,5–2 норм с нормализацией к  $3,5 \pm 0,4$  мес. и  $5,2 \pm 1,0$  мес. соответственно. По уровню АсАТ достоверных различий между этими группами получено не было. Вместе с тем, наблюдалось изменение соотношения уровня печеночных фракций АлАТ/АсАТ за счет преобладания фракции АсАТ в динамике – 1:1,5–2 при холестатических формах.

Несмотря на более длительную гиперферментемию при гепатоцеллюлярной форме НГ, у 85,7% пациентов было достигнуто выздоровление. В связи с низкой информативностью аминотрансфераз в отношении прогноза и исхода заболевания, дополнительно было проведено

изучение белков острой фазы (БОФ) с целью возможности их использования с прогностической целью.

Определены прогностические критерии БОФ при НГ. При концентрации СРБ в диапазоне 0,3–0,6 г/л, альфа1-АТ – в диапазоне 145,0–210 мг/дл и альфа2-МГ в диапазоне 200,0–260,0 мг/дл прогнозируют легкое течение; при концентрации СРБ в/ч. в диапазоне 2,0–6,0 мг/л, альфа1-АТ выше 240,0 мг/дл, альфа2-МГ выше 290,0 мг/дл прогнозируют тяжелое течение; при значениях СРБ в/ч – менее 0,3 г/л или более 1,0 г/л, альфа1-АТ – менее 100,0 мг/дл или более 200,0 мг/дл, альфа 2-МГ – выше 270,0 мг/дл прогнозируют затяжное течение. Чувствительность и специфичность определения БОФ в установленных диапазонах была высокой и колебалась в пределах 86–95% в зависимости от формы НГ.

Купирование гипербилирубинемии при гепатоцеллюлярной форме отмечалось в среднем ко 2–3-му ( $2,7 \pm 0,4$ ) месяцу жизни, тогда как при холестатическом гепатите без фиброза печени нормализация уровня билирубина имела место лишь к 4–5-му ( $4,3 \pm 0,5$ ) месяцу и более. Ни один случай ХГС не сопровождался желтухой. Маркеры холестаза (щелочная фосфатаза и ГГТП) в вышеперечисленных группах были выше в группе с холестатическим гепатитом, однако не превышали нормальных значений, вероятно, вследствие проводимой ранее патогенетической терапии. Средние показатели цитолиза и холестаза у пациентов с холестатическим НГ с формированием ФП были достоверно выше, без существенной тенденции к снижению в динамике.

При анализе белково-синтетической функции печени грубых нарушений выявлено не было. Отмечено более низкое содержание общего белка при первичном обследовании у детей с холестатическим НГ без фиброза, вероятно, обусловленное недоношенностью.

Ответ системы цитокинов у детей с разным течением НГ имел существенные различия при поступлении ребенка в стационар. У детей с благоприятным течением процесса и выздоровлением имела место значительная активация системной продукции ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4, при слабом подъеме уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8. Неэффективность раннего ответа системы цитокинов у детей с затяжным течением НГ иллюстрируется дальнейшей стимуляцией синтеза не только ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4, но и мощных провоспалительных цитокинов врожденного иммунитета – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и, в меньшей степени ФНО- $\alpha$ . Максимально высокий уровень ИЛ-8 в сочетании с подъемом ИЛ-6 при отсутствии адекватного ответа противовоспалительного цитокина ИЛ-10, очевидно, способствуют развитию фиброза печени. Таким образом, определение уровня сывороточных цитокинов при поступлении детей с НГ позволяет прогнозировать дальнейшее течение процесса и формирование осложнений.

С целью определения степени фиброза печени большинству детей (55 чел.) проводилась эластография печени. В группах с гепатоцеллюлярной формой, холестатической без ФП и ХГС средний показатель составил  $4,0 \pm 0,3$ – $4,8 \pm 0,5$  кПа, что соответствует F0 по METAVIR. При холестатической форме с минимальным фиброзом ( $n=8$ ) значения находились в пределах F1 ( $6,9 \pm 0,1$  кПа), в группе с выраженным фиброзом/циррозом печени ( $n=14$ ) – F4 ( $34,8 \pm 8,2$  кПа).

Проведено морфофункциональное исследование у 10 детей в возрасте от 24 до 112 дней жизни. У большин-



ства детей биопсия печени была проведена интраоперационно, части детей выполнена пункционная биопсия печени (ПБП), в 1 случае морфологическое исследование проведено на секционном материале. Выраженность патологических процессов в печени и активности определяли с помощью шкалы METAVIR. Дополнительно проводилось обследование на маркеры вирусных гепатитов и вирусов группы герпеса методом иммуноцитохимии. У большинства обследуемых (60,0%) причиной патологических изменений в печени послужила внепеченочная билиарная атрезия. Морфологические изменения при атрезии внепеченочных желчных протоков (АВЖП) включали наличие внутриклеточного, капиллярного и протокового холестаза, а также пролиферацию желчных протоков, степень выраженности которых достоверно увеличивалась с возрастом ( $p < 0,05$ ). Воспалительные изменения были выявлены у всех больных. Степень гистологической активности колебалась в пределах А1-3 и не зависела от возраста. У многих детей были выявлены признаки формирования фиброза печени: фиброз портальных трактов, формирование фиброзных септ, причем с увеличением возраста степень выраженности ФП также увеличивалась от F1-2 до F3-4 в более поздние сроки. Было установлено, что результаты морфологического исследования зависели от возраста пациента, что подтверждает необходимость максимально ранней диагностики, в особенности АВЖП.

Исходы неонатальных гепатитов: выздоровление – 32,9% ( $n=23$ ), затяжное течение с длительной гепатомегалией, гиперферментемией и в ряде случаев с формированием хронического гепатита – 30,0% ( $n=21$ ), тяжелое течение с формированием фиброза печени от минимального и умеренного до выраженного фиброза/цирроза печени – 37,1% ( $n=26$ ), по 15,4% ( $n=4$ ) из них пришлось на трансплантацию печени и летальный исход.

В ходе проведенного исследования разработан алгоритм обследования и диспансерного наблюдения для детей с НГ. Новизна алгоритма заключается в постановке клинической формы НГ на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования и выявления наличия или отсутствия определенных критериев. Главной задачей является максимально ранняя дифференциальная диагностика холестатической формы НГ от внепеченочного холестаза, в том числе АВЖП, что при своевременной диагностике позволит провести раннее хирургическое лечение, предотвратить развитие билиарного цирроза печени и улучшить прогноз заболевания. В схеме обследования также предложены методы диагностики для определения причины внутрипеченочного холестаза, а также тактика терапии для каждой формы заболевания.

Работа имеет медико-социальную и экономическую эффективность, поскольку предложенный алгоритм обследования и диспансерного наблюдения для детей с НГ позволили повысить выявляемость и этиологическую расшифровку НГ. Число неверифицированных случаев НГ снизилось с 40% до 14%, что способствовало раннему началу этиотропной терапии и улучшению исходов заболевания.

Также в 2011 г. завершена тема по *совершенствованию восстановительного лечения детей с острыми нейроинфекциями*. В результате исследования установлено, что среди 150 детей с острыми нейроинфекциями в возрасте

от 1 мес. до 18 лет преобладали больные с бактериальными гнойными менингитами (БГМ) – 78 больных, из них с менингококковой инфекцией (МИ) было 41 человек (52,6%), с пневмококковым менингитом (ПМ) – 6 (7,7%), с Ниб-менингитами – 21 (26,9%) и у 10 человек этиология менингита была не установлена (12,8%). Среди пациентов всех этиологических групп преобладали мальчики, составившие 53,6% при МИ, 60% при ПМ и 71,4% при Ниб-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 большинство составили больные старше 5 лет (53%) и дети первого года жизни (30%), тогда как при Ниб-менингитах основная масса заболевших (70%) была среди детей от 1 до 5 лет. С вирусными энцефалитами (ВЭ) обследовано 34 человека (вызванные группой герпес-вирусов – 21, клещевыми – 4, энтеровирусными – 4, неустановленной этиологии – 5). Среди заболевших ВЭ преобладали дети старше 4 лет (68,9%).

На основании анализа выявлено, что течение БГМ существенно не отличалось от предыдущих лет, а исходы были обусловлены развитием осложнений острого периода. Так, при менингококковых менингитах, протекавших относительно благоприятно, в острый период заболевания имели место такие осложнения, как отек головного мозга (12,2%), внутричерепная гипертензия различной степени выраженности (34,1%), СШ (24,4%), реже субдуральный выпот (4,8%), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (2,4%), нейросенсорная тугоухость (4,8%). При пневмококковых менингитах достоверно чаще развивался отек головного мозга (66,7%), инфаркты мозга (16,7%), а при гемофильных – синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (28,6%), гипертензионно-гидроцефальный синдром (57,1%), субдуральный выпот (14,3%). Острая нейросенсорная тугоухость диагностировалась у больных ПМ и Ниб-менингитом примерно с одинаковой частотой (16,7% и 14,3% соответственно). В связи с этим наиболее благоприятные исходы наблюдались при менингококковых менингитах: выздоровление в периоде ранней реконвалесценции было отмечено в 66,2% случаев, развитие гипертензионно-гидроцефального и церебралитического синдромов – в 9,7% и 7,3% случаев соответственно, формирование симптоматической эпилепсии было отмечено у 1 больного. Наблюдение за больными в катамнезе с проведением курсов реабилитации выявило полное выздоровление в 88%.

При ПМ летальность составила 33,3% (2 больных), выздоровление без неврологического дефицита отмечалось только у 1 больного (16,6%), у 1 пациента отмечалось сочетание гипертензионно-гидроцефального синдрома с нейросенсорной тугоухостью, у другого – с симптоматической эпилепсией, у 1 пациента развился церебралитический синдром. Проведение реабилитационных мероприятий в катамнезе привело к купированию судорожных пароксизмов на фоне антиконвульсантов у больного с симптоматической эпилепсией, купировался церебралитический синдром.

Выздоровление от Ниб-менингита отмечалось в 42,8% случаев, у 14,3% сформировалась стойкая нейросенсорная тугоухость, у 1 ребенка (4,8%) – симптоматическая эпилепсия. У 8 пациентов (38,1%) отмечались проявля-

ния лобно-мозжечковой атаксии различной степени выраженности, которые при проведении курсов реабилитации в течение 2 лет исчезли у 6 больных, а у 2 остались в виде резидуальных явлений легкой степени.

При ВЭ в остром периоде летальность составляет 11%, а выраженный неврологический дефицит в виде парезов, гиперкинетического синдрома и эпилепсии сформировался в 2/3 случаев. При наблюдении в катамнезе стойкие неврологические нарушения сохраняются более чем в половине случаев, а в 15% заболевание принимает хроническое течение.

За время наблюдения за пациентами ни у одного из них не было отмечено формирования синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Имеющиеся нарушения памяти и внимания укладывались в картину церебрального синдрома и купировались назначением ноотропов и сосудистых препаратов. Однако у 8 пациентов диагноз синдрома дефицита внимания и гиперактивности был выставлен до перенесенной нейроинфекции. Во всех случаях перенесенное заболевание усугубляло течение СДВГ, что требовало длительной комплексной реабилитации, включающей назначения медикаментозной терапии и занятий с психологом.

Для улучшения исходов БГМ и ВЭ в комплексную терапию этих заболеваний было включено применение препарата Ронколейкин. Для подтверждения терапевтической эффективности препарата Ронколейкин был проведен анализ течения и исходов заболевания у 10 больных с БГМ и 16 детей с ВЭ (группа 2) в возрасте от 1 года до 17 лет. При БГМ у 4 больных был диагностирован ММ, у 5 – Ниб, у 1 – ПМ. Этиологическая структура больных с ВЭ была следующая: группа герпес-вирусов – 10 человек, энтеровирусы – 2, вирус клещевого энцефалита – 2, неустановленная этиология – 2. Группу сравнения составили 10 больных с БГМ (6 с ММ, Ниб – 3 и ПМ – 1) и 18 больных с ВЭ (группа герпес-вирусов – 13 человек, энтеровирусы – 2, вирус клещевого энцефалита – 2, неустановленная этиология – 1), получавших стандартную этиотропную и патогенетическую терапию без препарата Ронколейкин (2 группа). Основные группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, этиологии и тяжести течения заболевания. Всем пациентам основных групп независимо от возраста препарат Ронколейкин вводился внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (500 000МЕ) в 100–400 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 1–2 мл/мин 1 раз в день ежедневно № 3–5 в зависимости от тяжести состояния. Оценка клинических симптомов острого периода БГМ показала, что использование препарата Ронколейкин способствовало достоверному сокращению длительности интоксикации (с  $9,3 \pm 1,4$  до  $6,5 \pm 1,60$  суток), уменьшению продолжительности лихорадки (с  $6,4 \pm 1,7$  до  $5,8 \pm 1,8$  суток), общемозговой симптоматики (с  $6,9 \pm 0,5$  до  $5,1 \pm 0,2$  суток), сохранения менингеальных симптомов (с  $11,1 \pm 1,2$  до  $7,3 \pm 1,8$  суток). Сроки санации ликвора и длительность стационарного лечения были достоверно более короткими в группе больных, в комплексную терапию которых был включен препарат «Ронколейкин» ( $9,3 \pm 1,5$  дня против  $13,2 \pm 1,7$  дня и  $17 \pm 0,5$  дня против  $21 \pm 4$  дня соответственно,  $p < 0,05$ ).

Катамнестическое наблюдение за детьми с БГМ обеих групп осуществлялось через 1, 3 и 6 месяцев после выписки из стационара. Выявлено, что как к моменту выписки, так и при наблюдении через 1–6 месяцев в основной

группе отмечалось достоверно более редкое выявление различных неврологических нарушений среди больных, получавших ронколейкин. Кроме того, среди детей группы сравнения даже через 6 месяцев после перенесенного БГМ выявлялись достаточно серьезные неврологические синдромы, такие как эпилепсия и гидроцефальный синдром. Среди пациентов основной группы через 3 месяца церебральный синдром отмечался в 20% случаев, а через 6 месяцев очаговой неврологической симптоматики и жалоб не выявлялось. У детей группы сравнения имело место длительное сохранение церебрального синдрома до 3 месяцев в половине случаев, а также неврологического дефицита через 6 месяцев у 20% детей.

Использование ронколейкина в комплексном лечении детей с ВЭ обеспечило более быстрое купирование клинических симптомов и позволило добиться более благоприятного исхода, как к моменту выписки, так и через 3, 6 и 12 месяцев, уменьшить средний показатель неврологического дефицита по шкале EDSS в 2,1 раза: с  $2,5 \pm 1,0$  до  $1,2 \pm 0,5$ ,  $p < 0,01$ , а также сократило частоту рецидивов заболевания в 3,2 раза (с 20% до 6,3%). При оценке отдаленных результатов было выявлено, что исчезновение очаговых изменений на МРТ через 6 месяцев отмечалось у 31,25% детей основной группы, а в группе сравнения – только у 16,6%.

Таким образом, применение препарата Ронколейкин при БГМ и ВЭ существенно улучшает течение и исходы у этих заболеваний. В результате проведенной работы разработаны комплексы восстановительного лечения при различных неврологических синдромах у детей – реконвалесцентом нейроинфекций, включающие адресное назначение ноотропов, энергокорректоров и ангиотропных препаратов.

В ходе выполнения темы отработана дифференцированная тактика физиотерапевтического лечения при нейроинфекциях у детей в зависимости от характера и степени тяжести неврологического дефицита. Так, при поражении периферической нервной системы (поли- и мононейропатии, невриты лицевого нерва) ФТЛ начиналось с проведения противоотечной терапии. С этой целью применялась магнитотерапия и фотохромотерапия с использованием зеленого света. На втором этапе лечение зависело от тяжести и характера неврологического поражения: при демиелинизирующем типе поражения проводился электрофорез с сосудистыми препаратами, а при аксональном или смешанном типе к терапии дополнительно подключали электрофорез с нейропептидами (кортексин) и нейромедином. На заключительном этапе проводилась стимулирующая терапия при помощи СМТ-фореза.

При церебральном и астеноневротическом синдромах применялось сочетание электрофореза с сосудистыми препаратами с фотохромотерапией зеленым или красным светом. При спастических парезах комплекс ФТЛ включал электрофорез с миодакломом и сосудистыми препаратами, парафиново-озокеритные аппликации и фотохромотерапию синим и зеленым светом. При резидуальных энцефалопатиях, сформировавшихся в результате органического поражения ЦНС, наряду с сосудистыми и ноотропными препаратами, проводилось введение эмоксипина при помощи электрофореза по глазничной методике № 7–10.

Работа имеет важное медико-социальное значение, поскольку совершенствование восстановительной терапии

при нейроинфекциях позволило снизить частоту грубых неврологических нарушений на 14%.

В 2011 г. завершено выполнение темы докторской диссертации по *совершенствованию дифференциально-диагностических, патогенетических и терапевтических аспектов лейкоэнцефалитов у детей*. В исследование было включено 302 пациента с энцефалитами (ЭФ) в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в клинику НИИДИ за период 2001 по 2011 г. Диагностика ЭФ основывалась на наличии очаговых неврологических симптомов и установлении роли инфекционных возбудителей в их развитии, а также положительной динамики от проводимой терапии.

В результате комплексной клинико-лучевой и нейрофизиологической диагностики проводилась оценка морфоструктурных характеристик ЭФ у детей. Установлено, что среди ЭФ наиболее часто наблюдается поражение белого вещества с развитием ЛЭ (75,8%), реже встречается поражение серого вещества или ПЭ (16,9%), а также диффузное вовлечение структур ЦНС или ПАНЭ (7,9%). Средний возраст пациентов с ЭФ составил  $5,3 \pm 1,2$  лет, а наименьшей была группа до 1 года (9,9%). Среди ЭФ мальчики и девочки достоверно не различались по частоте (52,3% и 47,7% случаев соответственно). Летальность при ЭФ за период 2001–2010 гг. составила 1,3%, в том числе среди ЛЭ – 0,4%, ПАНЭ – 4,5%, а при ПЭ – 3,9%.

Выявлены возрастные особенности ЭФ у детей, зависящие от морфоструктурной характеристики заболевания. Так, возраст детей с ЛЭ колебался от 1 года до 17 лет, а в среднем составил  $8,8 \pm 1,9$  лет. Отмечался рост случаев заболевания ЛЭ в возрасте от 4 до 6 и от 13 до 17 лет (27,5% и 31,9% соответственно). Установлено, что в этой возрастной группе ЛЭ составляют до 95% среди всех ЭФ. В отличие от ЛЭ, возраст детей с ПАНЭ в 86,4% случаев был младше 3 лет, а в среднем составил  $1,6 \pm 0,2$  года. ПЭ составили 1/2 случаев ЭФ до 1 года и 30% – среди детей от 7 до 12 лет. Вероятно, взаимосвязь возраста и морфоструктурных характеристик ЭФ у детей определяется особенностями строения ЦНС, различной гидрофильностью мозговой ткани, а также этапами формирования иммунного ответа и развитием возрастных нейрогормональных изменений. Среди этиологических факторов ЭФ основное место занимала вирусная инфекция, составившая 76,4%. Установлено, что в этиологии ЛЭ в 74,2% случаев имеют значение вирусные агенты, среди которых герпесвирусы составляют 78%, тогда как развитие ПАНЭ в 82% случаев обусловлено врожденной герпесвирусной инфекцией, а при ПЭ в 45,1% случаев имеет значение вирус клещевого энцефалита. Наиболее часто наблюдалось острое течение ЭФ – 56,3%, реже затяжное – 17,5% и хроническое – 26,2%. Выявлено, что при ЛЭ и ПЭ преобладало острое течение, а для ПАНЭ – хроническое течение, составившее 68%.

Установлено, что особенности клинических проявлений, характер течения и исходы ЛЭ зависят от этиологии и возраста. Так, при остром течении, наблюдавшемся в 56,7% случаев, и в 1/2 случаев, вызванном вирусом варицелла-зостер, как и при затяжном течении (19,7%) в 28,9% случаев, ассоциированном с боррелией бургдорфери, до 71–80% составляют дети младше 12 лет. Хроническое течение (23,6%) в 76% случаев связано с вирусами Эпштейна – Барр и герпесом 6-го типа и в 63% случаев встречается среди детей старше 13 лет.

Острое течение ЛЭ характеризовалось нарастанием неврологических симптомов от нескольких часов до 5–6 суток, в среднем в течение  $3,1 \pm 0,4$  суток, с последующей стабилизацией процесса на протяжении 1–10 дней (в среднем  $4,2 \pm 1,4$  дней) и обратным регрессом симптомов в течение 1–5 месяцев. При остром течении ЛЭ в 92,3% случаев выявлялись общеинфекционная симптоматика в виде лихорадки и интоксикационного синдрома. В 86,2% случаев отмечалось развитие менингеальных симптомов, а также общемозговой симптоматики в виде головной боли, вялости, повторных рвот. Нарушение сознания до уровня оглушения отмечалось у 31,5% больных. Среди неврологических симптомов преобладали мозжечковые нарушения до 84,3% и пирамидная симптоматика. Тяжесть неврологической симптоматики зависела от наличия очаговых изменений на МРТ, которые отсутствовали у 53,8% (1 группа) и выявлялись у 46,2% детей (2-я группа) с острым течением ЛЭ. Так, оценка по EDSS достоверно различались у детей 1-й и 2-й групп ( $4,2 \pm 0,5$  и  $6,4 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ). При этом у детей 1-й группы преобладали рефлекторные нарушения при отсутствии парезов, а у больных 2-й группы парезы выявлялись достоверно чаще (70% против 11,4%), а также чаще возникали нарушения черепных нервов (65% против 7,1%,  $p < 0,05$ ). Если период нарастания симптомов не имел различий у детей 1-й и 2-й групп, то период обратного регресса был короче у детей 1-й группы ( $2,1 \pm 0,6$  и  $4,5 \pm 1,1$ ,  $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о том, что большая выраженность структурных изменений и появление очагов на МРТ определяют длительность репарации. При остром течении наиболее часто развивалось изолированное поражение головного мозга, составившее до 92,9% случаев заболевания. В исходе ЛЭ выздоровление отмечалось в 76,2% случаев. Затяжное течение характеризовалось более продолжительным периодом нарастания симптомов от 2 недель до 4 месяцев (в среднем  $3,2 \pm 0,4$  месяца) и периодом регресса, который колебался от 6 до 12 месяцев. Особенностью затяжного течения было наличие очаговых изменений на МРТ во всех случаях заболевания. Период нарастания симптомов у 86,7% детей характеризовался развитием обострений и появлением новых симптомов и/или нарастанием старых. Обострения при затяжном течении ЛЭ возникали через 2 недели – 4 месяца (в среднем через  $1,5 \pm 0,2$  месяца) и, как правило, имели большую тяжесть по сравнению с первым эпизодом болезни. В отличие от пациентов с острым течением, более редким было развитие общеинфекционных (48,9%) и общемозговых симптомов (44,5%). Среди неврологических симптомов наиболее часто выявлялись мозжечковые нарушения (93,3%) и парезы (86,7%), расстройства функции черепных нервов (68,8%) и чувствительности (55,8%). Дети с затяжным течением ЛЭ имели наибольшую выраженность неврологической симптоматики по шкале EDSS ( $7,1 \pm 0,9$  балла). В отличие от острого течения, достоверно реже отмечалось изолированное поражение головного мозга (44,4%), а в 55,6% случаев в процесс вовлекался спинной мозг и/или периферические краниальные и спинальные нервы. В исходе затяжного течения ЛЭ развитие легкого неврологического дефицита отмечалось в 84% случаев. При хроническом течении ЛЭ во всех случаях продолжительность нарастания неврологической симптоматики была более 6 месяцев, а в среднем составила  $9,2 \pm 1,5$  месяцев. У всех детей наблюдалось мультифазное течение демие-

линизирующего процесса с развитием обострений. Длительность нарастания симптоматики наблюдалась в течение 1–5 дней, а обратный регресс имел место в течение 9–18 месяцев, в среднем  $12,5 \pm 2,2$  месяцев. В 90% случаев в дебюте заболевания симптомы были стертыми. Среди симптомов наиболее часто встречались расстройства чувствительности, пирамидная и мозжечковая симптоматика. Оценка по шкале EDSS на момент госпитализации составила от 2,0 до 9,5 баллов, но в среднем  $6,0 \pm 0,9$  балла. Особенностью хронического течения ЛЭ было частое развитие диффузного демиелинизирующего процесса с заинтересованностью как головного, так и спинного мозга и зрительных нервов в виде синдрома оптикоэнцефалита или оптикоэнцефаломиелита в 61,2% случаев с исходом в РС в 44,4% случаев. В отличие от ЛЭ, для ПЭ было характерно превалирование парезов над рефлекторными пирамидными расстройствами, а также редкость чувствительных нарушений в сочетании с высокой частотой судорожного синдрома (96,1%) и нарушений сознания (80,4%). Для ПАНЭ было характерно наличие парезов и мозжечковых нарушений на фоне когнитивных расстройств (100%).

Таким образом, локализация процесса в структурах ЦНС с преимущественной заинтересованностью серого и/или белого вещества определяет особенности клинической картины и исходы ЭФ у детей. Исходы ПЭ и ПАНЭ были достоверно менее благоприятны, чем исходы ЛЭ. Так, при ПЭ наблюдалось развитие эпилепсии в исходе заболевания в половине случаев и развитие остаточного неврологического дефицита в 39,3% случаев. Тем не менее в 29,3% наблюдалось выздоровление без неврологического дефицита. Для ПАНЭ было характерно наличие когнитивных нарушений различной степени в 77,3% случаев, а также дефицита в половине случаев и эпилепсии у 22,7% детей.

Оценка морфоструктурных параметров ЭФ у детей позволила установить особенности ЛЭ, в отличие от ПЭ и ПАНЭ, а также в зависимости от характера течения заболевания. Лучевая МР-картина ЛЭ характеризовалась наличием очагов, имеющих преимущественную локализацию в белом веществе ЦНС различного диаметра и количества в 69,4% случаев. Наиболее часто встречались диссеминированные ЛЭ с наличием 2 и более очагов (86,2%), реже отмечалось диффузное (5%) и одноочаговое (8,8%) поражение белого вещества. Размеры очагов колебались от 3 мм до 5 см, но в 89,3% не превышали 2 см, в отличие от ПАНЭ, для которых очаговые изменения в белом веществе имели во всех случаях диффузный характер и сочетались с поражением подкорковых структур и атрофией коры, с наличием участков геморагий в 4,5%, а также пороков мозга в 36,4% случаев. При ПЭ очаговые изменения во всех случаях характеризовались поражением подкорковых структур в 62,7%, реже – в коре и субкортикальных отделах. В 9,8% случаев причиной развития очагов при ПЭ было развитие окклюзии артерий на фоне инфекционного процесса чаще с поражением среднемозговых, в том числе в 3,9% с развитием синдрома мойя-мойя. Выявлены особенности лучевой картины ЛЭ при различном течении. Так, для острого течения ЛЭ в 78,3% случаев выявлялись до 5 очагов, а у 18,3% детей – только 1 очаг, из них в 63,6% случаев одиночный очаг определялся только при DWI-изображении и не выявлялся FLAIR-ИП. Среднее количество очагов составило  $3,8 \pm 1,5$ , которые локализо-

вались чаще в субкортикальных отделах (41,7%). Отличительной особенностью острого течения было достоверно более редкое расположение очагов в мозолистом теле ( $p < 0,01$ ) по сравнению с затяжным и хроническим течением. Накопление контраста в очагах наблюдалось в 50% случаев, а явления масс-эффекта у 75% детей, что было обусловлено преобладанием воспалительно-отечного компонента. При затяжном течении было характерно многоочаговое поражение белого вещества, в среднем количество очагов составило  $6,5 \pm 1,4$ . Часто воспалительный процесс локализовался инфратенториально (66,7%): в ножках и полушариях мозжечка, в области моста и продолговатого мозга и перивентрикулярно в 44,4% случаев, а в 46,7% случаев выявлялись очаги в мозолистом теле. Достоверно чаще по сравнению с острым течением наблюдались очаги в области спинного мозга (44,4% против 10%,  $p < 0,05$ ). У 88,9% детей выявлялись изменения при T1-ВИ, что свидетельствовало о большей выраженности поражения белого вещества ЦНС. Достоверно чаще по сравнению с острым течением определялись явления атрофии (44,4%) и реже – масс-эффект (31,3%). Хроническое течение характеризовалось появлением на МРТ многоочагового поражения белого вещества одного или обоих полушарий с одновременным вовлечением спинного мозга в 74,4% случаев. Наличие более 10 очагов выявлено у большинства пациентов (74,1%), а среднее количество очагов составило  $15,6 \pm 4,2$ . Очаговые изменения имели преимущественно инфратенториальную (85,2%) и перивентрикулярную (83,3%) локализацию, а в 90,7% случаев выявлялись очаги в области мозолистого тела и на T1-ВИ. Атрофические изменения и участки глиоза определялись у 93,6% пациентов, а накопление контраста в 85,2%. Установлены корреляции между частотой неврологического дефицита в исходе заболевания и локализацией очагов в стволе и ножках мозжечка ( $r = 0,59$ ).

Отличительные особенности имела динамика очаговых изменений при ЛЭ, ПЭ и ПАНЭ. При ЛЭ очаговые изменения в белом веществе регрессировали в течение 3–6 месяцев после терапии при остром течении и в течение 1–2 лет (при затяжном) с сохранением зон глиоза в 88,9%. Отличительные особенности имела динамика очаговых изменений при ЛЭ, ПЭ и ПАНЭ. Прогрессирование симптоматики при ЛЭ и ПАНЭ коррелировало с появлением новых и/или увеличением старых очагов в белом веществе, тогда как при ПЭ сопровождалось регрессом очаговых изменений острого периода и нарастанием атрофического процесса ( $r = 0,85$ ). Выявлено, что для определения активности очагов при ЭФ можно использовать не только введение контраста, но и DWI-ИП с расчетом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Наличие ИКД в очагах от 0,7 до  $0,9 \times 10^{-3}$  подтверждало сохраняющееся воспаление и демиелинизацию, а при ИКД более  $0,95 \times 10^{-3}$  – формирование зон глиоза. При проведении МР-трактографии выявило наиболее выраженное обеднение большинства трактов головного мозга у всех обследованных пациентов с ПЭ и ПАНЭ, а также в 50% у детей с хроническим течением ЛЭ. При МР-спектроскопии среди детей с острым течением ЛЭ на МРТ отмечалось повышение пиков Cho во всех случаях наличия очагов на МРТ, а также в 1/2 случаев при их отсутствии. При затяжном течении у всех обследованных наблюдалось повышение пиков Cho, Cr и myo-inositol, отражающие процесс демиелинизации, а при хрони-

ческом течении – как повышение пиков Cho, Cr и myo-inositol, так и снижение пика NAA и отношения NAA/Cr и NAA/Cr в половине случаев, что отражало как демиелинизацию, так и дегенерацию с развитием аксоно- и нейропатии. Позитронно-эмиссионная томография выявила нарушение метаболизма глюкозы при ПАНЭ, ПЭ и при ЛЭ с хроническим течением, коррелирующее с когнитивными нарушениями и/или двигательным дефицитом. При доплерографии и/или дуплексном сканировании сосудов головного мозга у детей с острым течением ЛЭ выявлено снижение показателей линейной скорости кровотока, преимущественно в среднемозговых и переднемозговых артериях, у детей с очаговыми изменениями на МРТ в 91,7% случаев среди пациентов с острым течением ЛЭ и ПЭ. При затяжном и хроническом течении ЛЭ, а также при ПАНЭ превалировали признаки венозной дисциркуляции со снижением скоростей в 59% случаев и наличия ретроградного кровотока в базальных, глазничных и яремных венах в 35,3% случаев. Выявлены особенности изменений вызванных потенциалов (ВП) при различном течении ЛЭ. Установлено, что наиболее часто изменения ВП выявлялись при исследовании ССВП при стимуляции n. tibialis. Однако характер этих изменений имел особенности у детей с различным течением ЛЭ. Так при остром течении ЛЭ, вне зависимости от наличия очагов на МРТ, в 70% наблюдалось повышение амплитуд коркового ответа P37, что свидетельствовало о раздражении нейронов коры на фоне остро текущего инфекционного процесса в белом веществе. При затяжном течении ЛЭ достоверно чаще по сравнению с острым течением отмечалось патологическое увеличение показателей межпиковых интервалов N22-P37 ССВП n. tibialis и N13-N20 ССВП n. medianus (в 84,8 и 51,5% случаев), а также достоверно чаще изменялось время проведения по спинному мозгу, что проявлялось большей частотой изменений межпикового интервала N22-N30 по сравнению с острым течением (21% и 57,6%,  $p < 0,01$ ). При хроническом течении ЛЭ изменения со стороны ВП характеризовались как нарушениями проведения, так и снижением амплитудных характеристик функциональной активности нейронов коры и ствола. При этом демиелинизирующий процесс носил диффузный характер с большей частотой нарушения проведения по зрительным путям и нарушением со стороны когнитивных ВП до 74%.

На основании клинико-этиологических и морфоструктурных особенностей ЛЭ у детей была разработана рабочая классификация, позволяющая унифицировать диагностику и регистрацию пациентов с инфекционными поражениями белого вещества.

Представлена нейроэндокринная и иммунобиохимическая характеристика ЛЭ у детей. Установлено, что острое течение характеризуется повышением продукции кортизола ( $960 \pm 105$  нмоль/л); умеренной активацией процессов свободно-радикального окисления (СРО): в среднем ХЛ  $\max = 1,4 \pm 0,19$ ; светосумма ХЛ  $= 187,5 \pm 39$ ; увеличением альбуминового индекса до  $5,03 - 6,6$ , а также нормальным содержанием основного белка миеллина (ОБМ) в ЦСЖ более чем в  $\frac{1}{2}$  случаев. При затяжном течении наблюдаются более высокие показатели продукции кортизола в среднем до  $1312 \pm 156$  нмоль/л, выраженная активация процессов СРО (в среднем ХЛ  $\max = 2656 \pm 0,56$  и светосумма ХЛ  $= 453 \pm 113$ ), повышение содержания ОБМ в ЦСЖ в среднем до  $3,6 \pm 0,6$  нг/мл.

Хроническое течение ЛЭ было сопряжено с низким показателем кортизола ( $547 \pm 70$  нг/мл) и прогестерона ( $2,8 \pm 0,8$  нмоль/л), увеличением СТГ ( $15,5 \pm 2,5$  МЕ/л), низкой активацией СРО (ХЛ  $\max = 0,61 \pm 0,15$ , светосумма ХЛ  $= 93 \pm 41$ ), увеличением индекса интрацеребрального синтеза (ИИС) IgG до  $9,6 - 10,7$  и содержанием ОБМ до  $9,0$  нг/мл и выше (в среднем  $7,4 \pm 1,2$  нг/мл). Можно предположить, что у пациентов с хроническим ЛЭ не наблюдается защитного повышения СРО (активации дыхательного взрыва), что приводит к медленному течению инфекционного процесса и отсутствию элиминации возбудителей. Более высокие показатели ИИС у детей с хроническим течением ЛЭ свидетельствуют о том, что гиперпродукция IgG при ЛЭ обладает повреждающим действием на белое вещество ЦНС и является маркером прогрессирования заболевания. Увеличение альбуминового индекса при остром течении заболевания свидетельствовало о преимущественном нарушении ГЭБ на ранних этапах заболевания. Оценка содержания половых гормонов у пациентов с ЛЭ позволила установить зависимость нарушений в продукции половых гормонов с неблагоприятным прогнозом и развитием рассеянного склероза. Установлено, что при неблагоприятном прогнозе нарушения содержания половых гормонов выявлялись достоверно чаще, чем при благоприятном исходе (79,2% против 25%). Наиболее частые изменения наблюдались у детей обоего пола в показателях содержания прогестерона. Имелись особенности нарушения продукции гормонов в зависимости от пола. Выявлена корреляционная зависимость между показателями СРО и содержанием гормонов на протяжении болезни. Выявлены достоверные взаимосвязи между интенсивностью ХЛ и уровнями кортизола при остром течении ( $r = 0,74$ ). У больных с хроническим течением ЛЭ корреляционные зависимости выявлены между показателями ХЛ и гормональными характеристиками и были более выраженными. Так, у девочек установлена положительная корреляция ХЛ с уровнем прогестерона (0,71) и эстрадиола (0,64), а отрицательная корреляция – с уровнями ЛГ (-0,76), тестостерона (-0,45) и пролактина (-0,44). У мальчиков положительная корреляция ХЛ установлена с уровнем прогестерона (0,51) и отрицательная – с эстрадиолом (-0,64). Разработаны критерии прогноза исходов инфекционных ЛЭ у детей, позволяющие определять риск развития РС. Установлено, что к факторам риска относятся: возраст пациентов старше 11 лет; наличие ретробульбарного неврита в анамнезе или при поступлении по данным клинического осмотра и/или нейрофизиологического обследования; многоочаговое (более 10 очагов) поражение белого вещества ЦНС на МРТ в режиме FLAIR-ИП, а также дисбаланс половых гормонов в крови (ФСГ, ЛГ, прогестерона, тестостерона и эстрадиола). Учет этих параметров позволяет построить модель логистической регрессии и рассчитать вероятность развития неблагоприятного исхода ЛЭ у детей в 91,7% случаев.

Установлено, что наиболее эффективен клеточный ответ Th1-типа с увеличением ИФН- $\gamma$  в крови ( $455,6 \pm 89,1$  пг/мл) и ЦСЖ *in vivo* и *in vitro*, что является отражением интенсивного клеточного иммунного ответа Th1-типа против возбудителя инфекции, обеспечивающего своевременную его элиминацию. Преобладание Th2 над Th1 сопряжено с синтезом ФНО- $\alpha$ , замедленной стимуляцией системы комплемента и затяжным течением. Хроническое течение характеризовалось дефицитом цитокинов

Th1 и Th2, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сочетании с гиперактивацией С3, С3а и С5а фракций комплемента и увеличением IgE, повышением уровня ОБМ в ЦСЖ (в среднем  $7,4 \pm 1,2$  нг/мл) с развитием анти-тельного и клеточного аутоиммунного ответа к миелиновому белку. На основании полученных результатов и литературных данных представлена гипотетическая модель патогенеза ЛЭ 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 интраклеточного 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 персистенции возбудителя в клетках глии и к развитию аутоиммунного процесса с последующей демиелинизацией и дегенерацией белого вещества ЦНС.

Разработан алгоритм диагностики ЛЭ у детей, основанный на поэтапном проведении клинкоморфоструктурных, нейроэндокринных, иммунологических и патобиохимических исследований с учетом характера течения заболевания, который способствует ранней диагностике и своевременной коррекции терапии. Рекомендованы для практического здравоохранения алгоритм лечения ЛЭ у детей, основанный на комплексной этиотропной, иммунокорректирующей с включением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G, а также нейрометаболической терапии в сочетании с методами экстракорпоральной детоксикации. Разработан алгоритм активной диспансеризации реконвалесцентов.

Результатом внедрения научных исследований НИР № 032-02 в практику явилось снижение летальности при энцефалитах по сравнению с 1996–2000 гг. с 22% до 1,3%, уменьшена частота неврологического дефицита на 19%, увеличена частота выздоровления с 48% до 72%.

В 2011 г. завершена тема по *микробиологическим особенностям сальмонеллезно-протозойной микст-инфекции у детей*. В ходе проведенного исследования определены микробиологические характеристики возбудителей сальмонеллезно-протозойной микст-инфекции, выявлены клинико-анамнестические и клинико-лабораторные особенности заболевания у детей. Установлена высокая частота формирования смешанных форм сальмонеллеза, ассоциированного с лямблиозом, в опытной группе детей (117 детей,  $70,48 \pm 3,54\%$ ), тогда как в контрольных группах детей с шигеллезом и иерсиниозом частота формирования смешанных с лямблиозом форм составила  $25 \pm 15,31\%$  (2 реб.) и  $40 \pm 20,91\%$  (2 чел.) соответственно.

Разработан высокоэффективный метод ранней диагностики сальмонеллеза, ассоциированного с протозоозами, основанный на одновременной индикации в одной биопробе кала О-соматических антигенов сальмонелл и цистных форм кишечных простейших, на основе цитопрозооскопии и реакции непрямой иммунофлюоресценции (решение о выдаче патента на изобретение № 2009123968/15 (039197) от 09.02.2011 г. «Способ диагностики течения сальмонеллезно-протозойных острых кишечных инфекций у детей»). В основе технологии индикации цист простейших и О-соматических антигенов сальмонелл лежит одновременное окрашивание

мазков из одной пробы фекалий: карболовым фуксином по Цилю – Нильсену (для индикации кислотоустойчивых кишечных простейших), 1% раствором Люголя (для обнаружения цист лямблий) и методом НИФ (для выявления антигенов сальмонелл) с использованием поливалентных (либо групповых) адсорбированных сальмонеллезных сывороток. Наличие специфического свечения тела микробной клетки сальмонелл (соматического антигена) на поверхности цист простейших является основанием для постановки этиологического диагноза – «сальмонеллез, ассоциированный с протозоозом».

Результаты обнаружения сальмонелл в пробах биологического материала (испражнений) от больных, полученные при постановке реакции НИФ с сальмонеллезными групповыми сыворотками с одновременной постановкой контролей с использованием АТСС №35664 штаммов, были сопоставимы с результатами культурального метода (выделения возбудителя) и РНГА с поливалентным эритроцитарным О-антигенным сальмонеллезным диагностикумом ( $100 \pm 1,1\%$ ;  $96,2 \pm 1,2\%$ ;  $91,9 \pm 1,1\%$  соответственно).

Применительно к совершенствованию этиологической диагностики сальмонеллеза у детей нами разработан лабораторный алгоритм, включающий: экспресс-метод индикации цист простейших и О-соматических антигенов сальмонелл, изучение клинико-лабораторных и клинико-анамнестических показателей, уровня местного неспецифического секреторного Ig A в копрофильtrate, серологических свойств и адгезивной активности сальмонелл по отношению к цистам лямблий, а также антибиотикорезистентности штаммов сальмонелл и характера развития глубоких микроэкологических нарушений просвета толстой кишки.

Изучение этиологической структуры ОКИ показало, что серологические типы сальмонелл, обуславливающие сальмонеллез (моно- и сочетанную с лямблиозом инфекцию), относились к трем серологическим группам: В, С<sub>1</sub> и D. Серологическая группа В (n=37,  $23,7 \pm 3,41\%$ ) включала: *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhimurium v. copenhagen* и *Salmonella kingstone*, серологическая группа С<sub>1</sub> – два серологических типа – *Salmonella infantis* и *Salmonella virchow* (n=7,  $4,49 \pm 1,66\%$ ). Серологическая группа D оказалась доминирующей и была представлена только одним серологическим вариантом – *Salmonella enteritidis* (n=112,  $71,79 \pm 3,6\%$ ,  $p \leq 0,01$ ).

Оценивая участие двух основных серологических вариантов – *Salmonella typhimurium* и *Salmonella enteritidis* в развитии сальмонеллезной (моно-) и сочетанной сальмонеллезно-лямблиозной инфекции у детей различных возрастных групп следует указать, что их значимость была не равнозначна. Из 54 заболевших детей в возрасте до 3 лет, у большинства из них (n=37,  $68,52 \pm 6,32\%$ ) была обусловлена сальмонеллами серологической группы В, и только у 17 ( $31,48 \pm 6,32\%$ ) – сальмонеллами серогруппы D, в частности, *Salmonella enteritidis* ( $p < 0,01$ ). Между тем штаммы *Salmonella enteritidis* оказались основными возбудителями сальмонеллеза (n = 72,  $92,31 \pm 3,02\%$ ), ассоциированного с лямблиозом, у детей в возрасте от 3 до 7 лет и старше ( $p < 0,001$ ). Частоту регистрации сальмонеллеза, ассоциированного с лямблиозом, обусловленного сальмонеллами группы В, в группе детей дошкольного и школьного возраста можно объяснить тесным обще-

нием детей этой возрастной группы в организованных коллективах и их низкой самоорганизацией. Штаммы серотипа *Salmonella typhimurium* серологической группы В, наделенные характеристиками «госпитальных» штаммов (множественной антибиотикорезистентностью и  $\beta$ -лактамазной активностью) и выделенные от детей дома ребенка, являлись основным этиологическим фактором сальмонеллеза у детей в возрасте до 1 года ( $n=6$ ). Сложившаяся ситуация в группе детей в возрасте до 1 года соответствует современным представлениям о ведущей роли сальмонелл серологической группы В в возникновении внутрибольничных вспышек, связанных с полирезистентностью штаммов *Salmonella typhimurium* к большинству антибактериальных препаратов, а также высоким риском заражения сальмонеллами этой серологической группы именно детей раннего возраста.

Другие серологические типы группы В – *Salmonella typhimurium* v. *sorensen* и *Salmonella kingstone* у детей в возрасте от 1 года до 3 лет занимают ведущие позиции в возникновении сальмонеллёза, ассоциированного с инвазией *Lambdia intestinalis* (у 20 из 31 ребенка,  $64,52 \pm 8,59\%$ ,  $p < 0,05$ ). Учитывая анамнез жизни пациентов, достоверное увеличение частоты регистрации случаев сальмонеллёза, ассоциированного с лямблиозом, у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, видимо, связано с социальными условиями жизни их семей – мигрантов, прибывших на работы в Санкт-Петербург.

Анализ характера антибиотикорезистентности *S. enteritidis* и *S. typhimurium* – возбудителей моносальмонеллёза и сальмонеллёза, ассоциированного с лямблиозом, показал, что все изученные штаммы (119 культур) проявляли полную или умеренную резистентность к ампициллину, хлорамфениколу, цефалоспорином II поколения. Штаммы *S. typhimurium*, обусловившие сальмонеллёз (моно-), были умеренно чувствительны к аминогликозидам и чувствительны к цефалоспорином III–IV поколения, а также к карбопенемам. При сальмонеллёзе, ассоциированном с лямблиозом (1 случай), обусловленным штаммом *S. typhimurium*, обнаружена резистентность к аминогликозидам и цефалоспорином при сохраненной чувствительности к цефепиму и имипенему, что согласуется с современными представлениями о формировании особенностей характера резистентности штаммов сальмонелл.

Штаммы *S. enteritidis*, выделенные от детей с моносальмонеллёзной инфекцией, обладали устойчивостью к цефалоспорином II поколения и в половине случаев к аминогликозидам, но сохраняли чувствительность к хинолонам, цефалоспорином III–IV поколения и карбопенемам. При сальмонеллёзе, ассоциированном с лямблиозом, все выделенные штаммы *S. enteritidis* обладали устойчивостью к цефалоспорином II–III поколения и приобрели умеренную резистентность к цефепиму, а также были резистентны к аминогликозидам и умеренно резистентны к хинолонам, но сохраняли чувствительность к имипенему.

Результаты исследования антибиотикорезистентности штаммов стандартным методом полностью коррелировали с результатами, полученными на анализаторе Vitec-2. Штаммы *S. typhimurium* (6 штаммов), обусловившие сальмонеллёз (моно-), обладали  $\beta$ -лактамазами. Один изолят *S. typhimurium*, обусловивший сальмонеллёз, ассоциированный с лямблиозом у ребенка, обладал БЛРС

(-лактамазой расширенного спектра) группы СТХ – М Like, определившими множественную антибиотикорезистентность выделенного штамма к большинству использованных антибиотиков. В то же время штаммы *S. enteritidis*, вызвавшие моно-сальмонеллёз у детей, в половине случаев (54,2%) обладали БЛРС, а штаммы *S. enteritidis*, обусловившие сальмонеллёз, ассоциированный с лямблиозом, в 86,4% были наделены приобретенной пенициллиназой и в 13,6% случаев – металлолактамазой, определившими их резистентность к ампициллину и цефалоспорином II–IV поколения.

В ходе исследования выявлены ведущие факторы, предрасполагающие к возникновению и развитию сочетанных ОКИ у детей. У всех детей в возрасте до 1 года ( $n=5$ , 100%) определяющее значение в развитии сальмонеллеза, ассоциированного с лямблиозом, имели: характер вскармливания (с преобладанием смешанного или искусственного), внутриутробная, перинатальная инфекции в анамнезе и особенности акушерского анамнеза (кесарево сечение). Из особенностей анамнеза у детей в возрасте от 1 до 3 лет достоверно чаще регистрировались ОРВИ, с частотой от 1 до 5 эпизодов в год ( $n=13$ ,  $41,94 \pm 8,86\%$  против  $n=3$ ,  $25 \pm 12,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) и атопический нейродермит с аллергическим синдромом ( $n=27$ ,  $87,1 \pm 6,02\%$  против  $n=1$ ,  $8,33 \pm 7,98\%$ ,  $p < 0,05$ ), у детей в возрасте от 3 до 7 лет и старше – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ( $n=55$ ,  $67,9 \pm 5,19\%$  против  $n=4$ ,  $19,05 \pm 8,57\%$ ,  $p < 0,05$ ), частые ОРВИ ( $n=44$ ,  $54,32 \pm 5,53\%$  случаев против  $n=2$ ,  $9,52 \pm 6,41\%$ ,  $p < 0,05$ ), атопический нейродермит с аллергическим синдромом ( $n=21$ ,  $25,93 \pm 4,87\%$  случаев против  $n=1$ ,  $4,76 \pm 4,65\%$ ,  $p < 0,05$ ) и синдром дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) ( $n=13$ ,  $16,05 \pm 4,08\%$ ), который регистрировался только в группе детей, переносивших сальмонеллёз, ассоциированный с лямблиозом ( $p < 0,05$ ).

Клиническая картина сальмонеллёза, ассоциированного с лямблиозом, практически у всех детей ( $n=115$ ,  $98, \pm 1,2\%$ ) на ранних этапах развития инфекционного процесса отличалась атипичным течением с медленным развитием симптомов заболевания в течение первой недели (в среднем в течение 5–7 дней), которое сопровождалось нарастанием интоксикационного и диарейного синдромов, появлением однократных рвот и жидкого стула с кратностью от 1–2 до 5–6 раз в день, болями в околопупочной области и по ходу кишечника. Диспепсические расстройства кишечника прогрессировали на фоне эпизодических подъёмов температуры тела до  $37,2$ – $37,4^\circ\text{C}$ . Таким образом, атипичное течение сальмонеллёза у детей определяло необходимость госпитализации больных в стационар. При поступлении больных в стационар клиническая картина сальмонеллёза, ассоциированного с лямблиозом, отличалась более выраженными проявлениями общих и местных симптомов заболевания. У всех детей ( $n=117$ , 100%) наблюдались вялость, адинамия, бледность и сухость кожных покровов. В  $98,3 \pm 1,2\%$  случаев ( $n=115$  детей) регистрировалась анорексия, в  $94,9 \pm 2,04\%$  ( $n=111$  детей) – головная боль и многократные повторные рвоты ( $n=117$ , 100%). Длительность симптомов интоксикации практически у всех детей ( $n=115$ ,  $98,3 \pm 1,2\%$ ) при смешанной форме сальмонеллёза составила 5 и более дней против 1–3 дней у больных сравнимой группы. Инфекционный процесс при сальмонеллёзе, ассоциированном с лямблиозом, более чем у половины детей раз-

вивался на фоне субфебрильной лихорадки:  $37,2\text{--}37,4^\circ\text{C}$  ( $n=65$ ,  $55,56\pm 4,59\%$  случаев) с длительностью лихорадочного периода от 4 до 6 дней, тогда как при моносальмонеллёзе ( $n=21$ , в  $53,84\pm 7,98\%$  случаев) – на фоне фебрильной лихорадки до  $39,4^\circ\text{C}$  (max.) с длительностью от 1 до 3 дней. Для смешанных форм сальмонеллёзной инфекции ( $n=117$ , в  $100\%$  случаев) характерными были абдоминальные боли различной локализации – в околопупочной области, в правом подреберье, точке проекции желчного пузыря и по ходу кишечника, преимущественно в области сигмовидной кишки с сохранением её болезненности и спазмированности до 6 дней и более ( $n=71$ ,  $60,7\pm 4,52\%$ ). В  $72,65\pm 4,12\%$  ( $n=85$ ) у детей со смешанной инфекцией регистрировались ложные позывы к дефекации (тенезмы), тогда как у детей с сальмонеллёзом тенезмы регистрировались всего в  $12,8\pm 5,35\%$  случаев ( $n=5$ ). У детей с сочетанной инфекцией стул был жидкий со слизью, так же, как и у детей с моносальмонеллёзом, но достоверно чаще с прожилками крови ( $n=64$ ,  $54,7\pm 4,6\%$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, практически у всех детей, переносивших сальмонеллёз, ассоциированный с лямблиозом ( $n=99$ ,  $84,6\pm 3,34\%$ ), наблюдалась тенденция к более длительному сохранению диареи (от 6 до 10 дней) с кратностью дефекации от 4 до 10 раз в сутки, тогда как практически у всех детей с моносальмонеллёзом ( $n=37$ ,  $94,87\pm 3,53\%$ ) диарея была менее продолжительна и повторялась 1–3 раза в сутки.

У детей с сочетанной сальмонеллезно-лямблиозной инфекцией характер гемограмм (в среднем) отличался повышенным уровнем эозинофилов ( $17,5\%$ , доверительный интервал  $12\text{--}23\%$ ,  $p<0,05$ ), высокими значениями СОЭ ( $34$  мм/ч, доверительный интервал  $30\text{--}38$  мм/ч,  $p<0,05$ ), НГВ ( $135$  г/л, доверительный интервал  $124\text{--}145$  г/л,  $p<0,05$ ) и нейтрофильным лейкоцитозом ( $67\%$ , доверительный интервал  $60\text{--}75\%$ ,  $p<0,05$ ). Анализ показателей копрограмм (в среднем) свидетельствовал о повышенном уровне нейтральных жиров ( $3+$ , доверительный интервал  $2\text{--}4+$ ,  $p<0,01$ ), регистрации большого количества слизи ( $3+$ , доверительный интервал  $2\text{--}4+$ ,  $p<0,01$ ), лейкоцитов (нейтрофильного характера), покрывающих все поля зрения ( $55$  клеток в поле зрения, доверительный интервал  $50\text{--}60$  клеток в поле зрения,  $p<0,05$ ), эпителиоцитов ( $4$  клетки в поле зрения, доверительный интервал  $3\text{--}5$  клетки в поле зрения,  $p<0,01$ ) и эритроцитов ( $4$  клетки в поле зрения, доверительный интервал  $3\text{--}5$  клеток в поле зрения,  $p<0,01$ ). Таким образом, данные копрологических исследований детей с сальмонеллёзом, ассоциированным с лямблиозом, свидетельствовали о признаках глубокого длительного деструктивного воспалительного процесса, что, вероятно, было обусловлено совместным воздействием двух инфекционных агентов – как *Salmonella* spp., так и *Lambliа intestinalis*.

Оценка дисбактериоза толстой кишки у детей с сальмонеллезом (моноинфекцией) показала, что у всех детей ( $n=21$ ,  $100,0\%$ ) старше 3 лет, вне зависимости от серотипа сальмонеллы в острый период заболевания (первые 3 дня развития инфекционного процесса) имеют место незначительные нарушения качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки. У детей, переносивших моносальмонеллезную инфекцию, регистрировался дисбактериоз кишечника I степени, который характеризовался незначительным снижением общего количества полноценной кишечной палочки (колониобразующая

единица- КОЕ  $\leq 4\text{--}5$  lg/r), в  $11,3\%$  случаев выявлением лактозонегативных и неферментирующих *Echerichia coli* (*E.coli*) и определенных представителей условно патогенных микроорганизмов – УПМ (*Proteus vulgaris* – *P. vulgaris*, *Proteus mirabilis* – *P. mirabilis* и *Staphylococcus aureus* – *S. aureus*) с уровнем КОЕ в пределах  $\leq 1\text{--}3$  lg/r при сохранении количественных показателей анаэробной микрофлоры (*Bacillus bifidum* – *B. bifidum* и *Lactobacillus* spp.) в пределах нормы (КОЕ –  $9$  lg/r). Со второй недели заболевания ( $7\text{--}10$ -й дни болезни) у детей резко менялся количественный и качественный состав микрофлоры толстой кишки. Состав микрофлоры толстой кишки был представлен УПМ в диагностически значимой концентрации (*Klebsiella pneumoniae* – *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* и *S. aureus*) с уровнем КОЕ  $\geq 6$  lg/r и представителями нормальной аэробной (кишечной палочкой и энтерококком) и анаэробной (*B. bifidum* и *Lactobacillus* spp.) микрофлоры с резко сниженным уровнем КОЕ до  $\leq 3$  lg/r и до  $\leq 5$  lg/r соответственно.

Исключение составили дети раннего возраста (до 1 года и от 1 года до 3 лет) с сальмонеллезом, обусловленным, как правило, антибиотикорезистентными («госпитальными») штаммами. Сальмонеллез у детей этой возрастной группы отличался тяжестью течения и развитием глубоких форм дисбактериоза уже с первых дней заболевания. Состав микрофлоры толстой кишки характеризовался снижением аэробной и анаэробной микрофлоры до уровня КОЕ  $\leq 3\text{--}4$  lg/r и  $\leq 5\text{--}6$  lg/r соответственно, а также появлением лактозонегативных, неферментирующих *E. coli* и определенных представителей группы УПМ (*S. aureus*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*) с высоким уровнем КОЕ  $\geq 6$  lg/r.

Отсутствие изменений микроструктуры толстой кишки при сальмонеллезе у детей в возрасте от 3 до 7 лет и старше в первые дни заболевания обусловлено особенностями патогенеза развития этой инфекции (IV тип взаимодействия возбудителя с кишечным эпителием), поскольку возбудитель в острый период заболевания кратковременно находится в просвете тонкой кишки и только позже (в разгар заболевания), проникая через эпителий и частично размножаясь в нем (в макрофагах собственной пластинки), вызывает выраженное воспаление слизистой толстой кишки, изменяя, таким образом, качественный и количественный состав микрофлоры кишечника только на поздних сроках развития заболевания (Покровский В.И., 1989). Нарушения микрофлоры толстой кишки (дисбактериоз III степени) у всех детей ( $n=117$ ,  $100\%$ ), переносивших сальмонеллёз в ассоциации с лямблиозом, на  $7\text{--}10$ -й дни болезни характеризовались резким снижением (или отсутствием) полноценной кишечной палочки и анаэробной микрофлоры (КОЕ  $\leq 1\text{--}2$  lg/r *B. bifidum* и *Lactobacillus* spp.), появлением определенных представителей УПМ с уровнем КОЕ в пределах  $\geq 5\text{--}6$  lg/r: *Proteus* spp. ( $n=109$ ,  $93,16\pm 2,33\%$ ), *Enterobacter* spp. ( $n=94$ ,  $80,34\pm 3,67\%$ ), грибов *C. albicans* ( $n=103$ ,  $88,03\pm 3,0\%$ ) и *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=10$ ,  $8,55\pm 2,58\%$ ).

У большинства детей с сальмонеллезом ( $n=34$ ,  $87\pm 5,35\%$ ) в период реконвалесценции наблюдалась нормализация качественных и количественных показателей состава микрофлоры толстой кишки. Напротив, у детей с сальмонеллёзом, ассоциированным с лямблиозом, в  $88,9\pm 2,91\%$  ( $n=104$ ) случаев регистрировалась декомпенсированная форма дисбактериоза (III–IV сте-



пень), длительное выделение возбудителя (от 1 мес. до 3 мес.), высокая степень инвазии цистами лямблий (от 2 до 10 цист в поле зрения) с выраженной адгезивной активностью клеток сальмонелл по отношению к ним (от 20 до 25 микробных клеток возбудителя на цисту), которая коррелировала с тяжелым течением заболевания ( $r = +0,8$ ).

При сравнительном анализе синтеза неспецифического секреторного Ig класса А было установлено, что в первые три дня заболевания глубокая степень дисбактериоза толстой кишки (II–III степень) у детей с сальмонеллёзом, ассоциированным с лямблиозом, коррелировала с исходно низким уровнем местного неспецифического секреторного Ig класса А ( $1,6 \pm 0,2$  Ig) с последующим снижением показателей местного неспецифического секреторного Ig класса А до  $0,6 \pm 0,2$  Ig. Основываясь на результатах проведенных исследований, можно сделать вывод, что значение уровня местного неспецифического секреторного Ig класса А обратно коррелирует со степенью микробиологических нарушений. У детей с сальмонеллёзом, ассоциированным с лямблиозом, вне зависимости от возраста значения уровня секреторного Ig класса А ниже, нежели у детей, переносивших сальмонеллёз (моно-).

Полученные результаты согласуются с общепринятым представлением о супрессивном влиянии лямблиозной инвазии на иммунный статус ребенка и подтверждают, что в патогенезе сальмонеллёза, сочетанного с лямблиозом, у детей, так же, как и при других острых кишечных инфекциях (ОКИ) бактериальной и протозойной природы, важную роль играет исходный дефицит местного неспецифического секреторного IgA, активного фактора защиты слизистых. Наличие и характер ассоциаций возбудителей сальмонеллезно-лямблиозной инфекции прямо коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса у детей.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что сальмонеллезная инфекция, ассоциированная с лямблиозом, у детей является смешанной формой инфекции, обусловленной двумя возбудителями (сальмонеллами и лямблиями), определяется их количественным соотношением в экологической нише, характером взаимоотношений, в частности, адгезивной активностью сальмонелл по отношению к цистам лямблий, а также клинико-anamnestическими и клинко-лабораторными особенностями заболевания.

Данная работа имеет большое медико-социальное значение. Благодаря разработанному методу выявления соматических антигенов *Salmonella* spp. на поверхности цист кишечных простейших в реакции непрямой иммунофлюоресценции этиологическая расшифровка заболевания проводится в течение 1,5–2 ч с момента доставки проб биоматериала (кала) в лабораторию, против 24–36 ч с использованием унифицированных методов обследования, что обеспечивает раннее назначение этиотропной терапии, предотвращает формирование бактерионосительства сальмонелл и хронизацию сочетанного сальмонеллезно-протозойного инфекционного процесса у детей. Экономическая эффективность составляет около 45% за счет сокращения расходов на обследование и койко-дни.

В 2011 г. досрочно завершена тема по *клинико-иммунологической характеристике ВИЧ-ассоциированного туберкулеза*. В исследование были включены следующие группы пациентов: ВИЧ-неинфицированные

лица с различными формами туберкулеза (752 человека), из которых была выделена группа пациентов с активным впервые выявленным туберкулезом – 435 человек (группа ТВ), а также группа ВИЧ-инфицированных с различными формами туберкулеза – 664 человека, из которых группу с активным впервые выявленным туберкулезом составили 524 человека (группа ВИЧ/ТВ). Внутри группы ВИЧ/ТВ были выделены 3 подгруппы пациентов в зависимости от времени присоединения ТВ к ВИЧ-инфекции. 1 подгруппа – ВИЧ-инфицированные, у которых на различных стадиях ВИЧ-инфекции (первичное заболевание) был выявлен ТВ – 294 человека. 2 подгруппа – ВИЧ-инфицированные, у которых регистрация ВИЧ-инфекции и время возможного заражения (по эпидемиологическому анамнезу) произошли в различные сроки заболевания ТВ – 44 человека. 3-я подгруппа – ВИЧ-инфицированные, у которых заболевание было зарегистрировано примерно в одно время, и выяснить, какое заболевание оказалось первичным не представлялось возможным – 186 человек.

В результате исследования было установлено, что клинко-лабораторными особенностями течения ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, являются выраженный иммунодефицит (значительное снижение  $CD4^+$ Т-лимфоцитов, изменения цитокинового профиля), высокая вирусная нагрузка ВИЧ, быстрое прогрессирование с развитием других вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций. При этом туберкулез протекает с более отчетливой клинической симптоматикой, атипичностью или отсутствием изменений на рентгенограмме, анергией в реакции ГЧЗТ с туберкулином, первичной монорезистентностью к туберкулостатикам. Выявлено, что в исходной группе пациентов с сочетанной ВИЧ/ТВ-инфекцией ( $n=664$ ) оказалось достоверно больше лиц с впервые выявленным активным ТВ (524, 78,9%), чем в исходной группе больных моноинфекцией ТВ ( $n=752$ ) (435, 57,8%,  $p < 0,05$ ). Также внутри группы ВИЧ/ТВ достоверно чаще встречались пациенты, относящиеся к первой и третьей подгруппам (где заражение ВИЧ произошло раньше или зарегистрировано одновременно, 87,7% и 87,3%) по сравнению с больными моноинфекцией (57,8%,  $p < 0,05$ ) и больными 2-й подгруппы, где ТВ был диагностирован раньше (37,5%,  $p < 0,05$ ).

Доказано, что эффект от лечения напрямую зависит от своевременности выявления нетипично протекающего ТВ и назначения адекватной терапии. В стадии 4В во многих случаях нецелесообразно назначение ВААРТ, чаще присоединяется синдром иммунной реконституции. При проведении сравнительного анализа клинических данных между группами ВИЧ/ТВ ( $n=524$ ) и моноинфекцией ТВ ( $n=435$ ), установлено, что до 88,8% больных ВИЧ/ТВ-инфекцией составили пациенты в возрасте до 39 лет, до 67% больных группы ТВ были в возрасте 40 лет и старше. По половому составу пациенты с ВИЧ/ТВ не отличались от группы лиц с ТВ. Не выявлены половые различия и среди подгрупп ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от времени присоединения ТВ к ВИЧ-инфекции.

При анализе структуры клинических форм ТВ выявлено наиболее частое по сравнению с моноинфекцией ТВ у ВИЧ-инфицированных наличие инфильтративного ТВ (46,9% и 36%,  $p < 0,05$ ), казеозной пневмонии (6,7% и 0,8%,  $p < 0,05$ ), генерализованного (5% и 0,5%,  $p < 0,05$ ) и

диссеминированного ТВ (16,6% и 2,6%,  $p < 0,05$ ). Такие формы заболевания, как туберкулома, цирротический и ФК-туберкулез более характерны для больных только ТВ. При достаточно частой регистрации внелегочного ТВ у ВИЧ-инфицированных в общем чаще он регистрировался у больных только ТВ (39,3%), чем у пациентов с ассоциированной инфекцией (10,3%,  $p < 0,05$ ). Однако при более глубоком анализе этой формы установлено, что такая частая встречаемость у ВИЧ-неинфицированных обусловлена высокой регистрацией ТВ мочеполовой системы и костно-суставной системы, а в группе ВИЧ-инфицированных более часто встречались ТВ лимфатических узлов, плеврит и менингит. Данная ситуация была наиболее выражена в первой подгруппе ВИЧ-инфицированных, что также указывает на отличительный характер течения ТВ у этой подгруппы пациентов.

В ходе данного исследования установлено, что вторичные заболевания и оппортунистические инфекции регистрировались у 18,4% больных с сочетанной ВИЧ/ТВ-инфекцией и ни у одного пациента с моноинфекцией ТВ. Наиболее часто они встречались при внелегочном (29,7%) и генерализованном ТВ (46,2%) у пациентов первой подгруппы ВИЧ/ТВ, вероятно, как проявление выраженного иммунодефицитного состояния в результате длительного влияния ВИЧ. Наиболее яркую клиническую симптоматику при поступлении имели пациенты с ВИЧ/ТВ по сравнению с больными моноинфекцией ТВ. Также больные ВИЧ/ТВ отличались от больных только ТВ чаще регистрируемым отсутствием изменений на рентгенограмме органов грудной клетки (14,1% и 0% соответственно). Количество положительных результатов бактериовыделения достоверно не различалось для больных ассоциированной и моноинфекцией (40,8% и 45,3%).

Благодаря изучению лекарственной устойчивости к одному противотуберкулезному препарату, установлено, что она достоверно чаще встречалась в группе с ассоциированной ВИЧ/ТВ-инфекцией, чем в группе с моноинфекцией ТВ (16,7% и 4,1% соответственно,  $p < 0,05$ ). Такая же тенденция определялась и для всех трех подгрупп ВИЧ/ТВ. По частоте развития полирезистентности различий между сравниваемыми группами не было. Установлена частота монорезистентных штаммов микобактерий – до 16,7%, полирезистентных – до 18,2%. Установлено, что летальность среди впервые выявленных больных моноинфекцией ТВ была ниже, чем при сочетанной ВИЧ/ТВ-инфекции (8% и 23,7%,  $p < 0,05$ ). В первой подгруппе, где ВИЧ-инфекция присоединилась ранее ТВ, летальность оказалась значительно выше, чем во второй и третьей подгруппах (28,7%, 20,5%, 16,7% соответственно,  $p < 0,05$ ). При анализе летальности по формам выявлены различия в частоте неблагоприятного исхода от ТВ в группах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных пациентов. Так, процент летальности от инфильтративного (28%), внелегочного (14%), диссеминированного (35,7%) в 1-й подгруппе, генерализованного ТВ (8%) по отношению ко всем умершим от первично выявленного ТВ для ассоциированной ВИЧ/ТВ инфекции выше, чем для больных только моноинфекцией ТВ (11%, 0,3%, 22%, 1%, соответственно), при ФКТ и казеозной пневмонии летальность выше в группе с моноинфекцией ТВ, чем у больных ВИЧ/ТВ (38% и 15%, 27% и 5% соответственно,  $p < 0,05$ ). Доказано, что процент смертности от генерализованного

ТВ был достоверно выше именно при сочетании ВИЧ/ТВ, чем в группе с моноинфекцией ТВ, хотя он составил всего 8%. Итак, летальность при сочетанной ВИЧ/туберкулез-инфекции достоверно выше как при тяжелых и генерализованных формах, внелегочном туберкулезе, так и при инфильтративном и очаговом туберкулезе. При этом уровень летальности у данной категории пациентов определяется именно наличием этих двух заболеваний, нежели других оппортунистических инфекций.

На основании комплексного лабораторного обследования больных активным туберкулезом в группах ВИЧ-инфицированных ( $n=219$ ) и ВИЧ-неинфицированных лиц ( $n=44$ ) установлено, что основную часть группы с ВИЧ/ТВ-инфекцией составили пациенты в возрасте до 39 лет (средний возраст  $29,2 \pm 3,5$ ). Большая часть больных ТВ без ВИЧ имела возраст 40 лет и более (средний возраст  $44,7 \pm 4,9$ ). Среди больных сочетанной инфекцией так же, как и среди больных только ТВ, преобладали мужчины – 86,3% и 84,1% соответственно, женщин было 13,7% и 16,9% соответственно.

Таким образом, благодаря проведенному исследованию доказано, что туберкулез как вторичное ВИЧ-ассоциированное заболевание характеризуется одновременным или последовательным (туберкулез после ВИЧ) инфицированием, развитием не только типичных для иммунодефицита активных диссеминированной, генерализованной, внелегочной форм, но и инфильтративной формы, при которой даже в период умеренной иммуносупрессии наблюдаются высокая вирусная нагрузка ВИЧ, повышенное сывороточное содержание ИФН- $\gamma$ , увеличение летальности.

В результате исследования установлена достоверная разница между показателями  $CD4^+$ Т-лимфоцитов ( $533 \pm 24,4$  2 кл/мкл и  $366 \pm 15,2$  кл/мкл,  $p < 0,0001$ ), соотношения  $CD4/CD8$  (1,3 и 0,8,  $p < 0,005$ ) для пациентов группы ТВ и группы ВИЧ/ТВ, а также для 1-й и 3-й подгрупп ВИЧ/ТВ по сравнению с больными моноинфекцией ТВ ( $341 \pm 22,5$  кл./мкл.,  $381 \pm 23$  кл./мкл и  $533 \pm 24,4$  2 кл/мкл, различия достоверны,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,001$ ), что проявлялось большим количеством  $CD4^+$ Т-лимфоцитов и индекса  $CD4/CD8$  у пациентов с моноинфекцией ТВ. Вторая же подгруппа ВИЧ/ТВ, где ТВ регистрировался ранее ВИЧ-инфекции, не отличалась по показателям от больных только ТВ. При изучении показателей  $CD4^+$ Т-лимфоцитов по формам ТВ было установлено, что при активной диссеминированной ( $205 \pm 20,4$  кл/мкл), генерализованной ( $161 \pm 25,2$  кл/мкл), изолированной внелегочной (ЦНС, лимфоузлы, плеврит) ( $258 \pm 25,6$  кл/мкл) и инфильтративной ( $488 \pm 28,3$  кл/мкл) формах ТВ в общей группе, а также в 1-й и 3-й подгруппах больных ВИЧ/ТВ, где ТВ присоединился позднее ВИЧ или практически одновременно, определялось более значительное снижение  $CD4^+$ Т-лимфоцитов по сравнению с группами моноинфицированных ТВ ( $335 \pm 36,8$  кл/мкл,  $333 \pm 75,0$  кл/мкл,  $566 \pm 47,7$  кл/мкл,  $621 \pm 64,7$  кл/мкл) ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  соответственно) и больных, у которых ТВ был зарегистрирован ранее ВИЧ-инфекции ( $303 \pm 36$  кл/мкл,  $418 \pm 0$  кл/мкл,  $321 \pm 26,5$  кл/мкл,  $443 \pm 29,1$  кл/мкл, различия достоверны,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, такие формы ТВ у ВИЧ-инфицированных, как диссеминированная, генерализованная, внелегочная отличаются по показателям  $CD4^+$ Т-лимфоцитов от форм ТВ без ВИЧ-инфекции. Это сви-

детельствует о том, что они более характерны для сочетанной ВИЧ/ТВ-инфекции и связаны с нарастающим иммунодефицитом.

В ходе исследования установлено, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции (снижение  $CD4^+$ Т-лимфоцитов ( $534 \pm 30,8$  кл/мкл –  $76 \pm 28,5$  кл/мкл) и нарастание вирусной нагрузки ВИЧ ( $32929 \pm 11537$  коп./мин –  $938500 \pm 48500$  коп./мин)) наблюдалось увеличение сывороточного содержания ИФН- $\gamma$  ( $25,0 \pm 11,4$  пг/мл –  $272,3 \pm 96,4$  пг/мл), ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ); ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ); и ФНО- $\alpha$  ( $3,0$  пг/мл –  $85,3$  пг/мл), ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, уровень сывороточного содержания ИФН- $\gamma$  был повышен в обеих группах при всех формах ТВ (кроме генерализованного у больных ТВ) (среднее содержание  $168,8 \pm 54,5$  пг/мл у ВИЧ-инфицированных;  $41,9 \pm 30,1$  пг/мл у больных моноинфекцией ТВ, норма –  $0-10$  пг/мл). В группе с моноинфекцией ТВ прямой и обратной корреляционной связи между  $CD4^+$ Т-лимфоцитами и цитокиновыми показателями не установлено. Под влиянием ВИЧ-инфекции у больных ТВ изменяется весь профиль секреции цитокинов, что непосредственно коррелирует с прогрессией СПИДа. Это способствует быстрому размножению ВИЧ (увеличивается экспрессия вируса, прямое цитопатическое действие, инициация апоптоза, поликлональная активация В-лимфоцитов).

У пациентов с сочетанной ВИЧ/ТВ-инфекцией по мере развития более тяжелых и нетипичных форм ТВ (начиная именно с инфильтративной, когда и сывороточная концентрация, и спонтанная продукция достаточно высоки ( $140,4 \pm 64,2$  пг/мл и  $91,6 \pm 22,0$  пг/мл)), на фоне нарастания вирусной нагрузки ВИЧ, снижения  $CD4^+$ Т-лимфоцитов происходит усиление выработки ИФН- $\gamma$  всеми клетками – продуцентами с дальнейшим истощением функциональных резервов, что подтверждается данными о повышении его концентрации в сыворотке, а также снижении вплоть до неопределяемого уровня спонтанной продукции при генерализованном ТВ у ВИЧ-инфицированных. В целом, по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции, ассоциированной с туберкулезом, и развития более тяжелых форм туберкулеза отмечается увеличение сывороточного содержания ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  на фоне снижения числа  $CD4^+$ Т-лимфоцитов, нарастания вирусной нагрузки ВИЧ, а также появления других вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций.

При анализе результатов реакции ГЧЗТ с туберкулином выявлено, что при тяжелых формах ТВ (внегочной и генерализованной ТВ), где иммунодефицит ярко выражен, чаще наблюдаются отрицательные реакции ( $57,2\%$  и  $100\%$ ) по сравнению с легочными формами ТВ ( $47,1\%$ ). Аналогичная картина была характерна и для ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с ВИЧ-неинфицированными больными (положительные пробы  $42,8\%$  и  $94,8\%$  для внегочного ( $p < 0,05$ ),  $0\%$  и  $100\%$  для генерализованного). Такая же тенденция наблюдалась и для 1-й и 3-й подгрупп ВИЧ/ТВ-инфицированных, где встречались более частые отрицательные реакции по сравнению со 2-й подгруппой и больными моноинфекцией ТВ. Количество положительных реакций у ВИЧ/ТВ-инфицированных достоверно реже встречалось на 4-й и 5-й стадиях по сравнению с бессимптомной 3-й стадией ( $46,0\%$ ,  $0\%$  и  $87,3\%$ ).

В ходе исследования также выявлены достоверные различия между количеством  $CD4^+$ Т-лимфоцитов у па-

циентов сравниваемых групп с положительной реакцией на бактериовыделение. Так, уровень  $CD4^+$ Т-лимфоцитов оказался достоверно ниже в группе ВИЧ/ТВ и в её подгруппах по сравнению с больными моноинфекцией ТВ ( $p < 0,01$ ). Бактериовыделение чаще регистрировалось у ВИЧ-инфицированных с умеренной степенью иммунодефицита: среднее количество  $CD4^+$ Т-лимфоцитов – от  $291 \pm 36,2$  кл/мкл до  $327 \pm 26,7$  кл/мкл, что достоверно ниже, чем у больных моноинфекцией ТВ ( $674 \pm 52,5$  кл/мкл,  $p < 0,01$ ). В результате исследования  $CD4^+$ Т-лимфоцитов у умерших впоследствии больных ВИЧ/ТВ (оценивались последние исследования до момента смерти в течение 3–6 мес.) было установлено, что этот показатель был меньше у пациентов, где ВИЧ-инфекция зарегистрирована ранее ( $261 \pm 23,3$  кл/мкл) или одновременно с ТВ ( $234 \pm 31,3$  кл/мкл), чем у пациентов с ВИЧ, зарегистрированным после развития туберкулеза ( $404 \pm 67,8$  кл/мкл,  $p < 0,05$ ).

Далее были проанализированы показатели  $CD4^+$ Т-лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ, цитокинов (сывороточной концентрации и спонтанной продукции ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ), а также летальность при наличии других вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных при активной ТВ-инфекции. Достоверных различий по возрасту и полу в группе имеющих вторичные заболевания и без таковых не определялось. В группу с комплексным лабораторным исследованием вошли пациенты с такими вторичными заболеваниями, как герпетическая инфекция распространенная (4 человека), саркома Капоши локализованная (3 человека), микотическое поражение локализованное (10 человек), волосистая лейкоплакия языка (4 человека), кандидоз ротоглоточный (9 человек), а также были учтены пациенты с потерей массы тела более  $20\%$  (3 человека). Какехсия рассматривалась как признак ВИЧ-инфекции с вторичными заболеваниями.

Установлено, что у больных ВИЧ/ТВ-инфекцией с вторичными заболеваниями и оппортунистическими инфекциями уровень  $CD4^+$ Т-лимфоцитов снижен и достоверно не различен во всех подгруппах вне зависимости от времени присоединения ВИЧ ( $280 \pm 32,1$  кл/мкл;  $331 \pm 38,7$  кл/мкл;  $319 \pm 43,4$  кл/мкл,  $p > 0,05$ ). Выявлены достоверные различия в группах больных, имеющих иные вторичные заболевания и без таковых. Так, уровень вирусной нагрузки ВИЧ ( $412494 \pm 102630$  коп./мин и  $61075 \pm 20682$  коп./мин), ИЛ-4 – сывороточной концентрации ( $3,1 \pm 0,3$  пг/мл и  $2,2 \pm 0,17$  пг/мл), ИФН- $\gamma$ , как сывороточной концентрации ( $212,9 \pm 51,6$  пг/мл и  $119,3 \pm 44,4$  пг/мл), так и спонтанной продукции ( $46,0 \pm 27,0$  пг/мл/ $10^6$  и  $2,7 \pm 1,8$  пг/мл/ $10^6$ ), был выше в группе больных со вторичными заболеваниями, а количество  $CD4^+$ Т-лимфоцитов у таких пациентов достоверно ниже ( $233 \pm 23,2$  кл/мкл и  $588 \pm 105,9$  кл/мкл),  $p < 0,01$  для всех сравниваемых значений. При этом достоверных различий в количестве умерших больных между группами с наличием других вторичных заболеваний и без них выявлено не было. В ходе корреляционного анализа в группе ВИЧ/ТВ с другими вторичными заболеваниями установлено наличие прямой взаимосвязи уровня вирусной нагрузки ВИЧ и сывороточной концентрации ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,05$ ); обратной корреляции между уровнем  $CD4^+$ Т-лимфоцитов и сывороточной концентрации ИФН- $\gamma$  ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,05$ ), а в непараметрическом анализе выявлена обратная зависимость между уровнями  $CD4^+$ Т-лимфоцитов и вирусной

нагрузки ВИЧ ( $r=-0,38$ ,  $p=0,01$ ).

Медико-социальная эффективность данного исследования заключается в том, что благодаря своевременной диагностике ТВ как вторичного заболевания при ВИЧ-инфекции предполагается снизить летальность и уменьшить частоту инвалидирующих последствий.

В 2011 г. также завершена тема по изучению *клинико-патогенетических аспектов современного течения гепатита А у детей*. Под наблюдением находилось 130 детей с гепатитом А (ГА), пролеченных в стационарах города в 2007–2009 гг., 55 детей с различными аутоиммунными заболеваниями. Проведен также ретроспективный анализ 337 историй болезни детей с ГА, лечившихся в НИИДИ в 1997–1998 гг. В исследование была включена и контрольная группа (соматически здоровые) дети (103 чел.).

Благодаря проведенному исследованию выявлена тенденция к снижению заболеваемости ГА. Так, в течение 10 лет показатели заболеваемости у детей в Санкт-Петербурге снизились в 4,2 раза (1997–1999 гг. – 57,1; 2007–2009 гг. – 13,5 на 100 тыс. населения). В 2007–2009 гг. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано всего 210 случаев ГА, что в 1,5 раза меньше числа ежегодно госпитализируемых детей с ГА в период 1997–1998 гг., который в сравнении с 1970–1980-ми гг. также расценивали как период существенного снижения заболеваемости и изменения эпидемиологической ситуации ГА. Последняя характеризовалась перераспределением заболеваемости в возрастных группах (перемещением максимальных значений на подростков и лиц среднего возраста) за счет снижения рождаемости, уменьшения численности детей в ДДУ и их укомплектованности персоналом. На показатели заболеваемости повлияли уменьшение миграции населения (в том числе отдыхающих в южные регионы) и более эффективное осуществление санитарно-противоэпидемических мероприятий при выявлении новых случаев ГА. Резкое снижение этих показателей ГА, особенно в 2009 г., требует по новому взглянуть на клинические, эпидемиологические аспекты болезни, выявить их особенности и закономерности данных изменений.

Благодаря сравнению эпидемиологических особенностей среди заболевших ГА в 1997–1998 гг. и в 2007–2009 гг. выявлено, что в возрастной структуре ГА произошли существенные изменения за счет уменьшения доли детей среднего и старшего школьного возраста – старше 11 лет (с 38,3% до 24,6%) и, напротив, увеличения в 3 раза доли детей в возрасте от 1 до 3 лет (с 6,2% до 19,2%). Установлено, что эти дети не посещали ДДУ и имели контакты, как правило, ограниченные лишь семейным кругом, в котором и находился источник инфекции. Процент же детей дошкольного и младшего школьного возраста остался неизменным (54,0% и 54,6%). Оценка возможных источников инфицирования ГА подтвердила возросшую роль семейных очагов в распространении этой нозологической формы с 27,7% до 43,8%. Интересно, что из 57 детей, заразившихся данным путем, у 21 ребенка в анамнезе были сведения о пребывании в Турции, Египте, Таджикистане, Молдове, т.е. вирус, вероятнее всего, был привезен из южных регионов. Заражение же ГА в результате контакта с больными в ДДУ, школе в последние годы происходило существенно реже (5,4%, против 23,8%). Однако по-прежнему осталась высокой частота детей с неустановленными источниками инфицирования (50,8% и 48,5% соответственно).

Анализ клинической симптоматики ГА в сравни-

ваемые периоды времени показал, что в 2007–2009 гг. по-прежнему в большинстве случаев заболевание протекало в типичной желтушной форме. Отмечена лишь тенденция к снижению частоты безжелтушных форм (30,8% против 36,8%,  $p>0,05$ ). При легкой и безжелтушной формах ГА существенных различий ни в клинической картине, ни в биохимических показателях у детей сравниваемых групп не установлено. Однако при оценке формы тяжести переносимого гепатита все же выявлены существенные различия, а именно в 2007–2009 гг. отмечено достоверное снижение частоты легких форм (17,7% против 43,9%), увеличение среднетяжелых (76,9% против 56,1%) и регистрация тяжелых форм заболевания в 5,4% случаев. Начало болезни у большинства заболевших детей (83,1–84,6%) исследуемых групп было острым. Но если в 1997–1998 гг. манифестация болезни проходила, в основном, с диспептического синдрома и реже выявлялись смешанный (диспептический+катаральный) и катаральный синдромы (соответственно 70,6%, 7,4% и 4,5%), то в последние годы частота регистрации этих синдромов существенно изменилась (48,5%, 23,1% и 13,0% соответственно,  $p<0,05$ ). То есть среди заболевших детей опытной группы увеличилась доля больных с более выраженной клинической симптоматикой и тяжелым течением заболевания. Подтверждением этому явилось увеличение в 3 раза частоты регистрации смешанного синдрома (23,1% против 7,4%) и выраженной (> 3 см) гепатомегалии (18,5% против 6,2%), в 2 раза – длительной лихорадки выше 39°C (12,3% против 6,8%) и спленомегалии (6,9% против 3,0%). Уровни билирубина, АлТ и АсТ у детей данной группы превышали нормальные значения в 5–6 раз, а показатели детей контрольной группы – в 1,5–2,2 раза ( $p<0,05$ ). Одной из причин такого проявления болезни могла быть микст-инфекция – сочетание ГА с паразитарной инвазией (аскаридоз, лямблиоз, трихоцефалез), установленная у 28,5% больных (в 5 раз чаще, чем у детей с ГА в 1997–1998 гг. – 5,6%). Однако, несмотря на более выраженный воспалительный процесс в печени, у большинства детей течение ГА было циклическим, гладким, а затяжное течение регистрировалось лишь в 2,5% случаев (в группе сравнения в 9,5%) и сопровождалось обострением или манифестацией поражений ЖКТ, гастродуоденальной зоны – гастрита, ДЖВП, дисфункцией сфинктера Одди. В то же время следует отметить, что в период с 1997 по 2009 гг. у 6 детей, переносивших ГА, была выявлена другая тяжелая патология, непосредственно связанная с этим гепатитом, а именно – АИГ у 4 детей в исходе ГА, в острый период ГА апластическая анемия и декомпенсация впервые выявленного цирроза печени неустановленной этиологии, потребовавшая в дальнейшем трансплантации.

В ходе исследования проводилось динамическое определение специфических анти-НАV IgM и IgG. При первичном обследовании у всех 130 детей (100%) были обнаружены анти-НАV IgM. В 1997–1998 гг. серологическое подтверждение было получено только в 64,9% случаев. К моменту выписки детей из стационара (средний койко-день составил 17,6 дня) данные антитела определялись лишь у 101 ребенка (77,7%), что указывало на быстрое переключение синтеза белков с класса М на G у ряда пациентов. Именно данный характер иммунного ответа (ИО) может способствовать возникновению диагностических ошибок. В период реконвалесценции серо-

логически обследовано 68 детей, из которых только у 19 (27,9%) обнаруживались анти-HAV IgM, однако среди них с легкой формой ГА было 2, со среднетяжелой – 10 и с тяжелой – 7 человек. Из 9 больных с тяжелой формой ГА у 7 циркуляция анти-HAV IgM продолжалась более 2 месяцев, у больного с декомпенсацией цирроза печени – 3 месяца, а у больной с апластической анемией – менее 2 недель.

Установлены особенности длительной персистенции вируса у детей и взрослых. У 16 детей, больных ГА (14 чел. – среднетяжелой формой, 2 чел. – тяжелой формой) в возрасте от 4 до 11 лет проведено определение РНК-вируса в динамике процесса (1-я, 2-3-я, 4-я недели заболевания и через 1 месяц после выписки). В отличие от взрослых, ни у одного ребенка не зарегистрирована длительная персистенция вируса. Начиная со 2-го исследования, все пробы сывороток были отрицательными. Это касалось также и случая ГА, при котором еще на 4-й неделе исследования уровень активности АлТ превышал нормальные значения в 10 раз, а в крови определялись как анти-HAV IgM, так и анти-HAV IgG низкой avidности (индекс avidности составил 35%). Полученные данные свидетельствуют о развитии адекватного ИО, способного элиминировать вирус из организма в ранние сроки.

Аналогичные результаты были получены и при изучении неспецифических Ig M, A, G, E. Гуморальный ИО больных ГА исходно характеризовался усиленной продукцией иммуноглобулинов Ig A, M, G, E. Их показатели в 1,8–3 раза превышали нормальные значения. Главная задача гуморального ИО состоит в пополнении пула Ig и образовании специфических антител. Дефицит этих факторов защиты в острой фазе инфекции является причиной развития осложнений или затяжного течения инфекционного процесса. Однако в ходе исследования установлена тенденция к усилению продукции IgM как при циклическом, гладком, так и при затяжном течении ГА, IgA – при затяжном, а IgG – только при гладком течении. Существенные различия были достигнуты лишь по IgM, уровень которых у больных с гладким течением был значительно выше (4,03, против 2,88,  $p < 0,05$ ), что указывало на более сильный ранний иммунный ответ. Исходная продукция IgE, опосредующего не только аллергические реакции немедленного типа, но и процессы иммунорегуляции, была в обеих группах высокой (в 3–4 раза выше нормы) и в ходе терапии существенно снижалась, но в группе с циклическим течением отчетливее (до 84,8 против 98,9 при норме до 74,0 пг/мл). Индивидуальный анализ показал, что частота снижения синтеза IgE в группе затяжного ГА составила 46,1%, а в группе гладкого течения 63,6%, что подтверждало большую активность адаптационных систем организма.

В ходе проведенного исследования установлен генотип вируса гепатита А у детей. Определение генотипа HAV у 16 больных в большинстве случаев (87,5%) выявило генотип А1. Все эти дети в течение последних 6 месяцев не выезжали за пределы Ленинградской области. У 2 детей (12,5%), заразившихся ГА в Турции, был выявлен генотип А3. Полученные результаты подтверждают факт циркулирования на территории России HAV генотипа А1.

В настоящее время основным методом ранней диагностики и этиологического подтверждения ГА является выявление анти-HAV IgM. Однако сохраняющаяся высокая частота неустановленных источников инфицирования

ГА и постоянное возникновение новых спорадических случаев заболевания указывает на продолжающуюся циркуляцию вируса в популяции. Учитывая доказанную возможность длительной персистенции HAV в организме инфицированных взрослых, а также слабую выработку специфических IgM и быстрое переключение на синтез IgG у отдельных пациентов, необходима разработка дополнительных новых диагностических методов ГА. При выполнении темы усовершенствована диагностика ГА. Предложен новый метод диагностики ГА по выявлению анти-HAV IgG низкой avidности. По обнаружению этих антител среди обследованных, в том числе и у контактных лиц, можно судить о широте вовлечения окружающей в эпидемиологический процесс, подтвердить острую фазу инфекции, дифференцировать пастинфекцию от ранней реконвалесценции. Измерение avidности антител анти-HAV IgG в сыворотках больных острым ГА показало, что индекс avidности у них колебался от 20 до 80%, в среднем составляя 64%. При исследовании сывороток лиц, перенесших ГА более 1 года, индекс avidности оказался более 90%, а среднее значение этого показателя равнялось 98,6%. Выявлено выраженное снижение протективного иммунитета против ГА и существенное уменьшение иммунной прослойки среди детского населения. Из обследованных 103 здоровых детей антитела к ГА были выявлены у 18 (17,5%) и ни у одного из них в анамнезе не было сведений о перенесенном ГА, а иммунизированным вакциной Хаврикс оказался лишь 1 ребенок. Столь низкие показатели превалентности указывают на очень напряженную эпидемиологическую ситуацию и высокую вероятность развития эпидемиологических вспышек ГА в случае заноса инфекции. Частота обнаружения анти-HAV IgG в группе больных аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) – склеродермией, васкулитом, ЮРА не превышала показатели здоровых детей – 14% (7 из 50). Эти результаты не позволяют определенно говорить о существенной роли данного вируса в развитии АИЗ, как и в группе здоровых, ни один из 7 детей не переносили манифестной формы ГА, вакцинация против ГА этим больным также не проводилась. У детей же с АИГ Ig G выявлялись несколько чаще – в 22,2% случаев (у 6 из 27), причем у 4 детей АИГ был установлен в исходе ГА, а у 2 обнаружение данных антител было случайной находкой. Безусловно, у ряда больных данной группы HAV явился триггером заболевания. Диагностически значимо для больных АИГ 1-го и 2-го типа наличие в сыворотке аутоантител ANA, ASMA и LKM-1, которые в 100% случаев выявлялись у них в титрах от 1:640 до 1:5280 и очень редко (на фоне иммуносупрессивной терапии в фазе ремиссии) снижались до 1:320. У пациентов с другими АИЗ, так же, как и у здоровых детей, данный вид аутоантител в сыворотке не определялся. Среди обследованных больных ГА в 5,5% случаев была установлена кратковременная циркуляция (от 1 до 3 мес.) только ANA и в низком титре (1:160 – 1:320). Следует особо отметить, что все эти пациенты были с затяжным течением ГА. Таким образом, обнаружение ANA при ГА указывает на ациклическое течение болезни и не исключает возможность развития аутоиммунного процесса в печени.

Работа имеет важную медико-социальную эффективность, которая заключается в повышении выявляемости малосимптомных форм вирусного гепатита А в очагах на 10% и локализации очагов этой инфекции. Предупре-

ждение развития новых случаев заболеваний не только существенно повлияет на эпидемиологический процесс, но и сократит материальные затраты, направляемые на лечение ГА, из расчета 12 000 рублей на 1 больного.

В 2011 г завершена тема по изучению роли цитомегаловирусной инфекции у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с поражением дыхательных путей. Установлено, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей раннего возраста протекает с поражением дыхательных путей без типичного синдрома инфекционного мононуклеоза, преимущественно в виде смешанной ЦМВ+ВЭБ инфекции (59%).

Благодаря данному исследованию, выявлены клинико-анамнестические и лабораторные особенности цитомегаловирусной моно- и микст-инфекции, различия в возрастной структуре наблюдаемых детей. В группе с подтвержденной моноЦМВИ дети раннего возраста составляли 68,4% (против 38,9% у детей с микст-инфекцией;  $p < 0,05$ ), в том числе детей первого года жизни регистрировали в 18,4% случаев (против 1,9% среди больных с микст-инфекцией). Установлено, что дети с ЦМВИ имели достоверно большее количество неблагоприятных факторов акушерско-гинекологического анамнеза и клиническая манифестация ЦМВИ в виде острой респираторной инфекции проявлялась у них в более раннем возрасте по сравнению с детьми с микст-герпесвирусной инфекцией ( $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,01$ ). Установлено, что при моно-ЦМВИ чаще отмечали угрозу прерывания беременности (80% против 45%;  $\chi^2$  – Пирсона  $p < 0,05$ ); недоношенность (27,6% против 14,3%;  $\chi^2$  – Пирсона  $p < 0,05$ ), более низкую массу и длину тела при рождении, что может косвенно свидетельствовать о более частом внутриутробном инфицировании детей с моноЦМВИ по сравнению с детьми с микст-инфекцией, которые чаще инфицировались и начали болеть после начала посещения детского дошкольного учреждения.

В гемограммах детей с моноЦМВИ чаще выявляли снижение гемоглобина ниже возрастного уровня (25,0%,  $p < 0,05$ ) и стойкий лимфоцитоз в анамнезе (63,2%;  $p < 0,05$ ). У детей с микст-герпесвирусной инфекцией достоверно чаще регистрировали острый тонзиллит в анамнезе ( $p < 0,01$ ). Установлено, что в формировании лимфо-пролиферативного синдрома у детей с моноВЭБИ участвует большее количество групп лимфатических узлов и достоверно чаще отмечается гепатомегалия (66,67%, 1–2 –  $p < 0,05$ ). Доказано снижение антиинфекционной резистентности слизистой оболочки верхних дыхательных путей у ЧДБ детей раннего возраста. Дисбиоз слизистой оболочки ротоглотки II степени выявлен у 31% пациентов, дисбиоз III степени – у 45,2%, дисбиоз IV степени – у 23,8%. Декомпенсированная форма дисбиоза имела место у 84,4% детей. У 21,6% детей выявлялись два этиологически значимых бактериальных агента, у 16,2% детей – бактериально-грибковые ассоциации. Среди этиологически значимых микроорганизмов по частоте регистрации преобладали *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Анализ морфофункционального состояния слизистой оболочки ротоглотки выявил, что частота регистрации эозинофилов на слизистой оболочке достоверно коррелировала с частотой преимущественного поражения нижних дыхательных путей (критерий  $\chi^2$ -Пирсона,  $p < 0,01$ ), а частота регистрации атипичных мононуклеаров – со смешанной

этиологией заболевания (критерий  $\chi^2$ -ML,  $p < 0,001$ ). Для детей с ЦМВИ установлено носительство *S. aureus* и *S. pneumoniae* в количестве более  $10^4$  IgKOE/мл ( $p < 0,01$ ), для детей с микст-герпесвирусной инфекцией – носительство *S. pneumoniae* в количестве менее  $10^4$  IgKOE/мл ( $p < 0,001$ ). В 86,5% случаев у ЧДБ детей выделяли высоковирулентные штаммы этиологически значимых микроорганизмов. Оценка состояния слизистой ротоглотки выявила наличие эпителиоцитов с деструкцией цитоплазмы и ядра у 24% пациентов, снижение фагоцитарной активности клеточных элементов на слизистой оболочке ротоглотки у 85,1% детей, тогда как у 14,9% пациентов он был равен 0. Незавершенный фагоцитоз имел место у 52,5% пациентов. Низкую фагоцитарную активность определяли у 78,72% детей (в пределах нормы ее регистрировали лишь у 2,1% наблюдаемых пациентов). Состояние местного неспецифического иммунитета оценивали по уровню общего неспецифического секреторного иммуноглобулина класса A (sIgA), уровень которого у 97,83% детей был ниже возрастной нормы. Таким образом, выявленные дисбиотические изменения на слизистой оболочке ротоглотки и установленное снижение ее антиинфекционной резистентности, наряду с носительством патогенной флоры, являются факторами, способствующими развитию частых респираторных заболеваний.

В ходе данного исследования проведена оценка информативности различных методов выявления активной ЦМВИ у ЧДБ детей раннего возраста. Информативность серологической диагностики оказалась одинаковой в сравниваемых группах (62,9% и 67,9% в группах моно- и микст-ЦМВИ соответственно). Исследование крови на ЦМВ методом ПЦР у ЧДБ детей не являлось информативным в обеих группах. В группах микст-инфекции ЦМВ в моче выявляли достоверно реже, чем в группах моно-ЦМВИ (25% против 62%,  $p < 0,01$ ). У госпитализированных пациентов из группы смешанной ЦМВИ+ВЭБИ в острый период респираторной инфекции в 25% случаев регистрировали ВЭБ в крови методом ПЦР (25% против 0% у детей, обследованных в период ремиссии;  $p < 0,01$ ). Частота регистрации ЦМВ в моче коррелировала с возрастом больного (критерий  $\chi^2$ -ML,  $p < 0,01$ ). Частота обнаружения ЦМВ в моче методом ПЦР зависела от возраста пациента: у детей в возрасте первого года жизни ЦМВ в моче выявляли в 83,33% случаев, у детей от 1 до 3 лет – в 38,46% случаев, старше 3 лет – в 19,23% случаев ( $\chi^2$ -ML,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, установлены факторы, влияющие на частоту регистрации прямых и серологических маркеров ВЭБ и ЦМВИ (предполагаемая моно- или смешанная этиология герпесвирусной инфекции, возраст детей, острота заболевания), с учётом которых разработан алгоритм обследования ЧДБ детей раннего возраста с поражением респираторного тракта и предложены оптимальные биологические среды для прямой детекции вирусов (слюна, моча).

Для диагностики смешанной герпесвирусной и бактериальной инфекции у детей раннего возраста был разработан способ одновременного выявления этиологически значимых микроорганизмов и герпесвирусов в браш-биоптате слизистой оболочки ротоглотки больных детей с помощью окрашивания препарата по Романовскому – Гимзе с последующей постановкой реакции иммуноцитохимии. По наличию в мазке деструктивных процессов

в ядрах эпителиоцитов, специфически измененных лимфоидных и эпителиальных клетках (атипичные мононуклеары, многоядерные гигантские клетки и клетки в виде «свиного глаза»), высокой колонизационной активности условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и фагоцитарной активности по отношению к ним устанавливают смешанную вирусно-бактериальную инфекцию. Затем препарат обезжиривают, обесцвечивают, наносят на выделенные зоны предметного стекла специфические моноклональные сыворотки к антигенам ВЭБ и ЦМВ. При обнаружении в клетках при световой микроскопии включений коричнево-чёрного цвета за счет специфического окрашивания антигенов вирусов в клеточных структурах диагностируют моно- или микст-герпесвирусную инфекцию ВЭБ, ЦМВ.

Предлагаемая тактика обследования часто и длительно болеющих детей раннего и дошкольного возраста с поражением респираторного тракта на цитомегаловирусную и Эпштейна – Барр вирусную инфекции способствовала оптимизации диагностики и лечения острых и рецидивирующих респираторных заболеваний у детей, удлинению межрецидивного периода, снижению риска формирования хронической герпесвирусной инфекции и соматической патологии. Это позволило достигнуть снижения частоты обращения детей за медицинской помощью в 2,3 раза, в 2,9 раза – частоты госпитализаций в год, что позволило обеспечить снижение прямых и косвенных экономических затрат.

Также в 2011 г. продолжалось выполнение 19 переходных тем, направленных на изучение 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, врожденных инфекций, критических состояний при инфекционной патологии, совершенствования восстановительного лечения детей, реконвалесценто-нейроинфекций и совершенствования вакцинопрофилактики. Отделом организации медицинской помощи продолжалось совершенствование организации медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями.

В 2011 г. материалы по различным темам НИР были представлены в виде 7 грантов на конкурс Санкт-Петербурга в сфере научной и научно-практической деятельности, конгрессной деятельности и на инновационные проекты по направлениям «Живые системы» и «Лучшая научно-инновационная идея». Выиграно 6 грантов, из них один грант на конгрессную деятельность – проведение регионального семинара по острым вялым параличам, 15.11.2011 г.; один грант физических лиц – Н.В. Рогозина «Новый способ диагностики и эпидемиологического контроля гепатита А у детей в очагах»; два гранта по инновационным проектам: М.К. Бехтерева, В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова «Современные подходы в диагностике, дифференциальной диагностике и терапии псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза у детей» и В.Н. Команцев, Ю.П. Васильева, Ю.А. Росин «Комплексная структурно-функциональная ультразвуковая диагностика как первый этап оценки раннего структурного, гемодинамического дефицита и прогноза течения менин-

гоэнцефалитов у детей», Выиграно 2 гранта по проекту «Молодые. Дерзкие. Перспективные»: А.А. Рулева, А.Л. Перова, О.В. Йозефович «Изучение распространенности пневмококковой инфекции у детей 3 мес. – 18 лет в СПб» и А.А. Луцкий, Л.Г. Горячева «Влияние специфической клеточной иммунореактивности на передачу вируса гепатита С от матери к ребенку».

В соответствии с планом внедрения научных достижений НИИДИ за 2011 г. осуществлялось внедрение 96 предложений, по которым получено 152 акта внедрения: из них по вопросам диагностики и прогнозирования – 87, по вопросам изучения клинко-патогенетических механизмов, разработки терапевтической тактики и усовершенствования иммунопрофилактики – 65 актов.

В результате внедрения научных достижений НИИДИ в ЛПУ возросла частота этиологической расшифровки инфекционных заболеваний в 1,8–1,9 раза, сокращены сроки восстановительного периода при различных инфекциях от 1,5 до 3 недель, снижена частота осложнений на 13–15%, улучшены исходы заболеваний за счет уменьшения формирования затяжных и рецидивирующих форм на 11–17%.

Внедрение проводилось на федеральном, региональном и местном уровнях: г.Тюмень – областная инфекционная больница, г. Вологда – детская городская больница, г. Лесной Свердловской обл. – ФГУЗ ЦМЧС № 91, г. Ухта – ГМУ «Детская больница», г. Ижевск – МУЗ «Республиканская Клиническая инфекционная больница», г. Хабаровск – МУЗ «Детская инфекционная клиническая больница им. А.К. Пиотровича», Ставропольский край – МУЗ «Незлобненская районная больница», г. Комсомольск-на-Амуре – инфекционная больница, г. Норильск – детская городская больница, городская поликлиника № 3, медико-санитарная часть № 2, Краснодарский край – специализированная клиническая детская инфекционная больница, Республика Беларусь, г. Минск – детская инфекционная клиническая больница, г. Санкт-Петербург – НИИ детских инфекций ФМБА России, г. Нижневартовск – окружная клиническая детская больница.

В 2011 г. получено 5 патентов: «Способ ревакцинации против гепатита В детей с онкологическими заболеваниями в анамнезе» (авторы: С.М. Харит, Е.В. Черняева, Т.В. Черняева), «Способ диагностики церебральных васкулитов в остром периоде у детей» (авторы: Н.В. Скрипченко, Е.С. Егорова, С.Г. Григорьев), «Способ прогнозирования развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у детей» (авторы: Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Л.А. Алексеева, Л.В. Говорова), «Способ определения степени тяжести хронического инфекционного мононуклеоза у детей» (авторы: И.В. Бабаченко, А.С. Левина, С.Г. Григорьев), «Способ прогнозирования течения иерсиниозов у детей» (авторы: М.К. Бехтерева, Н.Е. Монахова). Получены 2 положительных решения о выдаче патентов, направлены 6 заявочных материалов на изобретения.

В 2011 г. также получен диплом на открытие № 405 от 12.08.2010 г.: «Закономерность течения патологического процесса в организме человека, инфицированного *S. Trachomatis*» (авторы: Ю.В. Лобзин, А.Л. Позняк и др.).

По результатам научных исследований в 2011 году подготовлено 4 новых медицинских технологии (методиче-

ские рекомендации): «Тактика экспресс-диагностики тяжести интоксикации при генерализованных бактериальных нейроинфекциях у детей»; «Клинико-лабораторные алгоритмы диагностики герпесвирусных инфекции у часто болеющих детей»; «Вакцинация детей с туберкулезной инфекцией»; «Прогноз течения неонатальных гепатитов»; 3 усовершенствованные медицинские технологии (пособия для врачей), такие как: «Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов»; «Применение молекулярных методов для типирования *Streptococcus Pneumoniae*»; «Возрастные аспекты бактериальных гнойных менингитов у детей»; 17 учебных пособий: «Иммунология вирусных инфекций у детей»; «Фармакоэкономические аспекты оценки медицинских технологий в практике инфекциониста»; «Этиопатогенетические и диагностические особенности сальмонеллезно-лямблиозной инфекции у детей»; «Заболевание детей в поствакцинальном периоде паротитной вакцинации»; «Иммунология бактериальных инфекций у детей»; «Ветряная оспа у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика)»; «Эшерихиозы у детей»; «Этиопатогенез, патоморфология и классификация основных форм поражения головного мозга у детей при инфекционных заболеваниях»; «Электронейромиографическая диагностика у детей раннего возраста»; «Организация диспансерного наблюдения детей при инфекционных и паразитарных заболеваниях»; «Вирусные энцефалиты у детей»; «Физиотерапевтические методы восстановительного лечения детей с инфекционными заболеваниями»; «Вирусный гепатит А у детей в современных условиях»; «Герпетические инфекции у детей»; «Правила и принципы ведения истории болезни в инфекционном стационаре»; «Системная энзимотерапия при кишечных инфекциях у детей»; «Тактика системной энзимотерапии при нейроинфекциях у детей».

Помимо этого, в 2011 г. подготовлен «Справочник по инфекционным болезням у детей» под редакцией академика РАМН Ю.В. Лобзина. Подготовлено к печати 95 научных публикаций, из них 31 статья в центральные журналы. Опубликовано 176 материалов, из них статей в центральных медицинских журналах – 48, в материалах НПК (в том числе с международным участием) – 118, учебных пособий, методических рекомендаций и пр. – 4, монографий, руководств, учебников – 6.

НИИ детских инфекций организован и проведено 23 конгресса, научно-практических конференции и семинара, в том числе и международных, среди которых городской семинар «Тактика ведения реконвалесцентов нейроинфекций в домах-интернатах для детей с отклонениями в умственном развитии» (г. Павловск, 20 января 2011 г.); 2-я научно-практическая конференция «Пандемический и сезонный грипп – реальная угроза жизни детей и взрослых. Современные алгоритмы профилактики, диагностики и лечения» (Санкт-Петербург, 2 февраля 2011 г.); Юбилейная научно-практическая конференция «Старые и новые инфекции у детей в современных условиях», посвященная 20-летию кафедры инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП СПбГПМА (Санкт-Петербург, 4 февраля 2011 г.); Форум экспертов Менингококковая инфекция в России: вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и профилактики» (Санкт-Петербург, 16 марта 2011 г.); III Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии» (Санкт-Петербург, 27 апреля 2011 г.); V Российский форум «Здоровье детей:

профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2011» (Санкт-Петербург, 12–13 мая 2011 г.); Третий Балтийский конгресс по детской неврологии в Санкт-Петербурге (Санкт-Петербург, 2–3 июня 2011 г.); Международный научный форум «Наука и общество. Физиология и медицина XXI века» (Санкт-Петербург, 19–23 сентября 2011 г.) и пр.

Сотрудники института принимали участие в работе 124 съездов, конгрессов, форумов, НПК, семинаров, в том числе с международным участием – 41, среди которых Baltic Antibiotic Resistance collaborative Network – BARN 1st Workshop 2–3 February 2011 (Riga, Latvia), XV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14–17 февраля 2011 г.), III Ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011 г.); Научно-практическая конференция с международным участием «Нейроинфекции в практике клинициста. Проблемы диагностики и лечения» (Харьков, Украина, 31 марта – 1 апреля 2011 г.) и др.

Научные сотрудники принимали участие в работе 33 всероссийских и межрегиональных мероприятий, среди которых Совещание по новому календарю прививок (Москва, Минздравсоцразвития РФ, 11 января 2011 г.), Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии – 2011» (Санкт-Петербург, 3–4 февраля 2011 г.); Научно-практическая междисциплинарная конференция «Папилломавирусная инфекция: ключевые вопросы проблемы» (г. Челябинск, 9 февраля 2011 г.) и пр.

Также сотрудники НИИДИ принимали участие в работе 50 региональных и городских мероприятий, таких как Круглый стол: «Программа вакцинопрофилактики в Смоленске и области» (Смоленск, 20 января 2011 г.), Городской постоянно действующий семинар по вакцинопрофилактике для врачей кабинетов иммунопрофилактики и эпидемиологов детских и взрослых поликлиник (Санкт-Петербург, январь, февраль 2011 г.); Школа неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (г. Зеленогорск, 11–13 марта 2011 г. и др.).

В 2011 г. сотрудниками НИИДИ сделано 313 докладов, в том числе на мероприятиях с международным участием – 134, на Всероссийских и межрегиональных мероприятиях – 67, на региональных и городских мероприятиях – 112, в том числе на заседаниях ассоциаций, научных и научно-практических обществ педиатров, инфекционистов, эпидемиологов, иммунологов, неврологов, аллергологов, анестезиологов-реаниматологов, микробиологов – 15, на Итоговой научно-практической конференции НИИДИ – 24, на Всероссийском ежегодном конгрессе, проводимом НИИДИ – 51.

В 2011 г. в НИИДИ издано: «Материалы научно-практических конференций, проводимых институтом» – 4 (Материалы научно-практической конференции «Старые и новые инфекции у детей в современных условиях» / под ред. профессора В.В. Левановича, академика РАМН Ю.В. Лобзина. – СПб, 2011. – 365 с.; Материалы Итоговой XXXIII научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей-2011»; Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Журнал инфектологии. – 2011. Т.3, № 3, при-



ложение); Материалы Научно-практического семинара «Актуальные вопросы острых вялых параличей – 2011»; учебные пособия – 4 (Респираторно-синциальная вирусная инфекция у детей : учебное пособие для врачей. – СПб., 2011. – 21 с.; Вирусные энцефалиты у детей / Ю.В. Лобзин Ю.В. [и др.]. – СПб: «Издательство Н-Л», 2011. – 48 с; Периферическая нервная система. Методы клинической диагностики для врачей общей практики / В.Н. Команцев – 64 с.; Ветряная оспа у детей в современных условиях (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия, профилактика); 6 монографий, руководств, учебников (Практикум по инфузионной терапии в педиатрической реанимации / В.И. Гордеев. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 111 с.; Современные подходы к диагностике терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей : научные труды. – Т. I (к 85-летию юбилею НИИ детских инфекций) / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, В.М. Волжанин. – СПб.: Тактик-Студио, 2011. – 368 с.; Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача : руководство для врачей / под ред. В.Н. Тимченко, В.В. Левановича – СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. – 544 с. Соавторы: В.Н. Тимченко, В.В. Леванович, И.С. Васильева, Н.В. Скрипченко, Т.М. Чернова, А.И. Анпилогов, О.В. Парков; Энтеровирусные инфекции / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина; Инфекционные болезни : руководство для врачей. – издание 4-е, в 2 книгах, под общей ред. академика Ю.В. Лобзина и проф. К.В. Жданова Книга 1. Раздел: Особенности течения, диагностики и лечения инфекционных заболеваний у детей. Авторы: Ю.В. Лобзин, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко; Вирусные гепатиты : руководство для врачей (к 115-летию кафедры инфекционных болезней ВМА им. С.М. Кирова).

В 2011 г. защищено 4 кандидатских диссертации: Е.С. Егорова – научный сотрудник отдела интенсивной терапии неотложных состояний «Роль васкулитов в патогенезе нейроинфекций у детей» 14.00.13 – нервные болезни, 14.00.10 – инфекционные болезни; Д.К. Васильева – очный аспирант отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени «Оптимизация терапии хронического вирусного гепатита С у детей, ранее не ответивших на противовирусную терапию» 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика; И.В. Партина – заочный аспирант отдела микробиологии человека «Клинико-лабораторные особенности сальмонеллеза, ассоциированного с лямблиозом у детей» 03.02.03 – микробиология; О.В. Мельник – очный аспирант отдела респираторных (капельных) инфекций «Цитомегаловирусная и Эпштейна – Барр вирусная инфекции у часто болеющих детей раннего возраста с поражением дыхательных путей» 14.01.09 – инфекционные болезни.

В 2011 г. представлена к защите докторская диссертация: Г.П. Иванова – старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы «Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты)» 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.19 – инфекционные болезни.

В 2011 г. сотрудниками НИИДИ подготовлено 69 рецензий, в том числе отзывы официального оппонента – 13, на аннотацию или автореферат диссертационной работы – 14, на статьи – 24 и пр. Сотрудниками НИИДИ было сделано 17 выступлений, из них на телевидении и радио – 7, интервью и статьи в СМИ – 5 (статьи в газе-

те «Медицинская газета» – 3, в газете «Вечерний Петербург» – 1, интервью газете «Одно здоровье» – 1).

В НИИДИ в 2011 г. проводились 15 клинических испытаний, в том числе международных.

В соответствии с планом внедрения научных достижений НИИДИ за 2011 г. осуществлялось внедрение 96 предложений, по которым получено 152 акта; из них: по вопросам диагностики и прогнозирования – 87, по вопросам изучения клинко-патогенетических механизмов, разработки терапевтической тактики и усовершенствования иммунопрофилактики – 65. В результате внедрения ожидается увеличение частоты ранней диагностической расшифровки этиологии инфекционного процесса в 1,8–1,9 раза, сокращение сроков восстановительного периода при различных инфекциях от 1,5 до 3 недель, снижение частоты осложнений на 13–15%, улучшение исходов заболевания за счет уменьшения формирования затяжных и рецидивирующих форм на 11–17%. Внедрение проводилось на федеральном, региональном и местном уровнях: г. Тюмень – областная инфекционная больница, г. Вологда – детская городская больница, г. Лесной Свердловской обл. – ФГУЗ ЦМЧС № 91, г. Ухта – ГМУ «Детская больница», г. Ижевск – МУЗ «Республиканская Клиническая инфекционная больница», г. Хабаровск – МУЗ «Детская инфекционная клиническая больница им. А.К. Пиотровича», Ставропольский край – МУЗ «Незлобненская районная больница», г. Комсомольск-на-Амуре – инфекционная больница, г. Норильск – детская городская больница, городская поликлиника № 3, медико-санитарная часть № 2, Краснодарский край – специализированная клиническая детская инфекционная больница, Республика Беларусь, г. Минск – детская инфекционная клиническая больница, г. Санкт-Петербург – НИИ детских инфекций ФМБА России, г. Нижневартовск – окружная клиническая детская больница.

В 2011 г. сотрудниками учреждения подготовлено 10 заявок на гранты, премии, конкурсы. Выиграно 5 грантов: «Живые системы» в номинации «Лучшая научно-инновационная идея», «Современные подходы в диагностике, дифференциальной диагностике и терапии псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза у детей» (М.К. Бехтерева, В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова); «Живые системы» в номинации «Лучшая научно-инновационная идея»; «Комплексная структурно-функциональная ультразвуковая диагностика как первый этап оценки раннего структурного, гемодинамического дефицита и прогноза течения менингоэнцефалитов у детей» (В.Н. Команцев, Ю.П. Васильева, Ю.А. Росин); грант на конгрессную деятельность – проведение научно-практического семинара «Актуальные вопросы острых вялых параличей – 2011» 15.11.11 г.; грант Санкт-Петербурга в сфере научной и научно-технической деятельности «Новый способ диагностики и эпидемиологического контроля гепатита А у детей в очагах» (Н.В. Рогозина); грант РФФИ «Оценка популяционной структуры Strept. pneumoniae в РФ» (С.В. Сидоренко)

В 2011 г. получили премии: д.м.н. профессор А.С. Симанходский – премия Правительства Российской Федерации 2010 г. в области науки и техники с присвоением звания «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники» за научное обоснование, разработку и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в Российской Федерации; оч-

ная аспирантка отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы А.А. Балинова – 2-е место на конкурсе молодых ученых на Всероссийской научной конференции молодых учёных «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей – 2011».

В 2011 г. Юрий Владимирович Лобзин награжден Орденом Николая Пирогова за выдающиеся достижения в медицине.

В 2011 г. сотрудниками НИИДИ проведена большая организационно-методическая помощь практическому здравоохранению в виду участия в 11 консилиумах, 25 консультациях, чтении 32 лекций для практического здравоохранения.

В 2011 г. на основании приказа ФМБА России № 6/1-

11 от 12.09.2011 г. на базе НИИДИ созданы экспертные группы для аттестации специалистов на квалификационную категорию по специальностям: «Педиатрия», «Неонатология», «Инфекционные болезни».

Таким образом, в настоящее время НИИ детских инфекций ФМБА России является единственным в России учреждением, оказывающим высокотехнологичную медицинскую помощь при инфекционных заболеваниях детского возраста, координирующим деятельность профильной службы в стране. НИИ детских инфекций является крупнейшим научным, лечебным и учебным учреждением, в котором имеются перспективы развития и все условия для обеспечения стабильности и эффективности работы учреждения, являющегося лидером и головным учреждением в области инфекционных заболеваний у детей в стране, что подтверждают результаты выполнения НИР за 2011 г.