

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации  
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга  
и Ленинградской области»

Главный редактор  
академик РАМН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 2 № 1, 2010

---

**Главный редактор**

академик РАМН д.м.н. профессор  
Лобзин Ю.В.

**Ответственный секретарь**

д.м.н. Гусев Д.А.

**Редакционная коллегия**

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)  
д.м.н. Бабаченко И.В.  
к.м.н. доцент Волжанин В.М.  
член-кор. РАМН  
д.м.н. профессор Жебрун А.Б.  
д.м.н. профессор Жданов К.В.  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Киселев О.И.  
д.м.н. профессор Клишко Н.Н.  
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.  
д.м.н. профессор Котив Б.Н.  
к.м.н. Левандовский В.В.  
д.м.н. профессор Огарков П.И.  
д.фарм.н. Рудакова А.В.  
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.  
д.м.н. профессор Харит С.М.  
д.м.н. профессор Цыган В.Н.  
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.  
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

**Редакционный совет**

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)  
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)  
д.м.н. профессор Беляева Т.В. (Санкт-Петербург)  
член-кор. РАМН  
д.м.н. профессор Иванова В.В. (Санкт-Петербург)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Ивашкин В.Т. (Москва)  
д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)  
д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)  
д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)  
д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)  
д.м.н. профессор Мариевский В.И. (Украина)  
д.м.н. профессор Мукомолов С.Л. (Санкт-Петербург)  
д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)  
д.м.н. профессор Рахманова А.Г. (Санкт-Петербург)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Семенов Б.Ф. (Москва)  
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)  
член-кор. РАМН  
д.м.н. профессор Семина Н.А. (Санкт-Петербург)  
д.м.н. профессор Сологуб Т.В. (Санкт-Петербург)  
д.м.н. профессор Сыздыков М.С. (Казахстан)  
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)  
академик РАМН  
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)  
иностраный член РАМН  
профессор Франко де Роза (Италия)  
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)  
д.м.н. профессор Шляхтенко Л.И. (Санкт-Петербург)

**Editor-in-Chief**

member of the Russian Academy of Medical Sciences M.D. professor  
Lobzin Yu.V.

**Executive secretary**

M.D. Gusev D.A.

**Editorial board**

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)  
M.D. Babachenko I.V.  
C.M.S. docent Volzhanin V.M.  
corresponding member of the Russian Academy  
of Medical Sciences M.D. professor Zhebrun A.B.  
M.D. professor Zhdanov K.V.  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Kiselev O.I.  
M.D. professor Klimko N.N.  
M.D. professor Kovelenov A.Yu.  
M.D. professor Kotiv B.N.  
C.M.S. Levandovskiy V.V.  
M.D. professor Ogarkov P.I.  
Pharm.D. Rudakova A.V.  
M.D. professor Skripchenko N.V.  
M.D. professor Harit S.M.  
M.D. professor Tsygan V.N.  
M.D. professor Esaulenko E.V.  
M.D. professor Yakovlev A.A.

**Editorial council**

M.D. professor Ambrozaytis A. (Litova)  
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)  
M.D. professor Belaeva T.V. (Saint-Petersburg)  
corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Ivanova V.V. (Saint-Petersburg)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Ivashkin V.T. (Moscow)  
M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)  
M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
Lvov D.K. (Moscow)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)  
professor Malov I.V. (Irkutsk)  
M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)  
M.D. professor Marievskiy V.I. (Ukraine)  
M.D. professor Mukomolov S.L. (Saint-Petersburg)  
M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)  
M.D. professor Rachmanova A.G. (Saint-Petersburg)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Semenov B.F. (Moscow)  
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)  
corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Semina N.A. (Saint-Petersburg)  
M.D. professor Sologub T.V. (Saint-Petersburg)  
M.D. professor Sizdikov M.S. (Kazakhstan)  
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)  
member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)  
foreign member of the Russian Academy of Medical Sciences  
M.D. professor Franko de Roza (Italy)  
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)  
M.D. professor Shlyachtenko L.I. (Saint-Petersburg)

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04;

факс: 8(812)234-96-91; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в агентстве «ПРЕССИНФОРМ» 14533

Журнал входит в индекс научного цитирования www.elibrary.ru. Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru

---

## СОДЕРЖАНИЕ

### Юбилей

Ляшенко Юрий Иванович  
(к 70-летию со дня рождения) .....5

### Обзор

Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С.  
Инфекционные васкулиты:  
их роль в органной патологии .....7

### Оригинальное исследование

Фомина М.Ю., Воронин Е.Е.  
Неврологические аспекты у детей с перинатальной  
ВИЧ-инфекцией ..... 18

Бичурин М.А., Романенкова Н.И., Розаева Н.Р.  
Экскреция вакцинных полиовирусов у детей —  
воспитанников учреждений закрытого типа .....28

Финогеев Ю.П., Захаренко С.М., Семенин А.В.  
Клинико-патогенетическая трактовка изменений  
электрокардиограммы у инфекционных больных .....34

Колбин А.С., Королева О.А., Клишко Н.Н.  
Клинико-экономическое исследование  
использования каспифунгина для лечения  
инвазивного кандидоза у пациентов в отделениях  
реанимации и интенсивной терапии .....42

Говорова Л.В., Скрипченко Н.В., Голяков Д.А.,  
Пульман Н.Ф.  
Гормональные сдвиги и интенсивность  
свободно-радикального окисления в крови  
больных с невралгиями лицевого нерва .....51

Позняк А.Л., Сидорчук С.Н., Захаркин Ю.Ф.,  
Гудков Р.В., Хлопунова О.В.  
Применение экстракорпоральной этиотропной  
терапии в комплексном лечении больных  
хроническим мочеполовым трихомониазом .....59

### Дискуссия

Бурневич Э.З.  
Уроки исследования IDEAL .....66

### Заметки из практики

Сулима Д.Л., Карев В.Е., Жданов К.В.  
Гипертоксический грипп .....75

## CONTENTS

### Jubilee

Lashenko Yuriy Ivanovich  
(to the 70th birth anniversary .....5

### Review

*Skripchenko N.V., Trofimova T.N., Egorova E.S.*  
Infectious vasculitis.  
The role in the organ pathology .....7

### Original Research

*Fomina M.Yu., Voronin E.E.*  
Neurological aspects at children with a perinatal  
HIV-infection ..... 18

*Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Rozaeva N.R.*  
Excretion of vaccine polioviruses by the children  
from closed institutions .....28

*Finogeev Yu.P., Zacharenko S.M., Semeni A.V.*  
Clinical and pathogenesis interpretation of changes  
in the electrocardiogram in infectious diseases .....34

*Kolbin A.S., Koroleva O.A., Klimko N.N.*  
A clinical-economic study of caspofungin  
use in the treatment of invasive candidiasis  
in intensive care units .....42

*Govorova L.V., Skripchenko N.V., Golyakov D.A.,  
Pulman N.F.*  
Hormonal shifts and intensity of free radical  
oxidation in the blood of patients with facial nerve  
neuropathies .....51

*Poznyak A.L., Sidorchuk S.N., Zaharkiv Yu.F.,  
Gudkov R.V., Hlopunova O.V.*  
The use of extracorporeal etiotropic therapy in complex  
treatment of patients with chronic urinogenital  
trichomoniasis .....59

### Discussion

*Burnevich E.Z.*  
The experience of IDEAL .....66

### Practice

*Sulima D.L., Karev V.E., Zhdanov K.V.*  
Hypertoxic flu .....75

---

---

<i>М.В. Яременко, С.С. Козлов, Д.А. Гусев, В.Ф. Крумгольц</i>	<i>Yaremenko M.V., Kozlov S.S., Gusev D.A., Krumgoltz V.F.</i>
Описторхоз, осложненный холангиогенным сепсисом .....80	Opisthorchiasis, complicated by cholangiogenic sepsis.....80
<b>Хроника</b> .....83	<b>Chronicle</b> .....83
<b>Правила для авторов</b> .....94	<b>Instruction to autor</b> .....94

---

## ЛЯШЕНКО ЮРИЙ ИВАНОВИЧ (к 70-летию со дня рождения)

20 марта 2010 г. исполнилось 70 лет выдающемуся инфекционисту доктору медицинских наук профессору кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Юрию Ивановичу Ляшенко.

Юрий Иванович родился 20 марта 1940 г. Вся трудовая и служебная деятельность Юрия Ивановича, начавшаяся с момента поступления в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, связана с медициной. После окончания академии в 1968 г. он более 5 лет служил начальником инфекционного отделения военного госпиталя в Забайкальском военном округе. С 1973 по 1983 гг. — преподаватель, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии.

Юрий Иванович с первых дней работы на кафедре проявил интерес к научно-исследовательской деятельности, что позволило ему проанализировать результаты исследования, которые стали основой кандидатской диссертационной работы по проблеме функционального состояния коры надпочечников у больных ангиной. В 1982 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Этиологическая структура, иммунология и лечение первичной и повторной ангины у военнослужащих». С 1983 по 1985 гг. — главный инфекционист 40-й армии в Афганистане, где в полной мере раскрылись организаторские качества Юрия Ивановича. Под его руководством организация оказания медицинской помощи инфекционным больным в сложных климатических условиях Афганистана на территории боевых действий позволила существенно сократить потери и улучшить исходы таких инфекций, как вирусный гепатит, малярия, брюшной тиф, амебиаз и др.

В 1985 г. продолжил преподавательскую деятельность в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в должности старшего преподавателя. Заместитель начальника кафедры с 1989 г. по 1995 г.

Значим вклад профессора Ю.И. Ляшенко в совершенствование преподавания врачам актуальных вопросов инфектологии и организации медицинской помощи больным. Опытный педагог, он владеет методикой всех видов учебных занятий. Под руководством Ю.И. Ляшенко подготовлены и успешно защищены 1 докторская и 6 кандидатских диссертаций, посвященных актуальным про-



блемам инфектологии. Ю.И. Ляшенко принимает активное участие во всероссийских и региональных научно-практических конференциях. Автор многих учебно-методических пособий, соавтор руководства по инфекционным болезням, учебника по инфекционным болезням, методических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике актуальных для медицины инфекционных болезней, монографий «Ангина»; «Смешанные инфекции» (в соавторстве с А.И. Ивановым).

Юрий Иванович — доктор медицинских наук, в сфере его научных интересов — иммунологические аспекты патогенеза инфекционных болезней, клиника, диагностика и терапия смешанных инфекций, организация медицинской помощи инфекционным больным в экстремальных условиях.

Автор более 230 научных трудов. Обладает широкой медицинской эрудицией.

Высококвалифицированный клиницист. Специалист высшей квалификационной категории по специальности «инфекционные болезни». Имеет большой опыт работы по специальности, постоянно повышает свой профессиональный уровень. Владеет современными методами диагностики и лечения инфекционных больных. Имеет большой опыт организации оказания медицинской помощи инфекционным больным, в том числе в условиях боевых действий.

После увольнения в запас из Вооруженных сил в звании полковника медицинской службы

Ю.И. Ляшенко работает профессором кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Профессионализм, добросовестное отношение к своим обязанностям, продуманный подход к решаемым вопросам, любовь к научной и педагогической деятельности и своей профессии, доброжелательность снискали Ю.И. Ляшенко заслуженный авторитет и уважение среди медицинской общественности.

В день Вашего юбилея примите, дорогой Юрий Иванович, наши искренние пожелания крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов, неиссякаемой энергии, счастья в жизни и всего наилучшего.

*Редакционная коллегия «Журнала инфектологии»*

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ВАСКУЛИТЫ: ИХ РОЛЬ В ОРГАНОЙ ПАТОЛОГИИ

Н.В. Скрипченко<sup>1</sup>, Т.Н. Трофимова<sup>2</sup>, Е.С. Егорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

### Infectious vasculitis. The role in the organ pathology

N.V. Skripchenko<sup>1</sup>, T.N. Trofimova<sup>2</sup>, E.S. Egorova<sup>1</sup>

Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

Saint-Petersburg State Medical Academy by I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

**Резюме.** В обзоре представлены современные сведения о васкулитах, даны классификации поражения сосудов, охарактеризованы особенности сосудистой дисфункции при инфекционной патологии, описаны основные патогенетические механизмы их развития, обосновано дифференцированное назначение сосудистых препаратов в комплексной патогенетической терапии инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** инфекции, васкулит, сосуды, эндотелиальная дисфункция.

**Abstract.** In the review are presented a modern data about vasculitis, are given a classifications of defeat of vessels, are characterised a features of vascular dysfunction at an infectious pathology, are described the basic pathogenetic mechanisms of their development, is proved the differentiated appointment of vascular preparations in complex pathogenetic therapy of infectious diseases.

**Key words:** infections, vasculitis, vessels, endothelial dysfunction.

В настоящее время в патогенезе многих заболеваний доказано значение сосудистой дисфункции, играющей ключевую роль в формировании характера течения и исходов патологического процесса. Так, Е.И. Гусев и В.И. Скворцова (2001) развитие инсульта сегодня связывают с гетерогенностью церебральной ишемии, которой предшествует патология церебральных артерий [1]. По данным П.П. Голикова и соавт. (2006), нарушение эндогенных факторов сосудистой регуляции и окислительный стресс определяют тяжесть сочетанной травмы [2], а характер изменений микроциркуляторного русла у больных с острым панкреатитом имеет прогностическое значение [3]. Эндотелиальная дисфункция является ведущим и обязательным компонентом развития системной склеродермии и других ревматологических заболеваний [4]. Общеизвестно, что атеросклероз сосудов связан с поражением сосудистой стенки в виде воспаления, тромбоза и последующих склеротических изменений [5], а дисциркуляторная энцефалопатия и метаболический синдром являются следствием цереброваскулярных нарушений [6, 7, 8]. Подтверждением значимой роли гетерогенной сосудистой патологии в развитии многих заболеваний служит тот факт, что характер поражения сосудов, по данным А.Н. Бойко и Е.И. Гусева (2005), является осно-

вой дифференциальной диагностики рассеянного склероза и некоторых системных заболеваний соединительной ткани [9], а по данным Л.М. Михайловой с соавт (2005) — возможностью дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований яичников [10].

Поражение сосудов при инфекционной патологии не является новой проблемой, поскольку отличительной особенностью генерализованных инфекций является нарушение системы гемостаза [11]. Однако уточнение характера сосудистых нарушений и определение их роли в органной патологии при различных инфекционных заболеваниях является малоизученной, но очень актуальной задачей [12]. Известно, что возбудитель, попадая в организм, преодолевая биологические барьеры слизистых оболочек, распространяется преимущественно гематогенным путем, вызывая бактериемию или вирусемию. Вследствие этого происходит активация иммунных реакций, которые направлены как на элиминацию микроорганизма, так и на деструкцию клеток организма хозяина. По данным R. Askalan и T.M. White (2001) [13, 14], инфекции являются мощным триггером воспалительного ответа. Помимо иммунологических изменений, в сосудистом русле патоген контактирует с эндотелиальным слоем стенки кровеносных сосу-

дов, что приводит к многочисленным нарушениям функций эндотелия, а также к васкулиту. Под васкулитом понимают патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, периваскулярной зоны, что приводит к ишемическим изменениям органов и тканей [15]. Д.Д. Зербино и Е.Л. Насонов [15, 16] выделяют следующие виды васкулитов: артерииты (воспаление артерии) и флебиты (воспаление вен). Для обозначения сочетанного поражения артерий и вен используется термин «ангиит». В патологический процесс одновременно или последовательно вовлекаются сосуды нескольких видов и разного калибра. В соответствии с преимущественной локализацией воспаления во внутреннем, среднем или наружном слое сосудистой стенки различают эндо-, мезо- и периваскулиты (если поражаются только артерии — эндо-, мезо- и периартерииты соответственно). Поражение всех слоев сосудистой стенки обозначают как панваскулит [16]. По происхождению большинство авторов [5, 15, 16] подразделяют васкулиты на первичные и вторичные. Однако традиционно только в ревматологии васкулиты выделяют как самостоятельные заболевания — первичные васкулиты. К числу первичных системных васкулитов относятся: неспецифический аортоартериит; гигантоклеточный артериит; узелковый полиартериит; болезнь Кавасаки; гранулематоз Вегенера; микроскопический полиангиит; эозинофильный ангиит и гранулематоз; криоглобулинемический васкулит; пурпура Шенлейна — Геноха. Вторичный васкулит развивается как осложнение заболевания или может рассматриваться как факультативное, необязательное его проявление, либо как осложнение. Примером могут служить многие инфекционные болезни: скарлатина, сыпной тиф, менингит, сепсис, а также кожные заболевания, такие как псориаз. Выделяют инфекционные васкулиты, однако на сегодняшний день остается дискуссионным вопрос, являются ли они осложнением или основным звеном в патогенезе инфекционных поражений. В этом вопросе нет ясности, что подтверждает МКБ 10-го пересмотра (1995), в которой данная патология рассматривается и как проявление основного заболевания (периартериит и сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных патологиях), и как самостоятельная нозологическая единица (артерииты при инфекционных и паразитарных болезнях). По данным НИИДИ [18], инфекционный васкулит является осложнением бактериальной, вирусной или грибковой инфекции, что является одним из ключевых факторов, обуславливающих развитие гипоксии тканей, вплоть до инфарктов. В свою очередь, по данным литературы [19], васкулиты при инфекционных заболеваниях подразделяют на: 1) бактериальные (бактериальный эндо-

кардит, септицемия, туберкулезное диссеминированное поражение); 2) грибковые; 3) вирусные (герпесвирусные поражения); 4) риккетсиозные (эрлихиоз); 5) паразитарные (дирифиляриаз, бабезиоз, лейшманиоз, трипаносомоз); 6) вызванные спирохетами (сифилис, болезнь Лайма); 7) микобактериальные; 8) амебные [20]. Данная классификация предполагает учет этиологического фактора. Патология сосудов, при которой отсутствуют четкие морфологические признаки воспалительной инфильтрации сосудистой стенки, называется васкулопатией. Многие клинические проявления васкулопатий, а также изменения, выявляемые с помощью инструментальных и даже морфологических методов исследования, напоминают таковые при васкулитах [21]. Патогенетические механизмы развития васкулитов гетерогенны и зависят как от тяжести основного заболевания, особенностей иммунного реагирования, так и от генетически обусловленных факторов [22]. Повреждение сосудистого русла при инфекционных заболеваниях является обязательным компонентом патогенеза в связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей [23]. С накоплением в кровеносном русле антигена возникает острое взаимодействие организма и инфекта по типу реакции антиген — антитело. Эта реакция развивается на эндотелии внутренних стенок артериол, капилляров, венул, в результате чего возникает нарушение его функций и развивается острый васкулит. Поврежденные эндотелиальные клетки попадают в кровеносное русло, начинают усиливать процесс тромбообразования вследствие того, что истощается их антитромботический потенциал и во многих случаях начинается продукция тканевого тромбопластина, дающего стимул к агрегации тромбоцитов, выработке тромбина и свертыванию крови. По мнению D.E. Lorant et al. [24], тромбин является мощным стимулятором формирования фактора, активирующего тромбоциты (PAF). Воздействие на нейтрофилы посредством селектинов делает их более чувствительными к PAF, что приводит к высвобождению ими протеаз и оксидантов, усиливающих активацию и повреждение эндотелия. При повреждении сосудистого эндотелия происходит повышение в плазме крови уровня и активности фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor — vWF), который, по мнению D.D. Wagner и З.А. Лупинской [25, 26], является наиболее изученным маркером эндотелиальной дисфункции, в том числе и при инфекционной патологии. Повышение уровня и активности vWF наблюдается при критических состояниях, в клинических ситуациях, сопровождающихся хроническим диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (тромбинемия), повреждением эндотелия сосудистой



стенки и активацией тромбоцитов. D.D. Wagner et al. [25] установили, что высвобождение vWF пропорционально интенсивности повреждающего воздействия на сосудистый эндотелий. Многочисленными исследованиями установлено закономерное нарастание уровня vWF в плазме крови при значительных сосудистых поражениях [26].

В последние годы многими исследователями [27, 28] особое внимание уделяется изменению содержания гомоцистеина (Homocysteine – Hcy) в крови. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение эндотелиоцитов, поэтому в процессе онтогенеза вырабатываются защитные механизмы его выведения. При избытке Hcy в организме концентрация его в крови имеет тенденцию к нарастанию, что оказывает повреждающее действие на клетки эндотелия, приводящее к нарушению их многочисленных функций, что, в свою очередь, отягощает сосудистую патологию. Установлено, что его избыток усиливает синтез ИЛ-6, одновременно снижая образование простагландинов. Следствием указанных влияний является стимуляция роста эндотелиальных клеток и пролиферация гладкомышечных образований сосудистой стенки с последующим развитием тромбоваскулярной патологии, которая, как правило, осложняет течение инфекционного процесса [29]. Кроме того, общепризнано [30], что высокоспецифичным и чувствительным маркером тромбообразования является D-димер. Его уровень повышается при различных патологических состояниях, сопровождающихся усиленным фибринолизом: геморрагические осложнения, инфекции, заживление ран, присутствие в крови ревматоидного фактора и т.п. Его физиологический уровень позволяет с точностью до 98% исключить состояния, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием. Поскольку тромбозы являются частым осложнением многих инфекционных заболеваний (как бактериальной, так и вирусной этиологии), определение D-димера является необходимым звеном в контроле за процессом тромбообразования.

Не исключена и роль иммунопатогенетических механизмов в развитии васкулитов. В настоящее время большинство исследователей полагает, что в развитии повреждения сосудов одновременно участвуют несколько иммунных механизмов [31]. Концепция о иммунокомплексной природе васкулитов базируется на классических исследованиях С. Cochrane и F. Dixon [32]. При иммунизации чужеродным антигеном воспалительные изменения в сосудах наблюдаются одновременно со снижением его концентрации в кровяном русле, увеличением титров специфических антител, образованием циркулирующих иммунных комплексов и гипокомплементемией. В условиях избытка антигена образуются иммунные комплексы, и они

откладываются в стенках сосудов, проницаемость которых повышена. Повышение проницаемости сосудов обуславливают гистамин, брадикинин и лейкотриены, высвобождаемые тромбоцитами и тучными клеткам под действием IgE. Отложение иммунных комплексов приводит к активации комплемента, в частности – к образованию фрагмента C5a, привлекающего нейтрофилы, которые инфильтрируют сосудистую стенку, фагоцитируют иммунные комплексы и высвобождают повреждающие сосудистую стенку ферменты. В дальнейшем в сосудистой стенке появляются лимфоциты и макрофаги. В конечном итоге просвет сосуда уменьшается и возникает ишемия тканей, с чем и связаны проявления болезни.

Выделяют следующие механизмы повреждения сосудистой стенки при васкулитах (по Тинсли Р. Харрисону) (2005):

Иммунологические:

- отложение в сосудистой стенке иммунных комплексов;
- антитела к цитоплазме нейтрофилов;
- антитела к эндотелию и другим структурным элементам сосудистой стенки;
- цитотоксические аллергические реакции;
- действие цитотоксических Т-лимфоцитов;
- аллергические реакции замедленного типа – образование гранул в сосудистой стенке и прилежащих тканях;
- действие цитокинов (ИЛ-1, ФНО $\alpha$  и др.) – синтез эндотелиальными клетками молекул адгезии, обеспечивающих прикрепление лейкоцитов; усиление секреции цитокинов эндотелиальными клетками; повышение свертываемости крови; активация нейтрофилов и их дальнейшая дегрануляция под действием антител к цитоплазме нейтрофилов;

Неиммунологические:

- проникновение микроорганизмов в сосудистую стенку и окружающие ткани;
- проникновение опухолевых клеток в сосудистую стенку;
- прочие.

На отложение в стенках сосудов иммунных комплексов влияют способность ретикулоэндотелиальной системы к выведению их из крови, размер и физико-химические свойства комплексов, степень турбулентности кровотока, гидростатическое давление в сосудах и наличие повреждений эндотелия. В какой-то степени это позволяет объяснить, почему васкулит вызывают лишь определенные типы иммунных комплексов и почему у данного больного поражены лишь определенные сосуды.

Помимо отложения иммунных комплексов, в патогенезе васкулитов могут участвовать и другие иммунологические механизмы. Наиболее важный

из них — аллергические реакции замедленного типа, опосредующие гранулематозное воспаление. Однако и сами иммунные комплексы могут спровоцировать образование гранул. Под действием цитокинов, например, интерферона  $\gamma$ , эндотелиальные клетки получают возможность взаимодействовать с лимфоцитами CD4 в качестве антигенпредставляющих клеток. Эндотелиальные клетки секретируют ИЛ-1, который активирует Т-лимфоциты, запуская или усиливая воспаление в сосудистой стенке. ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  являются мощными стимуляторами синтеза молекул адгезии, которые обеспечивают прикрепление лейкоцитов к эндотелию. Причинами васкулита, вызванного иммунными комплексами, может быть вирусная инфекция (например, вирус Эпштейна — Барр), вирусный гепатит и другие инфекции, вызванные гонококками, менингококками [33]

По мнению Тинсли Р. Харрисона [34], в ряде случаев в повреждении сосудов при васкулитах могут также участвовать цитотоксические Т-лимфоциты, антитела к эндотелию или другим структурным элементам сосудистой стенки, а также цитотоксические аллергические реакции.

В настоящее время дискутируется вопрос о роли эндотелиальной дисфункции в развитии васкулитов [28, 35]. Дисфункция эндотелия, по современным представлениям, определяется как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена), и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов (эндотелин-1, фактор Виллебранда, ангиотензин-IV, тромбоксан A2) — с другой стороны. Изучение дисфункции эндотелия при инфекционных заболеваниях представляет большой интерес и является актуальным, так как целостность эндотелия сосудов, сохранение избирательной проницаемости в отношении фагоцитов, тромбоцитов и факторов свертывания имеют принципиальную значимость для полноценной микроциркуляции, оптимального поддержания гомеостаза, которые играют ведущую роль в исходе патологического процесса, вызываемого инфекционным агентом. В норме в ответ на стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток и, в первую очередь, монооксида азота, которому придается наибольшее значение. NO имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и, соответственно, необходимой величины локального кровотока через сосуд. Хотя NO и является наиболее мощным вазодилататором, его влияние не ограничивается дилатацией локального участка: NO способен подавлять пролиферативный ответ гладко-мышечных клеток сосудистой

стенки и оказывать целый ряд системных эффектов в просвете сосуда — блокировать агрегацию тромбоцитов, липопротеинов низкой плотности, экспрессию молекул адгезии, «прилипание» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукцию эндотелина. Эндотелиоциты кровеносных сосудов относятся к клеткам, синтезирующим активные формы кислорода (АФК) и монооксида азота (NO). Если преобладает синтез АФК, то формируется предрасположенность к тромбозу, атеросклерозу и артериальной гипертензии. Если продукция NO преобладает над синтезом АФК, то улучшается кровоток за счет вазодилатации и антикоагулянтной активности NO. При этом цитотоксическими свойствами обладают как АФК, так и NO [36]. Кроме того, обсуждается роль эксайтотоксичности в повреждении сосудов при васкулитах, что уже доказано при инсультах, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях [37].

В настоящее время доказана роль многих инфекционных возбудителей в повреждении сосудистого русла. Особую группу составляют герпесвирусные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2 типов, вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирусом, вирусом варицеллы-зостер и герпеса 6 типа. При герпесвирусной инфекции имеет значение как способность вируса к цитопатическому эффекту, тропизм к кровеносным сосудам, так и продукты деструкции тканей. В основе патологического процесса, по мнению многих авторов [38, 39], лежит преимущественное взаимодействие между вирусными антигенами и антителами иммунной системы организма. Этот комплекс реакций также имеет значение и в поражении вещества головного мозга. В ответ на внедрение вируса моноциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки, астроциты продуцируют цитокины, в частности, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкины. Происходит активация не только системы мононуклеарных фагоцитов, но и свертывающей системы крови и фибринолиза, дисрегуляция сосудистого тонуса. Мощный выброс ФНО-альфа, превосходящий по выраженности действие самого инфекта, влечет за собой деструкцию клеток стенки микрососудов мозга, которые являются наиболее ранней мишенью патологического воздействия нейровируса. Изменение структурной целостности эндотелиального слоя приводит к нарушению кровообращения, что является причиной патологии трофики, развития гипоксии вплоть до инфарктов мозга. Р.А. Насыров (1997) доказал сосудистый генез массивных некрозов при вирусных энцефалитах [12].

Общепризнано, что герпесвирусная инфекция сопровождается повреждением сосудов. Описаны случаи развития васкулита с последующим развитием кровоизлияний и тромбозов и при варицелла-

зостерной инфекции [40]. При патоморфологическом исследовании, по данным ряда авторов, при микроскопии определяются явления васкулита, в основном, мелких сосудов (артерий, венул) с преимущественным поражением моста и продолговатого мозга [41]. Небольшие очаги васкулита выявляются в оболочках полушарий мозга и мозжечка, а также в белом веществе больших полушарий. Инфильтраты представлены, в основном, лимфоцитами и моноцитами и располагаются вокруг сосудов с образованием муфт. По данным Е.П. Деконенко (2005) [21], при гистологическом исследовании мозговой ткани выявляется гранулематозный менингоэнцефалит, сопровождающийся нарушением проницаемости стенок сосудов, наличием периваскулярных кровоизлияний и плазморрагий. На гранулематозный характер поражений сосудов при варицелла-зостерном энцефалите указывают ряд авторов, изучавших это заболевание [42, 43]. При исследовании внутренних органов обнаруживаются выраженные нарушения сосудов в миокарде, легких, почках и других органах в виде полнокровия и геморрагий. По особенностям вирусного поражения сосудов варицелла-зостерный энцефалит в настоящее время некоторые авторы [21, 44] определяют как ангиопатию с поражением сосудов большого и малого калибра. В. Kleinschmidt-DeMasters et al. [45] классифицируют варицелла-зостерные энцефалиты как: 1) васкулопатии крупных и средних сосудов с ишемическими или геморрагическими инфарктами; 2) васкулопатии мелких сосудов со смешанными ишемическими и демиелинизирующими очагами; 3) венитрикулиты, перивентрикулиты.

Помимо герпесвирусной инфекции, наиболее доказанным является поражение сосудов при гриппе, которое возникает вследствие токсического действия вируса и проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью их стенок, нарушением микроциркуляции [46]. Эти изменения обуславливают появление у больных носовых кровотечений, геморрагической сыпи на коже и слизистых оболочках, кровоизлияний во внутренние органы. Резкое падение тонуса сосудов приводит к возникновению венозной гиперемии кожи и слизистых оболочек, застою полнокровию внутренних органов, нарушению микроциркуляции и диapedезным кровоизлияниям, а в более поздние сроки — к тромбозу вен, капилляров и крупных сосудов. Падение тонуса мелких сосудов и повышение их проницаемости приводит к развитию ранних изменений в легких: отеку легочной ткани и множественным кровоизлияниям в альвеолы и интерстиций легкого. Сосудистые изменения играют ведущую роль и в развитии неврологических синдромов. Так, нарушение проницаемости сосудов и токсическое влияние вируса на рецепто-

ры сосудистого сплетения мозга вызывают гиперсекрецию спинномозговой жидкости с развитием циркуляторных расстройств, приводят к внутричерепной гипертензии и отеку мозга. В основе сложного комплекса функциональных расстройств нервной системы лежит также поражение вегетативной нервной системы и зоны межоточного мозга (гипоталамус, гипофиз) как области наиболее высокой васкуляризации, обеспечивающей нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию. Морфологические изменения в клетках головного мозга свидетельствуют об их токсико-аллергическом характере [47].

Особое место среди инфекционных заболеваний, сопровождающихся поражением сосудов, придается болезни Лайма, вызываемой *B. burgdorferi*. В литературе имеются отдельные описания [48, 49] церебрального артериита крупных и мелких сосудов, а также миелита на фоне инфекции, обусловленной *B. burgdorferi*. Клинические симптомы, появляющиеся на разных стадиях заболевания, обусловлены совокупностью иммуннопатологических реакций и присутствием в тканях возбудителя и его антигенов. Согласно данным ряда авторов, боррелии, проникая в организм человека, в месте внедрения вызывают формирование первичного аффекта — папулы, кольцевидной эритемы, затем гематогенным путем попадают в различные органы и ткани, где адсорбируются на клетках, взаимодействуя наиболее активно с галактоцереброзидами мембран нейроглии. Кроме того, боррелии обладают способностью прикрепляться к клеткам эндотелия, особенно поврежденного. В результате возникают периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, развиваются васкулиты с выраженными лимфоцитарно-гистиоцитарными изменениями в сердце, печени, суставах, оболочках мозга и нервных корешках [50]. При боррелиозе именно с развитием системных васкулитов связывают полиорганность поражения.

На поражение сосудов при туберкулезе обращено внимание давно и, подтверждая значимость этого процесса, выделяют цереброваскулярные формы этой инфекции [51, 83]. При туберкулезе нервной системы возникает специфический процесс, который имеет фазы экссудации и пролиферации. Фаза экссудации характеризуется набуханием мягкой мозговой оболочки, пропитыванием ее желатиноподобным экссудатом, содержащим фибрин и некротические массы; фаза пролиферации — образованием туберкулезных гранулем, в первую очередь — в периваскулярной ткани оболочек и мозжечка, с казеозным некротизированием и формированием грануляционной ткани. Первоначальные изменения в оболочках мозга происходят по типу васкулита с фибриноидным

набуханием стенок, приводящем к нарушению гематоэнцефалического барьера [52], воспаление адвентициальной оболочки малых и средних артерий «запускает» разрастание субэндотелиальных клеток, что, в свою очередь, приводит к стенозу сосудов.

Цереброваскулярные поражения при сифилисе в настоящее время встречаются часто. В I классе «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» в разделе «Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем» (A50-A62) выделяют отдельную рубрику «Сифилис сердечно-сосудистой системы» (A52.0), в которой имеет место кардиоваскулярный сифилис, сифилитический церебральный артериит, аортит, т.е. впервые в МКБ-10 (1995) васкулитам при сифилисе определяется самостоятельное место, что повышает их значимость в структуре инфекционных поражений. Поражение сердечно-сосудистой системы чаще происходит во 2-м периоде сифилиса и выражается в виде специфического миокардита с признаками, свойственными миокардиту другого происхождения. Редко в этом периоде отмечается расширение восходящей части аорты. Некоторыми авторами отмечено увеличение проницаемости капилляров. Поражение сосудов в виде эндо- и периваскулитов у больных вторичным сифилисом описаны многими авторами. П.С. Григорьев еще в 1934 г. [53] указал на наличие сифилитических флебитов в виде плотных, цилиндрической формы шнуров, подвижных и не спаянных с окружающей клетчаткой, по ходу уплотненной вены прощупываются узловатые утолщения. Из поражений в третичном периоде сифилиса встречается сифилитический аортит. При этом патологические изменения возникают, главным образом, в средней оболочке аорты (мезаортит). Отмечается также сужение устьев коронарных сосудов. Гистологически при аортите обнаруживается разрастание мелких сосудов в наружной оболочке. По ходу этих сосудов имеются воспалительные (лимфоидные) инфильтраты и разрастания грануляционной ткани. Указанные изменения мелких сосудов есть в средней оболочке аорты, где развиваются некротические очаги вследствие облитерации местами *vasa vasorum*.

Васкулиты у пациентов с ВИЧ-инфекцией различны и могут проявляться гранулематозными ангиитами, эозинофильными или некротическими васкулитами [54], а также сосудистым воспалением с трансмуральной инфильтрацией [55].

Многолетний опыт НИИ детских инфекций свидетельствует о том, что при гнойных менингитах у детей также имеет место васкулит, в том числе и церебральный [56]. Морфологические изменения при менингококкемии соответствуют септическому шоку с выраженным тромбогеморрагическим синдромом.

В микроциркуляторном русле наблюдаются плазморрагия, гиперемия, стаз, обнаруживаются фибриновые тромбы и фибриноидный некроз стенок сосудов. Для менингококкемии особенно характерны множественные кровоизлияния в кожу, сопровождающиеся двусторонними массивными кровоизлияниями в надпочечники. В почках отмечают дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев, нередко — тромбоз клубочковых кровеносных капилляров. В оболочках мозга менингококки вызывают вначале серозно-гнойное, реже серозное, воспаление, однако через несколько часов или к концу суток экссудат становится гнойным. Воспалительный процесс из оболочек мозга периваскулярно распространяется на вещество мозга, образуются периваскулярные инфильтраты. Гнойный экссудат располагается преимущественно на базальной поверхности головного мозга. Помимо воспалительных изменений, в оболочках и веществе мозга наблюдаются выраженные сосудистые расстройства, полнокрое, стазы, тромбозы, кровоизлияния. При пневмококковых менингоэнцефалитах отмечается очаговое скопление фагоцитированных и мало измененных нейтрофильных лейкоцитов. Начиная со 2-х суток, отмечается более интенсивная инфильтрация мозговых оболочек, которая становится лейкоцитарно-макрофагальной. Выявляются фибриновые тромбы в сосудах, а в дальнейшем — гнойные васкулиты во всех отделах головного мозга. Периваскулярно при гипертоническом течении болезни нередко обнаруживаются и кровоизлияния. При гемофильной инфекции характер микроскопических изменений, по литературным данным, сходен с выявляемыми при менингококковом менингите. Диагностированы отдельные случаи с более выраженным тромбогеморрагическим синдромом [57].

Остается открытым вопрос о диагностике васкулитов при инфекционных заболеваниях, поскольку нет четких диагностических критериев этого патологического процесса. Авторам представляется, что важной клинической задачей является определение диагностической тактики васкулитов, где может быть несколько подходов. Во-первых, поскольку в патогенезе инфекционного васкулита одну из важнейших составляющих играет эндотелиальная дисфункция, важным является использование лабораторных методов, позволяющих прямо или косвенно оценить эндотелиальные расстройства. Некоторые авторы предлагают использовать определение уровня NO в сыворотке крови, а также фактора фон Виллебранда, гомоцистеина, D-димера и циркулирующих эндотелиоцитов и указывают на их диагностическую значимость в определении степени эндотелиальной дисфункции [35, 58]. Мы имеем

собственный опыт по данному вопросу. Нами разработан и эффективно применяется на практике способ комплексной диагностики васкулитов при нейроинфекциях у детей, основанный на оценке клинично-неврологических нарушений, изменений показателей Д-димера, циркулирующих эндотелиоцитов и количества тромбоцитов в сыворотке крови, с последующим расчетом линейно-дискриминантных функций по формуле:

$$\text{ЛДФ1} = -15,510 + 0,021 \cdot X1 + 0,003 \cdot X2 + 3,975 \cdot X3 + 1,033 \cdot X4 - 2,851 \cdot X5$$

$$\text{ЛДФ2} = -46,301 + 0,055 \cdot X1 + 0,012 \cdot X2 + 4,914 \cdot X3 - 1,307 \cdot X4 + 3,610 \cdot X5, \text{ где}$$

X1 — количество тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ );

X2 — количественный показатель Д-димера в крови ( $\text{мкг}/\text{л}$ );

X3 — количество циркулирующих эндотелиоцитов (клеток);

X4 — уровень сознания (1 — 4 баллов);

X5 — наличие парезов — (0 — 1 баллов)

При значениях  $\text{ЛДФ1} > \text{ЛДФ2}$  диагностируется отсутствие церебрального васкулита, при значениях  $\text{ЛДФ2} > \text{ЛДФ1}$  диагностируется наличие церебрального васкулита.

Применение данного подхода к диагностике васкулита при нейроинфекциях позволяет своевременно диагностировать церебральный васкулит, провести соответствующую коррекцию лечения и тем самым улучшить исходы заболевания. Эффективность метода составляет 96,4% со статистической достоверностью выше 99% ( $p < 0,0000$ ).

Помимо диагностики маркеров эндотелиальной дисфункции, в выявлении васкулитов особое место занимает прижизненная биопсия различных тканей, в том числе и вещества головного мозга. Общеизвестно, что рутинным методом диагностики васкулитов центральной нервной системы является биопсия коры головного мозга, мягкой и паутинной оболочек [59]. В то же время данный подход не имеет широкого применения ввиду частоты осложнений, невозможности исследования крупных артерий головного мозга и частого получения ложноотрицательного результата. По мнению А. Alrawi (1999), G.F. Duna (1995), несмотря на то, что подтверждение васкулита при помощи биопсии до сих пор считается «золотым стандартом», зачастую оно безрезультатно или неубедительно [60, 61]. По данным Т.С. Чу, А. Alrawi et al. [60, 62], из 100 человек, которым была проведена биопсия головного мозга с подозрением на первичный васкулит ЦНС, у 33 — 36% пациентов этот диагноз подтвердился, 39 — 50% был поставлен другой патолого-анатомический диагноз, отличный от васкулита, а биопсии 25 — 30% пациентов были неинформативны. Диагностическая эффективность биопсии головного мозга при диагностике васкулита ЦНС составляет лишь 70 — 75%. Следует отме-

тить, что данный метод неприемлем в педиатрии ввиду своей инвазивности и частоты осложнений.

В диагностике васкулитов широко используются инструментальные методы, такие как ультразвуковое исследование сосудов, магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиография (МРА). Особое место эти методы занимают в диагностике церебральных васкулитов. В настоящее время определяется их диагностическая эффективность. Известно, что МРТ является чувствительным методом, но с низкой специфичностью [63]. Мнения специалистов относительно характеристики МР-томограммы головного мозга разнятся. Некоторые авторы говорят об очень высокой чувствительности МР-томографии, другие утверждают, что нормальная МР-томограмма головного мозга не исключает факт обнаружения нарушений согласно результатам ангиографического исследования [64, 65]. По мнению T.L. Vollmer et al., R.I. Aviv, в гистологически подтвержденных случаях чувствительность МРТ исследований составляет 100% [66, 67]. Часто этому методу не хватает специфичности в распознавании васкулярного воспаления. Однако последние исследования показывают, что у пациентов с васкулитом МРТ может напрямую показать воспаление стенки сосуда, при этом, вероятно, диагностическая точность будет высокой.

По данным R.I. Aviv [67], можно распределить МРТ-признаки церебрального васкулита, следующим образом:

Непрямые признаки:

- церебральная перфузионная недостаточность;
- ишемическое повреждение мозга;
- внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние;
- стеноз сосудов;

Прямые признаки церебрального васкулита:

- уплотнение стенки сосуда, что видно после введения контрастного вещества.

Вовлечение средних и крупных сосудов в патологический процесс наилучшим образом отображается на ангиографии (МРА). Ангиография, по мнению многих авторов, остается «золотым» стандартом для обнаружения пораженных церебральных сосудов [68, 69]. МРА обычно показывает люминальное раскрытое состояние сосуда, но не обеспечивает информацией о клеточном состоянии сосудистой стенки. Наиболее типичным признаком васкулита является неравномерность окраски (чередование участков сужений и расширений с/без аневризм сосудов) в сосудистом ложе. Однако разрешение МРА ограничено и может отображать только крупные и средние сосуды, расположенные ближе к центру и исходящие из Виллизиева круга [70].

Ультразвуковое исследование магистральных сосудов позволяет оценить размеры сосудов [71],

выявить расширение или сужение их просвета, аневризматические выпячивания, атеросклеротические бляшки, тромбы, а также количественно оценить скорость и характер кровотока (ламинарный или турбулентный). С этой целью используют двухмерную эхокардиографию (В-режим), доплеровское исследование и цветное доплеровское картирование потоков. Большой информативностью обладают так называемые дуплексные системы, сочетающие двухмерное сканирование сосуда в В-режиме и спектральный анализ доплеровского сигнала.

На основании собственного опыта авторами определена роль васкулитов при инфекционных поражениях нервной системы [72, 73]. Выявлено достоверное увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов и D-димера в крови в остром периоде заболеваний, сохраняющееся в течение 3 недель [74]. При проведении МРТ головного мозга больным с ВЭ выявлены очаги ишемии различных размеров — от 2 до 30 мм, локализующиеся как в мозжечке, так и субкортикально и перивентрикулярно. Все очаги накапливали контрастное вещество, кроме того, при внутривенном введении контрастного препарата при БГМ отмечалось избирательное повышение интенсивности сигнала оболочек мозга на постконтрастных изображениях, а также множественные ишемические очаги в веществе головного мозга, что свидетельствует об увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также о тяжелом воспалительном процессе в церебральных сосудах, кровоснабжающих мозговые оболочки.

При проведении доплерографии сосудов головного мозга у детей с БГМ, по нашим данным, выявлено снижение линейной скорости кровотока в бассейне задней и среднемозговых артерий, в том числе с изменением толщины комплекса интима-медиа, а при ВЭ — стеноз, сопровождавшийся субокклюзией или полной окклюзией сосудов, что напрямую зависит от тяжести заболевания, длительности и характера воспалительных изменений в ЦНС [72]. Таким образом, авторами выявлено, что при нейроинфекциях имеет место системное поражение сосудов, в том числе и церебральных, связанное с различными патогенетическими механизмами повреждения эндотелия, нервной регуляции тонуса сосудов и нарушения коагуляционного звена с избыточным тромбообразованием. Полученные данные являются научным обоснованием дифференцированного подхода к применению различных сосудистых препаратов, направленных как на структурное восстановление эндотелия, его функциональной активности, так и на коррекцию сосудистого тонуса. Учитывая различную степень этих изменений, авторы утверждают,

что при нейроинфекционных заболеваниях ангиопротективная терапия должна быть дифференцированной. Так, при преобладании активации агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение пентоксифиллина (трентала). Впервые трентал был применен в Германии в 1972 г. для лечения больных с перемежающейся хромотой, поскольку препарат преимущественно влияет на реологические свойства крови за счет уменьшения агрегационной активности, повышения деформируемости эритроцитов, в результате чего улучшается их проникновение в уменьшенный просвет сосуда, оксигенация тканей, уменьшается вязкость крови. Трентал снижает уровень фибриногена в крови, стимулируя фибринолиз. По данным А.Б. Грищенко и соавт. (2007) [76], в низких дозах трентал действует и на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождению простаглицина, уменьшает продукцию тромбоксана. Этим механизмом обусловлено его антитромботическое действие. В последнее время выявлены новые свойства, присущие препарату. По данным Т.С. Мищенко [77] и М.М. Танамян и соавт. [78], в терапевтических дозировках трентал ингибирует активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез провоспалительных цитокинов. С другой стороны, при преобладании повреждения эндотелия целесообразно использование препаратов, обладающих эндотелийпротективным действием. Наиболее выраженным ангио- и эндотелийпротективным действием обладает препарат сулодексид (веселду Ф), оказывающий влияние на восстановление структурной и функциональной целостности эндотелиоцитов [79]. Сулодексид повышает отрицательный заряд эндотелиальных клеток и повышает их резистентность к повреждающему действию экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, цитокинов. Способен уплотнять базальную мембрану капилляров, снижать ее проницаемость. Уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов. Препарат способствует восстановлению структурной и функциональной целостности эндотелия, нормализует плотность отрицательного заряда клеточной мембраны сосудов и уменьшает количество десквамированных эндотелиоцитов. При преобладании нарушения сосудистой регуляции, проявляющейся в спазме сосудов, целесообразным является назначение препаратов с преимущественным воздействием на среднюю (мышечную) оболочку сосуда, в частности, нимодипина, кавинтона. Нимодипин предотвращает и устраняет спазмы сосудов [80], вызываемые различными сосудосуживающими биологически активными веществами (серотонином, проста-

гландинами, гистамином). Под влиянием препарата происходит более выраженное увеличение перфузии в ранее пораженных участках головного мозга с недостаточным кровоснабжением, чем в здоровых. Вазодилатирующее действие кавинтона связано с прямым релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов преимущественно головного мозга. Оба препарата улучшают микроциркуляцию в головном мозге за счет уменьшения агрегации тромбоцитов, снижения вязкости крови, увеличения деформируемости эритроцитов. Также одним из препаратов, действующих на сосудистую стенку опосредованно и уменьшающих тромбообразование, является цитофлавин — комбинированный препарат, в состав которого входят известные фармакологические средства, широко применяемые при различных заболеваниях в изолированном виде, такие как: рибоксин, янтарная кислота, рибофлавин и никотинамид. Цитофлавин обладает антиоксидантным и антигипоксическим действием [81, 82], оказывая положительный эффект на энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Кроме того, он активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот. Препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза и улучшает метаболические процессы, в том числе в ЦНС. Дифференцированное использование при лечении детей с гнойными менингитами и энцефалитами сосудистых препаратов, направленных как на структурное восстановление эндотелия, улучшение его функциональной активности, так и на коррекцию сосудистого тонуса, по собственному опыту, имеет не только клиническую, но и значимую экономическую эффективность [84].

Таким образом, повреждение сосудов с развитием васкулитов имеет место при любой инфекционной патологии. Разнообразие клинической симптоматики васкулитов и гетерогенность морфологической картины обуславливают сложности их диагностики. Патологический процесс развивается в различных органах и тканях и имеет системный характер. Современной тенденцией в тактике ведения пациентов должно быть уточнение приоритетного патогенетического механизма повреждения сосудов, что возможно благодаря внедрению новых высокоинформативных методов диагностики. Это является одним из важных стратегических направлений снижения летальности и улучшения исходов при инфекционных заболеваниях.

## Литература

1. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр. (приложение «Инсульт»). — 2003. -№9. — С. 3—5.
2. Голиков, П.П. Нарушения эндогенных факторов сосудистой регуляции и окислительный стресс в зависимости от тяжести сочетанной травмы / П.П.Голиков, В.И. Картавенко, Е.В. Клычникова, А.К. Шабанов // Вестник Российской АМН. — 2006. — №7. — С. 11—15.
3. Петров, С.В. Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла у больных острым панкреатитом. / С.В. Петров, А.Л. Ефимов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — № 4(8). — С. 60—64.
4. Кароли, Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией. / Н.А. Кароли, Е.Е.Орлова, А.П. Ребров // Клиническая медицина. — 2006. — №7. — С. 28—31.
5. Шилкина, Н.П. Системные васкулиты и атеросклероз. / Н.П. Шилкина, И.В. Дряженкова // Терапевтический архив. — 2007. — №3. — С.84—92.
6. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение. Методические рекомендации / И.В. Дамулин. — М.: МГМА им.И.М. Сеченова, 2005. — 48 с.
7. Медведев, И.Н. Коррекция тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза при метаболическом синдроме / И.Н.Медведев [и др.] // Клиническая медицина. — 2006. — №1. — С. 46—49.
8. Герасимова, М.М. Цереброваскулярные нарушения при ревматоидном артрите / М.М. Герасимова, Ю.М. Скугарь // Клиническая медицина. — 2006. — №1. — С. 42—45.
9. Бойко, А.Н. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и некоторых системных заболеваний соединительной ткани с васкулитами / А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр. — 2005. — № 5. — С. 67—71.
10. Михалева, Л.М. Морфофункциональная характеристика кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в серозных опухолях яичников / Л.М. Михалева [и др.] // Архив патологии. — 2005. — № 6. — С. 28—31.
11. Малеев, В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии. / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — № 7. — С. 11—15.
12. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В.Скрипченко. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — 416 с.
13. Askalan, R. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation / R. Askalan [et al.] // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 1257—1262.
14. White, T.M. An animal model of varicella virus infection / T.M. White, D.H. Gilden, R. Mahalingam // Brain Pathol. — 2001. — Vol. 11. — P. 475—479.
15. Зербино, Д.Д. Васкулиты и ангиопатии / Д.Д. Зербино. — Киев: Здоровья, 1977. — 101 с.
16. Насонов, Е.Л. Васкулиты и васкулопатии. / Е.Л. Насонов, А.А.Баранов Н.П. Шилкина. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — С. 15—26.
17. Джемс, Ф.Т. Сосудистые заболевания головного мозга. Шестое издание. Перевод с английского под редакцией акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт / Ф.Т. Джемс. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 441 с.
18. Скрипченко, Н.В. Особенности клинических проявлений нейроинфекций, протекающих с церебральным васкулитом / Н.В. Скрипченко [и др.] // Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей: тезисы докл.науч. конф. — Спб.: НИИДИ, 2008. — С. 73

19. Vanhoutte, P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1996. — 39. — P. 229–238.
20. Джемс, Ф.Т. Сосудистые заболевания головного мозга. Шестое издание. Перевод с английского под редакцией акад. РАМН Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт / Ф.Т. Джеймс. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 441 с.
21. Деконенко, Е.П. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием / Е.П. Деконенко, Л.В. Шишкина // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2008. — № 2. — С. 58.
22. Торшин, И.Ю. Гены и цереброваскулярная патология. / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.А. Никонов // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2009. — № 3. — С. 56–59.
23. Буткевич, О.М. Инфекционный эндокардит / О.М. Буткевич, Т.А. Виноградова. — М., 1998. — С. 36.
24. Lorant, D.E // *J. Cell. Biol.* — 1991. — Vol. 115. — P. 223–234.
25. Wagner, D.D. Platelets in inflammation and thrombosis / D.D. Wagner, P.C. Burger // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 2131–2140.
26. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. / З.А. Лупинская // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* 2003. — № 7.
27. Насонов, Е.Л. Патогенетическое обоснование лечения системных васкулитов / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов // *Клинич. медицина.* — 1999. — № 7. — С. 15–18.
28. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // *Международный медицинский журнал.* — 2003. — 6(1). — С. 5–9.
29. Титов, В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелия, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2009. — № 2. — С. 3–16.
30. Папаян, Л.П. Д-димер в клинической практике: пособие для врачей / Л.П. Папаян, Е.С. Князева // под редакцией Н.Н. Петрищева. — М.: ООО «Инсайт-полиграфик», 2002. — С. 20.
31. Bacon, P.A. Vital assessment of vasculitis / P.A. Bacon [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 275–278.
32. Cochrane, C.G. Immune complexes disease in experimental animals and man / C.G. Cochrane, D. Koffler // *Adv. Immunol.* — 1973. — Vol. 16. — P. 185–264.
33. Fieschi, C. Vasculitis of central nervous system / C. Fieschi, M. Rasura, A. Anzini, M. Beccia. — P. 376
34. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону в 7 книгах. Книга 4. Болезни сердца и сосудов. Болезни органов дыхания. Болезни почек и мочевых путей / пер. с англ. под общей ред. к.м.н. Н.Н. Алипова, к.б.н. Е.Р. Тимофеевой. — М.: «Практика», 2005. — С. 394.
35. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — С. 165–166, 296.
36. Малеев, В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // *Инфекционные болезни.* — 2009. — № 7. — С. 11–15.
37. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — С. 328–330.
38. Aosasa, S. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress / S. Aosasa [et al.] // *World. J. Surg.* — 2000. — Vol. 24, № 1. — P. 10–16.
39. Finney, S.J. Induction of apoptosis in sepsis: cell suicide may be beneficial / S.J. Finney, T.W. Evans // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. 261–262.
40. Gilden, D. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus / D. Gilden [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 635–645.
41. Скрипченко, Н.В. Случай летального исхода при ветряночном менингоэнцефалите у ребенка 8 лет / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.В. Власюк, Е.С. Егорова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2009. — № 5. — С. 82–85.
42. Berger, T.M. Fatal varicella-zoster virus antigen-positive giant cell arteriitis of the central nervous system / T.M. Berger, J.H. Caduff, J.O. Gebbers // *Pediat. Infect. Dis. J.* — 2000. — Vol. 19. — № 7. — P. 653–656.
43. Ruppenthal, M. Zur Neuropathologie des Herpes zoster / M. Ruppenthal. — Frankfurt a.-M., 1979. — P. 125–156.
44. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. The Expanding Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System / B.K. Kleinschmidt-DeMasters, D.H. Gilden // *Brain Pathol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 440–451.
45. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. The patterns of varicella zoster virus encephalitis. / B.K. Kleinschmidt-DeMasters, C. Amlie-Lefond, D.H. Gilden // *Hum. Pathol.* — 1996. — Vol. 27. — № 9. — P. 927–938.
46. Трошин, В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы: руководство / В.Д. Трошин, А.В. Густов, А.А. Смирнов. — Н. Новгород: Издательство НГМА, 2006. — С. 208.
47. Рудометов, Ю.П. Энцефалиты, связанные с гриппозной инфекцией у взрослых / Ю.П. Рудометов, К.Г. Уманский // *Журн. невропатологии и психиатрии.* — 1983. — № 3. — С. 49–59.
48. Keil, R. Vasculitis course of neuroborreliosis with thalamic infarct / R. Keil [et al.] // *Nervenarzt.* — 1997. — Vol. 68. — P. 339–341.
49. Klingebiel, R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis / R. Klingebiel [et al.] // *Neuropediatrics.* — 2002. — Vol. 33, № 1. — P. 37–40.
50. Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко Г.П. Иванова. — М.: ОАО «Издательство Медицина», 2008. — С. 61–62.
51. Левашев, Ю.Н. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Ю.Н. Левашев, Ю.М. Репин. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — С. 5–34.
52. Лихачёв, С.А. Туберкулезные поражения нервной системы и неврологические осложнения туберкулеза органов дыхания: классификация, клиника и диагностика / С.А. Лихачёв, А.В. Ивашинко // *Журнал «Медицинские новости».* — 2008. — № 9. — С. 12–15.
53. Григорьев, П.С. Учебник венерических болезней / П.С. Григорьев. — М.—Л., 1934. — С. 3—17.
54. Garcia-Garcia, J.A. Necrotizing granulomatous vasculitis in advanced HIV infection / J.A. Garcia-Garcia [et al.] // *J. Infect.* — 2003. — Vol. 47. — P. 333–335.
55. Siva, A. Vasculitis of the nervous system / A. Siva // *J. Neurol.* — 2001. Jun. — Vol. 248, № 6. — P. 451–468.
56. Насыров, Р.А. Патоморфогенез бактериальных гнойных менингитов у детей / Р.А. Насыров, М.В. Маньков // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2005. — № 3. — С. 59–61.
57. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей многопрофильных стационаров / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — С. 138–168, 243.
58. Першуков, И.В. Состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке / И.В. Першуков [и др.] // *Кардиология.* — 2000. — № 1. — С. 13–20.



59. Volcy, M. Primary angitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia / M. Volcy, M.E. Toro, C.S. Uribe, G. Toro // *J. Neurol. Science.* — 2004. — Vol. 227. — P. 85–89.
60. Alrawi, A. Brain biopsy in primary angitis of the central nervous system / A. Alrawi, J.D. Trobe, M. Blaivas, D.C. Musch // *Neurology.* — 1999. -Vol. 53. — P. 858–860.
61. Duna, G.F. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angitis of the central nervous system / G.F. Duna, L.H. Calabrese // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 662–667.
62. Chu, T.C. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach / T.C. Chu, L. Gray, B. Goldstein, C.M. Hulette // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1998. — Vol. 57. — P. 30–38.
63. Harris, K.G. Diagnosing intracranial vasculitis / K.G. Harris, D.D. Tran // *Am. J. Neuroradiol.* — 1994. — Vol. 15. — P. 317–330.
64. Pomper, M.G. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography / M.G. Pomper [et al.] // *Am. J. Neurorad.* — 1999. — Vol. 20. — P. 75–85.
65. Wasserman, B.A. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system / B.A. Wasserman, J.H. Stone, D.B. Hellmann, M.G. Pomper // *Am. J. Roentgenol.* — 2001. — Vol. 177. — P. 455–459.
66. Vollmer, T.L. Idiopathic granulomatous angitis of the central nervous system: diagnostic challenges / T.L. Vollmer [et al.] // *Arch. Neurol.* — 1993. -Vol. 50. — P. 925–930.
67. Aviv, R.I. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus / R.I. Aviv // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 635–645.
68. Benseler, S.M. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease / S.M. Benseler [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 2159–2167.
69. Aviv, R.I. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood / R.I. Aviv [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2006. — Vol. 27. — P. 192–199.
70. Demaerel, P. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis / P. Demaerel [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 1005–1012.
71. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система): практическое руководство / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. — М.: Медицина, 2007. — Гл. 4, ч. 4.3, п. 4.4.3. — С. 345–352.
72. Скрипченко, Н.В. Клинико-лучевая диагностика васкулитов при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 31–36.
73. Егорова, Е.С. Характеристика сосудистых нарушений при нейроинфекциях у детей / Е.С. Егорова, Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова // *Нейроиммунология: тезисы докл. науч. конф.* — СПб, 2009. — Т. VII, № 1. — С. 33–34.
74. Скрипченко, Н.В. Характеристика эндотелиальной дисфункции при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова, Е.С. Егорова, Н.В. Моргацкий // *Второй Балтийский конгресс по детской неврологии: тезисы докл. науч. конф.* — СПб, 2009. — С. 94–95.
75. Приоритетная заявка №2009100659 от 11.01.2009 на патент Способ диагностики церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко [и др.].
76. Грищенко, А.Б. Трентал как ангиопротектор и иммуномодулятор в реабилитации больных рассеянным склерозом / А.Б. Грищенко, С.К. Евтушенко // *Український вісник психоневрології.* — 2007. — Т. 15, № 1(50). — С. 38–40.
77. Мищенко, Т.С. Трентал в лечении больных с острым ишемическим инсультом. / Т.С. Мищенко // *Здоров'я України.* — 2008. — № 7(1). — С. 30–31.
78. Танащян, М.М. Трентал при ишемических cerebro-васкулярных заболеваниях / М.М. Танащян, М.А. Домашенко // *Здоров'я України.* — 2006, № 9. — С. 31–32.
79. Мозговая, Е.В. Влияние препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (Сулодексида) на эндотелий и кровообращение в функциональной системе мать-плацента-плод у беременных с сочетанным гестозом / Е.В. Мозговая [и др.] // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* — 2002. — № 2(2). — С. 37–44.
80. Зайцева, В.И. Опыт клинического применения нимодипина у больных с эссенциальной гипертензией и поражением мозга / В.И. Зайцева, О.В. Гулкевич, С.В. Поташев // *Український кардіологічний журнал.* — 2009. — № 2. — С. 12–14.
81. Ключева, Е. Г. Применение препарата цитофлавин в неврологии: пособие для врачей. — «Тактик-Студио», 2008. — С. 74.
82. Голубев, С.Ю. Клиническая эффективность цитофлавина при сосудистых поражениях сетчатки и зрительного нерва / С.Ю. Голубев, В.В. Бржеский, А.А. Коваленко, М.Г. Романцов. — СПб.: НТФФ «Полисан».
83. Покровский, В.И. Туберкулезный менингит / В.И. Покровский [и др.]. — М., 2005. — 244 с.
84. Скрипченко, Н.В. Совершенствование лечения бактериальных гнойных менингитов, протекающих с синдромом васкулита у детей — социально-значимая проблема / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Материалы III Российского Форума «Здоровье детей: профилактика социально значимых заболеваний».* — СПб, 2009. — С. 64–65.

---

*Авторский коллектив:*

*Скрипченко Наталья Викторовна* — заместитель директора ФГУ НИИДИ ФМБА России по научной работе, тел.: (812) 234-10-38, e-mail: nauka@niidi.ru

*Трофимова Татьяна Николаевна* — заместитель генерального директора по медицинским вопросам, главный врач российско-финской клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург, тел.: (812)336-30-61, e-mail: Trofimova-TN@avaclinic.ru

*Егорова Екатерина Сергеевна* — аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, тел.: (812)234-19-01, 8(911)026-24-28, e-mail: kate\_inf@mail.ru

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М.Ю. Фомина<sup>1</sup>, Е.Е. Воронин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Республиканская инфекционная клиническая больница, Санкт-Петербург

### Neurological aspects at children with a perinatal HIV-infection

M.Yu. Fomina<sup>1</sup>, E.E. Voronin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The St.-Petersburg state pediatric medical academy, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Republican infectious clinical hospital, Saint-Petersburg

**Резюме.** В данном исследовании проанализированы результаты обследования детей с ВИЧ-инфекцией при перинатальном пути инфицирования. Обследовано 550 детей от рождения до 10 лет. Изучен неврологический статус пациентов, данные иммунологического и вирусологического обследования плазмы и ликвора. Проведена нейровизуализация и психометрическое тестирование. Показано, что поражение нервной системы является патогномичным проявлением ВИЧ-инфекции в детском возрасте. ВИЧ-индуцированное поражение центральной и периферической нервной системы представлено, прежде всего, специфическим ВИЧ-энцефалитом с острым и подострым течением. Выявлены клинико-иммунологические корреляции на различных стадиях инфекционного процесса, проанализировано влияние антиретровирусной терапии на динамику неврологических нарушений.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция у детей, ВИЧ-энцефалит, ВИЧ-индуцированная дистальная симметричная полинейропатия.

### Введение

Неврологические расстройства являются ранними клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции у детей и доминируют в клинической картине у 70–85% пациентов [1, 2]. Поражение ЦНС – это основная причина социальной дизадаптации и летальных исходов при ВИЧ-инфекции. Наибольшие диагностические трудности представляет сочетание ВИЧ-индуцированного повреждения мозга с гипоксическими, травматическими, токсико-метаболическими перинатальными поражениями и другими внутриутробными инфекционными заболеваниями. Оценивая уровень психоречевого и моторного развития, нельзя не учитывать социальный статус пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией, характеристику семей, в которых они воспитываются. Наиболее часто – это дети, остав-

**Abstract.** In the given research results of inspection of children with a HIV-infection are analyzed at perinatal ways. 550 children from a birth till 10 years are surveyed. The neurological status of patients, the data immunological and virologic inspection of plasma and cerebrospinal fluid is studied. It is spent neuroimaging and psychometric testing. It is shown that defeat of nervous system is HIV-infection display at children's age. A HIV-induced defeat of the central and peripheral nervous system is presented, first of all, to specific HIV-encephalitis with sharp and sub acute a current. Are revealed clinical and immunological correlations at various stages of infectious process, influence antiretroviral therapies on dynamics of neurological infringements is analyzed.

**Key words:** a HIV-infection at children, a HIV-encephalitis, a HIV-induced distal symmetric polyneuropathia.

шиеся без попечения родителей или родители которых являются наркозависимыми, страдают хроническим алкоголизмом, социопатией [2].

Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции у детей связаны с прямым цитопатогенным вирусом иммунодефицита человека на нервную систему. Это было доказано в 1985 г. выделением вируса иммунодефицита человека из ткани головного и спинного мозга, ликвора [3, 4, 7, 8, 13]. Затем обнаружены антигены ВИЧ в ЦНС, в макрофагах головного мозга – вирусные частицы и антитела к вирусу иммунодефицита человека в ликворе [9, 11]. Поражения ЦНС называются первичными и являются характерными для детского возраста. К ним относят ВИЧ-энцефалит (острый и подострый), ВИЧ-миелит и дистальную симметричную полинейропатию [3, 4, 5, 6].

До появления антиретровирусной терапии у 90% ВИЧ-инфицированных детей развивались тяжелые поражения ЦНС. При применении адекватного лечения частота ВИЧ-энцефалопатии снизилась у детей до 23–25%. Клинические проявления первичного поражения нервной системы вирусом иммунодефицита человека у 18% детей являются первыми симптомами заболевания [10, 11, 12, 14].

На вероятность развития и тяжесть течения ВИЧ-энцефалопатии у ребенка влияют время и путь инфицирования, состояние здоровья матери и ребенка, наследственность, условия жизни. Наиболее тяжелые неврологические расстройства формируются у детей первых месяцев жизни при перинатальном инфицировании (75%) [5, 11]. Высокая вирусемия и выраженная иммуносупрессия у матери во время беременности являются прогностически неблагоприятными факторами. Антенатальное инфицирование приводит к более выраженной прогрессирующей неврологической симптоматике, грубому отставанию в психическом и моторном развитии, чем при интранатальном заражении или парентеральном пути инфицирования [2].

С 1996 г. нами проводится обследование, динамическое наблюдение и реабилитация детей с перинатальным контактом и подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция».

**Цель исследования** — проведение анализа заболеваний нервной системы у детей, инфицированных ВИЧ перинатально.

Всем пациентам проведено клиничко-анамнестическое, иммунологическое и вирусологическое обследование в динамике. Диагноз подтверждался при нейровизуализации. Учитывая особенности клинических проявлений и своеобразии лабораторных данных у детей первого года жизни, все пациенты с перинатальной ВИЧ-инфекцией выделены в три группы. Первая группа — это пациенты с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция», обследование которых начато в РИКБ в возрасте до года ( $n = 119$ ). Во вторую группу включены дети, находящиеся под наблюдением с возраста 1 года и старше ( $n = 284$ ). В группе 3 представлены данные детей, оставшихся без попечения родителей, которые находятся в РИКБ постоянно, поэтому мы имеем уникальную возможность контролировать их состояние, оценивать уровень психомоторного развития и клиничко-лабораторные данные для проведения системного анализа ( $n = 45$ ). Постоянная работа с этой группой детей позволяет делать выводы о возможностях реабилитации, проводить сравнительный анализ данных с показателями детей того же возраста, находящихся в домах ребенка и детских домах.

## Результаты и обсуждение

На момент первичного обследования в РКИБ большинство пациентов имели диагноз «ВИЧ-инфекция», стадия А и В (по CDC), 48% детей остались без попечения родителей сразу после рождения или на первом году жизни. 29,3% обследованных пациентов проживают в Санкт-Петербурге, 28,9% — в Ленинградской области, 42,8% детей — в других регионах Российской Федерации.

Почти все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют отягощенный перинатальный анамнез. Всего обследовано 550 детей с перинатальным контактом, которые госпитализировались в РКИБ. Из них впоследствии оказались инфицированными 448 пациентов (84%). Высокий показатель инфицированности детей объясняется тем, что практика направления всех новорожденных с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в РКИБ в настоящее время не применяется, госпитализируются дети, имеющие, как правило, клинические проявления заболевания, при сложных диагностических ситуациях. В таблице 1 приведены основные анамнестические особенности детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и подтвержденным диагнозом.

Таким образом, из таблицы 1 следует, что перинатальный анамнез отягощен у всех пациентов. Высокий процент наркозависимости (59,3%) и алкоголизма (6,3%) среди ВИЧ-позитивных женщин. Дети с подтвержденной перинатальной ВИЧ-инфекцией родились недоношенными у 41,5% ВИЧ-инфицированных матерей. Адекватная химиопрофилактика проведена только у 35 детей (7,8%), оказавшихся инфицированными, в то время как в группе ВИЧ-негативных детей — у 64 (62,7%),  $p < 0,001$ . Не проводилась химиопрофилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ у 74% инфицированных детей ( $p < 0,001$ ). Внутриутробные инфекции зарегистрированы у 340 матерей ВИЧ-инфицированных детей (75%) и у 177 новорожденных (39,5%). В основном, наблюдался хронический вирусный гепатит С. Относительно невысокие показатели диагностирования у ВИЧ-инфицированных женщин других заболеваний объясняются прежде всего тем, что среди них многие не обследованы во время беременности на внутриутробные инфекции. Родились в тяжелом состоянии 104 (22,9%) ВИЧ-инфицированных ребенка и 7 (7,8%) детей, оказавшихся неинфицированными ( $p < 0,001$ ). В состоянии средней тяжести — 212 (47,3%) инфицированных детей. Оценка по шкале Апгар ниже 6 баллов зарегистрирована у 316 детей с ВИЧ-инфекцией (70,5%) и у 52 (50,9%) ВИЧ-негативных детей ( $p < 0,001$ ). Абстинентный синдром новорожденных, обусловленный употреблением матери во время беременности и непосредственно перед

родами наркотических веществ внутривенно, диагностирован у 28 детей с ВИЧ-инфекцией и одного ВИЧ-негативного ребенка ( $p < 0,05$ ). Неонатальные судороги наблюдались у 39 детей (8,7%) в структуре токсико-метаболического и гипоксически-

ишемического перинатального поражения нервной системы. В дальнейшем с симптоматической эпилепсией наблюдалось 47 пациентов (10,4%). Данные анамнестического обследования свидетельствуют о том, что врожденные пороки разви-

Таблица 1

## Анамнестические особенности детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции

Анамнестические данные детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями	ВИЧ-инфицированные пациенты		ВИЧ-неинфицированные пациенты	
	n = 448	%	n = 102	%
Перинатальный анамнез (неблагоприятные факторы)	266	59,3	43	42
– наркозависимость матери:				
– алкоголизм матери	28	6,25	6	5,8
– гестоз	281	62,7	54	52,9
Внутриутробные инфекции, диагностируемые у женщин во время беременности:	340	75,8	68	66,6%
– герпетическая	28	6,24	23	22,5
– цитомегаловирусная	72	16	18	17,6
– токсоплазмоз	3	2,9	2	1,9
– микоплазмоз	8	1,7	3	2,9
– сифилис	31	6,9	3	2,9
– гепатит С	198	44,1	23	22,5
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	147	32,8	23	22,5
Недоношенность	186	41,5	38	37,2
Состояние после рождения:				
– тяжелое	104	22,9	7	7,8
– средней тяжести	212	47,3	45	44,1
Оценка по шкале Апгар $\leq 6$ баллов	316	70,5	52	50,9
Химиопрофилактика:				
– трехэтапная	35	7,8	64	62,7
– во время беременности	5	1,1	14	13,7
– в родах	38	8,4	9	8,8
– новорожденному	37	8,2	12	11,7
– не проводилась	333	74,3	3	2,9
Неврологические симптомы, выявленные у детей в периоде новорожденности:				
– абстинентный синдром	28	6,3	1	0,9
– фетальный алкогольный синдром	16	3,6	–	–
– неонатальные судороги	39	8,7	6	5,8
– гипертензионно-гидроцефальный синдром	101	22,5	43	42,1
Внутриутробные инфекции новорожденного, в том числе:	177	39,5	40	39
– герпетическая	34	7,5	12	11,7
– цитомегаловирусная	42	9,3	8	7,8
– токсоплазмоз	4	0,9	2	1,9
– микоплазмоз	6	1,3	3	2,9
– сифилис	18	4	3	2,9
– гепатит С	74	16,2	13	12,7
Пороки развития:	25	5,5	4	3,9
– множественные пороки развития	2	0,4	–	–
– ЦНС	12	2,6	2	1,9
– сердца	7	1,6	1	0,9
– челюстно-лицевой области	4	3,9	1	0,9

тия регистрируются чаще у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией (5,5%), чем у серонегативных пациентов (3,9%). Наиболее часто диагностированы пороки развития нервной системы. У детей отмечалась гипоплазия мозолистого тела, арахноидальные кисты, пахигирия, спинномозговые грыжи.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность инфицирования детей с неадекватной профилактикой вертикальной трансмиссии ВИЧ достоверно выше. Так же тяжелое состояние при рождении и показатели по шкале Апгар ниже 6 баллов у детей с ВИЧ-инфекцией диагностируются чаще, чем у ВИЧ-негативных пациентов.

Основная сложность в диагностике ВИЧ-индуцированных неврологических нарушений состоит в том, что данные заболевания необходимо дифференцировать от поражений нервной системы перинатального периода другой этиологии. Приведенные анамнестические данные свидетельствуют о том, что у детей наблюдаются гипоксически-ишемические, токсико-метаболические и инфекционные (исключая ВИЧ) перинатальные поражения ЦНС. При первичном неврологическом обследовании выявлены следующие особенности. Диагноз «Перинатальное поражение ЦНС сочетанного генеза» поставлен 296 (66%), а органическое поражение ЦНС – 22 детям (4,9%). Детский церебральный паралич диагностирован у 18 пациентов (2,6%) на основании данных клинического обследования и подтвержден данными нейровизуализации. Врожденный сифилис с поражением ЦНС диагностирован у 18 детей, данный диагноз подтвержден результатами исследования спинномозговой жидкости и нейровизуализацией. В дальнейшем мы имели возможность наблюдать динамику развития неврологических нарушений, оценить взаимосвязь между состоянием детей и проводимой антиретровирусной терапией и нейропротекторной терапией, подтверждая или опровергая ВИЧ-индуцированный характер поражения нервной системы.

#### *Результаты неврологического обследования детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией*

Известно, что диагноз ВИЧ-индуцированного поражения нервной системы базируется на двух основополагающих критериях: первый – подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции, второй – прогрессирующий характер приобретенных неврологических расстройств. Ставя диагноз «Подострый ВИЧ-энцефалит», мы руководствовались данными положениями и подтверждали их при нейровизуализации. Учитывая особенности прогрессирования неврологических расстройств, считаем необходимым представить показатели в соответствии со стадийностью инфекционного процесса. При клиническом обследовании больных с перинатальной

ВИЧ-инфекцией выявлены неврологические нарушения, представленные в таблице 2.

Особый интерес представляет изучение острой ВИЧ-инфекции у детей. Данная стадия заболевания, часто не диагностируемая, отмечена нами у 60 пациентов (13% всех детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией и 50,4% детей первого года жизни). Симптомы манифестации ВИЧ-инфекции наблюдались у детей в возрасте  $3,0 \pm 0,5$  мес. Центральная нервная система вовлекается в данный процесс у 80% детей. У 8 детей при рождении уже были выявлены признаки внутриутробной инфекции. Клиническими проявлениями явились задержка внутриутробного развития плода, генерализованная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, поражение ЦНС (внутриутробный менингоэнцефалит). У некоторых из них подтверждено антенатальное инфицирование обнаружением ДНК ВИЧ в первые два дня жизни ребенка. Острый ВИЧ-энцефалит зарегистрирован у 35 детей первого года жизни (29,4%) и 3 (0,9%) пациентов старше 12 месяцев. Клинические проявления прогрессирующего поражения центральной нервной системы, вероятно, обусловленной ВИЧ-инфекцией, диагностировались у пациентов с  $4,0 \pm 1,5$  мес. Основные неврологические симптомы в структуре острого ВИЧ-энцефалита представлены в таблице 3.

Таким образом, дебют острого ВИЧ-энцефалита всегда сопровождался нарушениями сознания, внутричерепной гипертензией. Патогномичным явилось развитие симптоматической эпилепсии, как правило, парциальной.

Проанализированы исходы острого ВИЧ-энцефалита. Выздоровление без резидуальных изменений отмечено у 8,5% детей. Основная группа детей (77%) наблюдалась впоследствии по поводу задержки развития моторных и психических (прежде всего – речевых) функций. Наиболее тяжелые последствия энцефалита наблюдались у 3 детей с развившимся спастическим тетрапарезом, грубой задержкой развития и симптоматической эпилепсией. Спастический гемипарез сформировался впоследствии у 2 пациентов, однако психическое развитие пострадало у них в меньшей степени, речевые навыки были сохранены. Экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы), которые не выявлялись в остром периоде заболевания, отмечены у 6 детей. Последствием перенесенного энцефалита у 2 пациентов явились нарушения зрения и нейросенсорная тугоухость. Основными причинами гибели пациентов считаем отсутствие адекватного наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми первого года жизни, позднее обращение за медицинской помощью и, соответственно, несвоевременная постановка диагноза и назначение антиретровирусной терапии. Подострый ВИЧ-энцефалит диагно-

Таблица 2

## Основные неврологические нарушения у пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией

Клинические проявления	Дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией (n = 448)			
	Дети до 12 месяцев (n = 119)		Дети старше 12 месяцев (n = 329)	
	абсолютные показатели	%	абсолютные показатели	%
<b>Стадия А</b>	86	72,2	126	38,2
Задержка темпов психического и моторного развития				
Задержка речевого развития	93	78	195	59,2
Общее недоразвитие речи	—	—	17	5,1
Симптоматическая эпилепсия	34	28,5	13	3,9
<b>Стадии В и С</b>	35	29,4	3	0,9
ВИЧ-энцефалит:				
— острый				
— подострый	64	53,7	208	63,2
Объемное образование ЦНС	—	—	1	0,2%
Вторичные нейроинфекции:	4	0,8%	2	0,4%
— криптококковый менингоэнцефалит				
— туберкулезный менингоэнцефалит	—	—	1	0,2%
— генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС	3	0,7%	1	0,2%
Кандидозный менингоэнцефалит	1	0,2%	2	0,4%
Токсоплазмоз с поражением ЦНС	2	0,4%	2	0,4%
Эпилепсия:	12	—	8	1,7
— симптоматическая				
— идиопатическая	—	2,6%	1	0,2%
Дистальная симметричная полинейропатия	2	0,4%	16	3,6%
Нуклеозидная полинейропатия	—	—	3	0,6%
Острое нарушение мозгового кровообращения	2	0,4%	1	0,2%

стирован у 272 пациентов с перинатальным путем инфицирования (64 из них — дети первого года жизни). Основные клинические проявления подострого ВИЧ-энцефалита представлены в таблице 4.

Таблица 4

## Основные неврологические синдромы в структуре подострого ВИЧ-энцефалита

Неврологические синдромы	Абсолютные показатели	%
Прогрессирующие когнитивные нарушения	272	100
Прогрессирующие моторные нарушения:	123	45,2
— пирамидные	74	27,2
— экстрапирамидные	31	11,3
— мозжечковые	18	6,6
Прогрессирующая микроцефалия	16	5,9
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	133	48,9
Эпилептические пароксизмы	47	17,2

Основным неврологическим проявлением подострого ВИЧ-энцефалита является отставание де-

Таблица 3

## Неврологические синдромы при остром ВИЧ-энцефалите у детей первого года жизни

Клинические синдромы	Абсолютные показатели (n = 35)	%
Нарушение сознания	35	100
Симптоматическая эпилепсия:	26	74,2
— парциальная	19	54,2
— генерализованная	7	20
Двигательные нарушения	18	51,4
Поражение черепных нервов	32	88,5
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	35	100

тей в психомоторном развитии, причем обращает на себя внимание прогрессирующий характер когнитивных и моторных нарушений, дети не только не приобретают навыки, но и утрачивают уже имеющиеся. У пациентов первых лет жизни особое значение имеет нарушение речевого развития, прежде всего страдает моторная речь. Двигательные нарушения у 74 детей (27,2%) представлены нарастающей пирамидной симптоматикой, чаще формировался спастический гемипарез, реже — спастическая диплегия. Экстрапирамидные нарушения выявлены у 31 ребенка (11,3%). Развитие приобретенной прогрессирующей микроцефалии, являющейся одним из общепринятых критериев диагностики подострого ВИЧ-энцефалита, наблюдалось у 16 пациентов. Гипертензионно-гидроцефальный синдром диагностирован у 133 детей, из них — 78 детей первого года жизни. К заболеваниям нервной системы, вызванным непосредственно вирусом иммунодефицита человека, относят дистальную симметричную полинейропатию. В нашем исследовании данное заболевание зарегистрировано у 2 пациентов первого года жизни и 16 детей после 12 месяцев. Нуклеозидные нейропатии как проявления нежелательных явлений антиретровирусной терапии диагностированы у 3 детей на фоне приема антиретровирусных препаратов. Все дети получали сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса — зерит и видекс. Диагноз полинейропатии у всех детей поставлен на основании клинических данных и подтвержден результатами электронейромиографии. При данном исследовании выявлен преимущественно аксональный характер повреждения периферического двигательного нейрона. Оппортунистические инфекции центральной нервной системы у детей регистрируются реже, чем у взрослых. В нашем исследовании этот показатель составил 3,7%. У пациентов с перинатальной инфекцией зарегистрированы 6 случаев криптококкового менингоэнцефалита. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС отмечена у 3 пациентов первого года жизни и одного старше 12 месяцев. У одной пациентки 3 месяцев и 2 пациентов старше 12 месяцев нами диагностирован кандидозный менингоэнцефалит. У всех детей заболеванию предшествовал персистирующий орофарингеальный кандидоз, вызванный *Candida albicans*. Токсоплазмоз с поражением ЦНС диагностирован у 4 пациентов. У двух детей первого года жизни диагноз поставлен посмертно. Туберкулезный менингоэнцефалит развился у одной пациентки 5 лет на фоне туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Острое нарушение мозгового кровообращения диагностировано у 2 детей. Субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние на фоне поздней формы

геморрагической болезни новорожденных развилось у ребенка в возрасте 2 месяцев. Ишемический инсульт у пациента 4 лет в бассейне средней мозговой артерии сопровождался афазией и спастическим гемипарезом. Опухоль головного мозга диагностирована у ребенка 2 лет.

*Вирусная нагрузка ликвора.* Мы исследовали спинномозговую жидкость у 26 детей с острым ВИЧ-энцефалитом и 4 пациентов, у которых на фоне подострого ВИЧ-энцефалита развились признаки острой нейроинфекции, предположительно оппортунистической, что послужило показанием к люмбальной пункции. Следует отметить, что при стандартном исследовании ликвора не выявлено специфических признаков ВИЧ-энцефалита. При исследовании спинномозговой жидкости у всех пациентов обнаружен умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (85%), повышение белка (53%). Интерес представляло изучение вирусной нагрузки, то есть количества РНК ВИЧ в единице объема ликвора. Данный показатель является маркером степени тяжести и основным прогностическим критерием динамики неврологических нарушений. У детей с острым ВИЧ-энцефалитом показатели вирусной нагрузки ликвора составили в среднем  $280\,000 \pm 1300$  копий РНК ВИЧ в мл спинномозговой жидкости до начала лечения и  $92\,000 \pm 1020$  копий РНК ВИЧ через 14 дней на фоне антиретровирусной терапии. У детей с подострым ВИЧ-энцефалитом показатели вирусной нагрузки ликвора составили от 103 000 до 110 000 копий РНК ВИЧ в мл до лечения и от 3000 до 2500 через 14 дней после начала антиретровирусной терапии.

#### *Результаты нейровизуализационного исследования пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией.*

Отличительной особенностью пациентов данной группы является сочетанное поражение головного мозга. Большинство детей (66%) имели признаки перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического, токсико-метаболического и инфекционного генеза. Кроме того, 41,5% детей родились недоношенными. Данное обстоятельство осложняет диагностику ВИЧ-индуцированных поражений ЦНС и только динамическое наблюдение позволяет сделать обоснованные выводы. Учитывая ранний возраст исследуемых пациентов, мы имели возможность анализировать данные нейросонографии, выполненной детям на первом году жизни. Обследовано 83 ребенка, 24 из них — в динамике. Выявлены признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС, субэпидимальные, интравентрикулярные и перивентрикулярные геморрагии с последующим формированием очагов лейкомаляции. Гидроцефалия выявлена у 36 пациентов без признаков окклюзии ликворных путей. Для сообщающейся гидроцефалии было

характерно расширение желудочков головного мозга и симметричное равномерное увеличение большой затылочной цистерны при достаточной визуализации путей ликворотока. При сканировании в режиме F3(5L) определялось увеличение межполушарной щели и диастаза «кость – мозг». Внутрижелудочковые кровоизлияния у детей проявлялись наличием в полости желудочка, кроме сосудистых сплетений дополнительной гиперэхогенной зоны, деформацией рисунка сосудистого сплетения, впоследствии – вентрикуломегалией. Признаки внутрижелудочковых кровоизлияний выявлены у 28 детей (причем ВЖК первой степени – у 9, второй – у 15 больных, ВЖК третьей степени – у 4). Перивентрикулярная лейкомаляция обнаружена у 11 пациентов, анэхогенные очаги в веществе мозга, свидетельствующие об образовании кист, – у 7 пациентов. По данным нейросонографии, диагностированы пороки развития головного мозга: гипоплазия мозолистого тела – у 2 детей, арахноидальная киста – у 1 ребенка. У 12 пациентов данные нейросонографии расценены как минимальные изменения постгипоксического генеза (по наличию участков высокой плотности перивентрикулярно как следствие церебральной ишемии), у 13 детей патологии не выявлено.

МРТ головного мозга проводилась 124 детям с перинатальной ВИЧ-инфекцией. В режиме ангиографии – 28 детям. МРТ головного мозга в динамике проводилось 18 пациентам (от 2 до 4 исследований). Признаками ВИЧ-энцефалита являются расширение субарахноидальных пространств, как правило, конвексимальной поверхности лобных, реже теменных долей, вентрикуломегалия, кальцификация базальных ганглиев. Комбинированная гидроцефалия диагностирована у 49 пациентов. Данные находки отражают процесс атрофии

мозгового вещества при ВИЧ-инфекции. Кроме того, наблюдается очаговое поражение, прежде всего – белого вещества или базальных ганглиев без перифокального отека и масс-эффекта. Наличие глиозных изменений перивентрикулярно, порэнцефалические кисты в этой же области являются, вероятно, следствием гипоксическо-ишемического перинатального поражения мозга. Нарушение процессов миелинизации свидетельствует о нарушении созревания нервной ткани у детей на фоне внутриутробной инфекции.

МРТ головного мозга в режиме ангиографии проводилось 28 пациентам. У детей с подострым ВИЧ-энцефалитом специфических изменений не выявлено. Выявляются особенности развития Виллизиева круга (отсутствие задних и передних соединительных артерий), гипоплазия позвоночных артерий, патологическая извитость каротидных сосудов. У двух пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, проведено МРТ головного мозга в динамике. Выявлены в первом случае – множественные интрацеребральные геморрагии в сочетании с субарахноидальным кровоизлиянием, во втором – зона ишемии в левой лобной и теменной долях. МРТ спинного мозга проведено 6 пациентам. Признаков ВИЧ-индуцированной миелопатии не обнаружено.

*Лечение пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией.* Основные характеристики проводимой антиретровирусной терапии представлены в таблице 5.

Таким образом, из 448 детей получают высокоактивную антиретровирусную терапию 319 пациентов (71,2%). 114 пациентов в настоящее время лечения не получают (26,2%), из них – 77 на основании клинико-лабораторных показателей, а 37 – по социальным причинам.

Таблица 5

#### Основные характеристики антиретровирусной терапии (АРВТ)

Основные характеристики лечения	Дети первого года	Дети старше 12 мес.	Дети, постоянно находящиеся в РИКБ
Количество пациентов, получающих АРВТ	131*	143	45
Количество пациентов, не получающих лечение:	32	82	0
– по клинико-лабораторным критериям	18	59	–
– по социальным причинам (отказ родителей, плохая приверженность)	14	23	–
Сроки начала терапии	6±0,5 мес.	3±1,2 года	5±2 мес.
Продолжительность лечения	2±0,6 года	5±1,5 года	8±0,6 лет
Основные побочные эффекты АРВТ	анемия	полинейропатия, липодистрофия	липидистрофия

\* Из них 97 детям терапия была назначена в РИКБ в возрасте до 12 месяцев, остальные поступили в РИКБ впервые в возрасте старше 12 месяцев и уже получали АРВТ.



Наиболее часто дети первого года получали комбинацию трех антиретровирусных препаратов – ретровир, эпивир, калетра (119 – 37% всех пациентов). Дети старше 12 месяцев получают абакавир, эпивир, калетру (60 пациентов – 18,8%) или видекс, абакавир, калетру (38 – 12%). В РКИБ в настоящее время чаще использовалась схема: абакавир, калетра, эпивир и абакавир, видекс, калетра. Основными критериями эффективности терапии является отсутствие прогрессирования клинических проявлений ВИЧ-инфекции, прежде всего, неврологических расстройств, нормализация показателей иммунного статуса и снижение вирусной нагрузки плазмы ниже уровня определения.

На основании этих наблюдений возможно сделать выводы об эффективности антиретровирусной терапии. Данные приводятся в таблице 6.

Таким образом, на фоне лечения у детей отмечается снижение темпов прогрессирования заболевания. У 240 (86%) больных достигнута ремиссия ( $p < 0,001$ ). У пациентов, состояние которых расценено как спонтанная ремиссия без антиретрови-

русной терапии и не получавших лечение, в 53% случаев заболевание прогрессировало в течение 12 месяцев. Значительно снизились показатели рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекций и персистирующего кандидоза (с 47% до 10% и с 51,7% до 13,4,  $p < 0,001$ ).

Стабилизировать состояние удалось у 254 пациентов с подострым ВИЧ-энцефалитом (93,3%), причем у 63 детей отмечен регресс неврологической симптоматики, нормализация темпов психического и моторного развития. Недостаточный эффект от проводимой терапии объясняется отсутствием приверженности и развитием резистентности. Проанализирована динамика инфекционного процесса у детей, не получающих лечение. Прогрессирование отмечено у 53% пациентов первого года жизни и 19% детей старше 12 месяцев.

### Заключение

Таким образом, для пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией характерным является поражение нервной системы (83%). Неврологические

Таблица 6

### Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией до начала лечения и на фоне терапии АРВТ

Основные показатели сравнения	До лечения (n = 355)		Через 12 месяцев (n = 319)	
	абсолютные показатели	%	абсолютные показатели	%
Стадия заболевания:				
– А, стадия прогрессирования	202	45	29	9
– В, стадия прогрессирования	156	34,8	42	13,1
– С, стадия прогрессирования	39	8,7	8	2,5
– А, клинико-лабораторная ремиссия на фоне АРВТ	–	–	103	32,2
– В, клинико-лабораторная ремиссия на фоне АРВТ	–	–	118	36,9
– С, клинико-лабораторная ремиссия на фоне АРВТ	–	–	19	5,9
Спонтанная ремиссия (лечения не получают)	36	18,5	17	5,3
Неврологические нарушения ВИЧ-энцефалит, острый	38	8,4	–	–
ВИЧ-энцефалит, прогрессирующий	272	61,1	18	5,6
ВИЧ-энцефалит, стабильное состояние	–	–	191	59,8
ВИЧ-энцефалит, ремиссия	–	–	63	19,7
Дистальная полинейропатия				
Прогрессирующее течение	18	4	1	0,3
Ремиссия	–	–	16	5,0
Вторичные инфекции:				
– рецидивирующая вирусно-бактериальная инфекция	212	47,3	32	10,0
– токсоплазмоз	4	0,9	–	–
– рецидивирующий кандидоз	228	51,7	43	13,4
– криптококкоз	6	1,3	–	–
Тромбоцитопения	43	9,5	11	3,4

нарушения у детей раннего возраста представлены ВИЧ-энцефалитом с острым и подострым течением. Показано, что острый ВИЧ-энцефалит является наиболее типичным проявлением ВИЧ-индуцированных поражений мозга у детей первого года жизни (29,4%), является состоянием, требующим экстренной специализированной помощи, и вносит основной вклад в танатогенез в данной возрастной группе. Для пациентов старшей возрастной группы характерно развитие подострого ВИЧ-энцефалита. Поражение периферической нервной системы регистрируется у детей реже, чем у взрослых.

Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют отягощенный перинатальный анамнез. Для данной группы пациентов характерны недоношенность, врожденные пороки развития, перинатальное поражение ЦНС гипоксического и токсико-метаболического генеза. В неврологическом статусе новорожденных детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции чаще диагностирован гипертензионно-гидроцефальный и абстинентный синдром.

Показатели вирусной нагрузки плазмы у детей первых месяцев жизни являются достаточно высокими, достигают 9–11 млн копий вирусной РНК в 1 мл плазмы, но не всегда отражают характер прогрессирования ВИЧ-инфекции. Для оценки данного показателя необходимо динамическое наблюдение. У детей первых 6 месяцев жизни нормальные показатели иммунного статуса не свидетельствуют об отсутствии у них иммунодефицитного состояния. В дальнейшем прослеживаются четкие корреляции между выраженностью иммуносупрессии, количеством вирусных частиц в плазме и прогрессированием неврологических расстройств.

Вирусная нагрузка ликвора является высокоспецифичным тестом для диагностирования ВИЧ-индуцированного поражения ЦНС, коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики и со степенью атрофии коры головного мозга, выявляемой при МРТ.

При стандартном исследовании спинномозговой жидкости у больных ВИЧ-энцефалитом выявляют неспецифические изменения (умеренный плеоцитоз и гиперпротеинорахея).

Нейровизуализационные исследования головного мозга позволят выявить поражения, вызванные непосредственно вирусом иммунодефицита человека, признаки оппортунистических инфекций и неопластические процессы.

ВИЧ-индуцированное поражение головного мозга характеризуется развитием подострого прогрессирующего энцефалита с диффузными атрофическими изменениями, преимущественно лобных и теменных долей, вентрикуломегалией и снижением плотности белого вещества перивен-

трикулярных областей. У детей с перинатальным путем инфицирования типичным является обызвествление субкортикальных отделов белого вещества и базальных ядер. Патоморфологические изменения вещества головного мозга, вызванные вирусом иммунодефицита человека, представлены периваскулярными воспалительными клеточными инфильтратами, состоящими из микроглии, макрофагов и многоядерных гигантских клеток.

У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией характерными являются признаки нарушения созревания ткани головного мозга, очаговые скопления глиальных клеток и васкулиты.

Безусловными показаниями к назначению антиретровирусной терапии являются постановка диагноза «ВИЧ-инфекция» в первые 6 месяцев жизни ребенка или прогрессирующие неврологические расстройства (когнитивные, двигательные, формирование микроцефалии). Раннее назначение антиретровирусной терапии позволяет предупредить дальнейшее развитие неврологических нарушений, снизить вирусную нагрузку плазмы и стабилизировать показатели иммунного статуса.

#### Литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации / под ред. В.В.Покровского. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. — 128 с.
2. Воронин, Е.Е. О критериях диагностики и прогноза ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни и особенностях их лечения / Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афонина, Ю.А. Фомин; под ред. А.Г. Рахмановой // ВИЧ-инфекция. — СПб.: Питер, 2004. — С. 594–635.
3. Сивителло, Л. Неврологические расстройства / Л. Сивителло // Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям, под ред. С. Зайхера, Д. Рид / пер. с англ. — 2005. — Т. 2. — С. 26.1–26.14.
4. Уолтерс, П. Нервно-психические нарушения у ВИЧ-инфицированных детей и подростков / П. Уолтерс, П. Брауэрс // Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям, под ред. С. Зайхера, Д. Рид / пер. с англ. — 2005. — Т. 1. — С. 17.1–17.14.
5. Age-dependent neurologic manifestations of HIV infection in childhood / L. Angelin [et al.] // *Neurol Sci.* — 2000. — Jun; 21(3). — P. 135–142.
6. Brouwers, P. Correlation between computed tomographic brain scan abnormalities and neuropsychological function in children with symptomatic HIV disease / P. Brouwers, C. DeCarly, L. Civitello // *Arch. Neurol.* 52. — 1995. — P. 39–44.
7. Cerebrospinal fluid viral load is related to cortical atrophy and not to intracerebral calcifications in children with symptomatic HIV disease / P. Brouwers [et al.] // *J Neurovirol.* — 2000. — Oct; 6(5). — P. 390–397.
8. Cherner, M. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis / M. Cherner, E. Masliah, R.J. Ellis // *Neurology.* — 2002. — 59. — P. 1563–1567.
9. Correlation of viral load and CD8 T-lymphocytes with development of neurological manifestations in vertically HIV-1-infected infants. A prospective longitudinal study / D. Gurbindo [et al.] // *Neuropediatrics.* — 1999. — Aug; 30(4). — P. 197–204.

10. Cysique, L.A. The neuropsychological and neurologic impact of HCV co-infection on HIV-infected subjects / L.A. Cysique, B.J. Brew, M. Halman // AIDS. — 2005. — 19(suppl 3): P. 64–71.
11. Czornyj, LA. Encephalopathy in children infected by vertically transmitted human immunodeficiency virus / L.A. Czornyj // Rev Neurol. — 2006. — Vol. 4, N12. — P. 743–753.
12. Davis, F.J. Language and oral-motor development and disorders in infants and young toddlers with human immunodeficiency virus / F.J. Davis, E. Mc Farland // Semin Speech Lang. — 2000; 21(1): 19-34. — P. 34–35.
13. Palmer, A. Neurologic disease in HIV-1 infected children / A. Palmer // University of Mississippi Medical Center, Jackson, USA. HIV Clin. — 2002. — Spring; 14(2):1. — P. 5–7.
14. Sacktor, N. Multicenter AIDS Cohort Study. Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance / N. Sacktor [et al] // Neurology. — 2003. — 61. — P. 567–569.

---

*Авторский коллектив:*

*Фомина Мария Юрьевна* — доцент кафедры психоневрологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, тел. 8(812) 961-01-57, e-mail: myfomina@mail.ru;

*Воронин Евгений Евгеньевич* — главный врач ФГУ «Республиканская клиническая инфекционная больница Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», тел. 8(812)464-93-29, e-mail: rkibsekretar@peterlink.ru.

## ЭКСКРЕЦИЯ ВАКЦИННЫХ ПОЛИОВИРУСОВ У ДЕТЕЙ – ВОСПИТАННИКОВ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗАКРЫТОГО ТИПА

М.А. Бичурина, Н.И. Романенкова, Н.Р. Розаева

Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт эпидемиологии и бактериологии им. Пастера, Санкт-Петербург

### Excretion of vaccine polioviruses by the children From closed institutions

M.A. Bichurina, N.I. Romanenkova, N.R. Rozaeva

Laboratory of Etiology and Control of Viral Infections

Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg

**Резюме.** При обследовании 198 здоровых привитых детей из учреждений закрытого типа было выделено 37 вакцинных полиовирусов. Частота выделения полиовирусов в тех домах ребенка, где в числе прочих находились дети, рождённые от ВИЧ-инфицированных матерей, была достоверно выше, чем в других учреждениях. В этих домах ребенка отмечена наиболее длительная экскреция полиовирусов после вакцинации. Анализ профилей RFLP показал, что 41% изученных штаммов являлись межтипными рекомбинантами. По результатам секвенирования 29% штаммов имели небольшое число нуклеотидных замен на участке VP3-VP1 вирусного генома. Установлена корреляция между динамикой экскреции полиовирусов после вакцинации ОПВ и динамикой формирования рекомбинантных штаммов полиовирусов. На отдаленных сроках после получения ОПВ все выделенные у детей штаммы представляли собой межтипные рекомбинанты.

**Ключевые слова:** вакцинные полиовирусы, межтипные рекомбинанты, длительность экскреции, вирусологический надзор.

### Введение

Широкое применение для глобальной ликвидации полиомиелита оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), которая при массовых кампаниях иммунизации эффективно блокирует трансмиссию в популяции диких полиовирусов, может в редких случаях приводить к возникновению вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП). Риск развития ВАПП наиболее высок у детей, получивших первую дозу вакцины, и составляет 1 случай на 750 000 иммунокомпетентных реципиентов ОПВ [16]. Заболевание ВАПП связано с вакцинно-родственными полиовирусами (ВРПВ), значительно дивергировавшими от вакцинных штаммов Сэбина (более 1% нуклеотидных замен на участке генома VP1).

Известно, что для большинства РНК-содержащих вирусов характерна высокая частота мутаций, что ведёт к быстрой изменчивости вируса.

**Abstract.** Investigation of 198 healthy vaccinees from closed institutions resulted in isolation of 37 vaccine polioviruses. In the orphanages where among other children there lived children born to HIV-positive mothers the frequency of isolation of polioviruses was higher than in other institutions. In these orphanages the period of excretion of polioviruses after vaccination was the longest. The RFLP analysis showed that 41% of the studied strains were the intertypic recombinant strains. According to the sequence analysis 29% of the studied strains had a certain number of nucleotide substitutions in the VP3-VP1 genomic region. The study revealed a correlation between the dynamics of the excretion of polioviruses after vaccination and the kinetics of the appearance of intertypic recombinants. On the latest days after vaccination all the excreted polioviruses were the recombinant strains.

**Key words:** vaccine polioviruses, intertypic recombinants, period of excretion, virological surveillance.

Возникающие антигенно-изменённые вакцинные штаммы полиовирусов могут приобрести нейровирулентность и способность к распространению, свойственные диким полиовирусам. Этому способствует длительная циркуляция таких штаммов среди невакцинированных детей при низком уровне охвата прививками. Вспышки паралитического полиомиелита, вызванные вакцинно-родственными полиовирусами, были зарегистрированы в разных географических зонах – в Доминиканской Республике и Республике Гаити, на Филиппинах, Мадагаскаре, в Индонезии, Камбодже, Китае [14, 19, 20]. У лиц с иммунодефицитами показана длительная персистенция вакцинных полиовирусов, которые при накоплении антигенных изменений могли представлять опасность для окружающих [11, 13].

Для достижения конечной цели программы глобальной ликвидации полиомиелита, которой

является полное прекращение вакцинации против этой инфекции, чрезвычайно важно установить продолжительность экскреции полиовирусов у детей с синдромом острого вялого паралича (ОВП), а также у здоровых детей, привитых ОПВ.

### Цель исследования

Изучить длительность экскреции полиовирусов, изолированных от вакцинированных ОПВ здоровых детей, включая детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, проживающих в учреждениях закрытого типа. Оценить частоту и динамику формирования рекомбинантных штаммов вакцинных полиовирусов у здоровых детей после вакцинации ОПВ.

### Материалы и методы

Осуществлен забор материала для исследования (пробы стула) у 198 детей, включая детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, из 5 домов ребенка. Кроме того, собран материал (пробы стула) от 21 здорового ребенка на 4, 7, 14, 21, 28 и 42 дни после получения первой и второй доз ОПВ.

Выделение и идентификацию полиовирусов проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [17] с использованием культур клеток RD, L20B, Herp-2. Идентификацию выделенных вирусов проводили с помощью теста микронейтрализации с кроличьими антисыворотками к вирусам полиомиелита, RIVM (Netherlands). Внутритиповую дифференциацию выполняли в Региональной референс-лаборатории по диагностике полиомиелита (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва) с использованием ИФА с перекрёстно-адсорбированными поликлональными кроличьими антисыворотками [22] и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с парами праймеров, специфичными к вакцинным штаммам Сэбина трех серотипов – S1, S2 и S3 [23].

Множественный RFLP-анализ проводили для трех участков генома полиовируса VP3-VP1, VP1-

2A и 3D-3'UTR [6]. При проведении обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали три пары олигонуклеотидных праймеров UG24 и UC1, UG19 и UC13, UG17 и UC10 [6, 12] соответственно для трех участков генома. Продукты ПЦР подвергали обработке четырьмя рестриктазами – DdeI, DpnII, RsaI и HinfI. После проведения электрофореза профили рестрикции изученных штаммов сравнивали с профилями эталонных вакцинных полиовирусов.

Секвенирование продуктов ПЦР осуществляли с теми же праймерами, которые использовали для ОТ-ПЦР, и внутренними праймерами UG1 и UC11 [12]. Сравнение нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы Clustal W [21].

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

В домах ребенка было проведено исследование материала от здоровых детей, включая детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Было изолировано 37 полиовирусов, средняя частота выделения составила 18,7% (табл. 1).

Хотя, как правило, длительность экскреции вакцинных полиовирусов у здоровых детей не превышает 2 мес. после получения ОПВ, у 28,5% обследованных детей вирусы были выделены за пределами этого срока. Более половины обнаруженных полиовирусов изолированы от детей более чем через два месяца после введения вакцины, в том числе 22% полиовирусов были выявлены через 5–11 мес. после вакцинации. 5 детей не были привиты, у 3 из них были выделены полиовирусы, причем у 1 из этих детей был зафиксирован диагноз «острый вялый паралич».

Частота выделения полиовирусов в домах ребенка, где в числе прочих находились дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, была достоверно выше ( $p > 0,01$ ), чем в других домах ребенка ( $26,3 \pm 4,0\%$  против  $7,5 \pm 2,95\%$ ). Только в

Таблица 1

Частота и длительность экскреции полиовирусов у детей в учреждениях закрытого типа

Учреждение (год)	Число детей с выделением ПВ / число детей	Число детей с выделением ПВ / число детей с различными интервалами между вакцинацией и забором материала			
		<2 мес.	2–4 мес.	5 и > мес.	Не привит
А (2006)	2/50	0/0	1/18	0/31	1/1
Б (2005)	4/30	0/0	4/16	0/14	0/0
В (2003)	10/14	3/4	2/2	3/6	2/2
В (2005)	5/30	3/15	0/4	2/11	0
Г (2003)	16/74	9/19	4/13	3/40	0/2
Всего	37/198 (18, 7%)	15/38 (39, 5%)	11/53 (20, 7%)	8/102 (7, 8%)	3/5

этих домах ребенка полиовирусы были выделены у детей на сроках, превышающих 5 мес. после получения ОПВ.

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения полиовирусов (более 50% выделенных штаммов) у детей, получивших 3 и более доз вакцины. В домах ребёнка, где находились дети, рождённые от ВИЧ-инфицированных матерей, были случаи выделения вирусов через пять и более месяцев после последней прививки от детей, получивших 4–5 доз ОПВ.

Из 37 выделенных полиовирусов 70% были отнесены к серотипу 3, значительно реже наблюдалось выделение вирусов полиомиелита серотипов 1 и 2 (13,5% и 16,2% соответственно). Согласно результатам внутритиповой дифференциации, все выделенные полиовирусы оказались вакцинными штаммами Сэбина.

Изучение генома выделенных штаммов полиовирусов показало, что среди вирусов, выделенных от детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, процент штаммов, имеющих модифицированные профили RFLP на участке VP3-VP1 (20,8%), был ниже, чем среди вирусов, выделенных от детей с диагнозом ОВП (38,5%). Результаты молекулярно-генетического изучения полиовирусов, выделенных от больных ОВП, были получены нами в предыдущем исследовании [18]. Среди штаммов, изолированных от здоровых вакцинированных детей, лишь у нескольких штаммов выявлены модифицированные профили RFLP (табл. 2).

Частота обнаружения межтипových рекомбинантов у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, была довольно высокой и существенно не отличалась от таковой у детей двух других обследованных групп.

Согласно результатам секвенирования генома, 29% штаммов, выделенных от детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, имели небольшое число нуклеотидных замен на участке генома VP3-VP1.

В одном из учреждений закрытого типа была изучена динамика экскреции вакцинных полиовирусов у здоровых детей, привитых ОПВ. Изучено 112 штаммов, выделенных от детей в возрасте 3–5 месяцев на 4, 7, 14, 21, 28 и 42 дни после получения первой и второй доз ОПВ.

Динамика экскреции вакцинных полиовирусов различных серотипов была не одинаковой. После получения первой дозы вакцины большинство детей выделяли одновременно полиовирусы серотипов 1 и 2 до 14 дня с момента вакцинации. На 21 и 28 дни после вакцинации экскреция полиовирусов серотипа 1 отмечалась у меньшего числа детей, чем экскреция полиовирусов серотипа 2. Лишь у небольшой части детей были выделены полиовирусы серотипа 3 после получения первой дозы ОПВ. Напротив, после получения второй дозы вакцины у большинства детей выделяли полиовирусы серотипа 3 на протяжении всего периода наблюдения. Максимум экскреции полиовируса серотипа 1 приходился на 4 день после получения второй дозы ОПВ. Затем экскреция этого типа вируса прогрессивно снижалась. Полиовирусы серотипа 2 дети выделяли значительно реже, чем после получения первой дозы ОПВ.

Анализ участков вирусного генома 3D2 и 3D-3' путем сравнения длины фрагментов рестрикции амплифицированной комплементарной ДНК исследуемых штаммов и оригинальных вакцинных штаммов Сэбина позволил выявить рекомбинантные генотипы среди изученных штаммов полиовирусов.

Наличие межтипových рекомбинантов зафиксировано у большинства обследованных детей. Из общего числа выделенных вакцинных полиовирусов 48% штаммов оказались межтипowymi рекомбинантами. Среди изолятов полиовирусов серотипа 2 рекомбинантные штаммы составили 46%, среди полиовирусов серотипа 3 межтипowymi рекомбинантами оказались 50% изолятов.

Таблица 2

**Результаты молекулярно-генетического изучения штаммов полиовирусов, выделенных от детей из разных групп**

Характеристика штаммов	Число/%	Группы обследованных детей		
		Больные ОВП	Дети ВИЧ + матерей	Здоровые дети, привитые ОПВ
Всего изучено штаммов, из них	Число	39	24	112
	%	100	100	100
Штаммы с модифицированными профилями RFLP	Число	15	5	4
	% ± m	38,5 ± 7,8	20,8 ± 8,3	3,6 ± 1,7
Штаммы – межтипových рекомбинанты	Число	10	10	54
	% ± m	25,6 ± 6,9	41,7 ± 10,1	48,2 ± 4,7

Для штаммов серотипа 2 частота рекомбинации со штаммами серотипа 1 была выше, чем частота рекомбинации со штаммами серотипа 3. Из общего числа рекомбинантных штаммов серотипа 2 рекомбинанты S2/S1 составили 89%, а рекомбинантов S2/S3 было только 11%. Рекомбинация у штаммов серотипа 3 происходила чаще со штаммами серотипа 1 – 73% рекомбинантных штаммов S3/S1, чем со штаммами серотипа 2 – 27% рекомбинантов S3/S2.

Установлена корреляция между динамикой экскреции полиовирусов после вакцинации ОПВ и динамикой выделения от обследованных детей рекомбинантных штаммов полиовирусов (рис. 1).

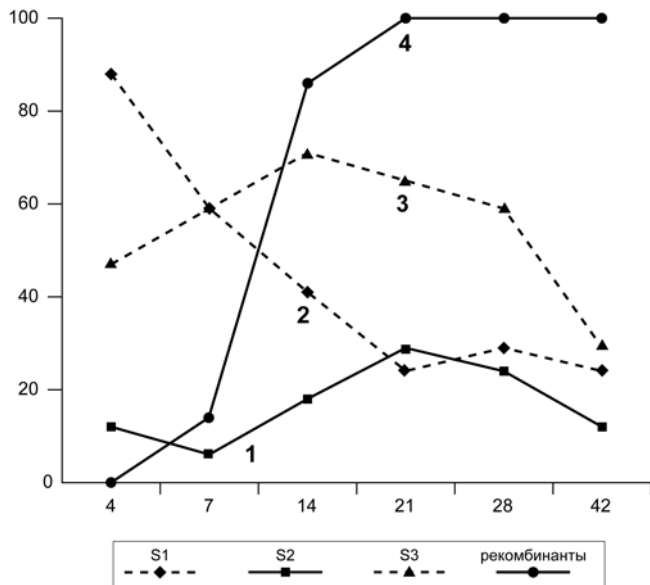


Рис. 1. Динамика экскреции полиовирусов и рекомбинантных штаммов у здоровых детей после второй дозы ОПВ

Период появления рекомбинантных штаммов с 4 по 21 дни после вакцинации ОПВ совпадал с периодом, когда значительное число вакцинированных выделяли одновременно полиовирусы двух различных серотипов. Ранее всего, на 4 и 7 дни после вакцинации, появлялись рекомбинантные штаммы S2/S1. В эти сроки большинство детей экскретировали вирусы Сэбина серотипов 1 и 2. Появление рекомбинантных штаммов S2/S3, S3/S2, S3/S1 зарегистрировано в более поздние сроки – на 14 и 21 дни после вакцинации, когда частота экскреции полиовируса серотипа 3 достигла максимума, а полиовирусы серотипов 1 и 2 продолжали выделяться с довольно высокой частотой. Начиная с 21 дня после получения второй дозы ОПВ и до конца наблюдения все выделенные у детей штаммы представляли собой межтиповые рекомбинанты.

Динамику формирования рекомбинантных штаммов после вакцинации ОПВ можно проследить на примере 2 детей (рис. 2).

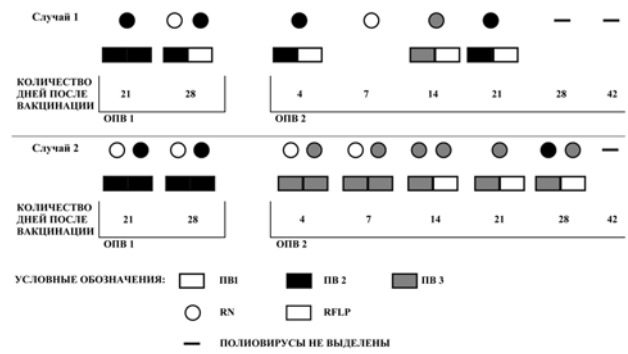


Рис. 2. Динамика появления рекомбинантных штаммов вакцинных полиовирусов у 2 детей, привитых ОПВ

У 1 ребенка штамм рекомбинант S2/S1 впервые был обнаружен на 28 день после получения первой дозы вакцины, когда наблюдалась одновременная экскреция вакцинных полиовирусов серотипов 1 и 2. На 4 день после получения второй дозы ОПВ у этого ребенка отмечена экскреция полиовируса серотипа 2, который, согласно результатам RFLP, являлся рекомбинантом S2/S1. На 7 день ребенок выделял штамм серотипа 1. На 14 день наблюдали экскрецию штамма серотипа 3, который представлял собой рекомбинант S3/S1, а на 21 день вновь отмечалась экскреция штамма серотипа 2, являвшегося рекомбинантом S2/S1.

У второго ребенка появление штамма рекомбинанта S3/S1 впервые зафиксировано на 14 день после получения второй дозы ОПВ на фоне сочетанной экскреции двух вакцинных полиовирусов серотипов 1 и 3. Штамм рекомбинант S3/S1 продолжал персистировать в организме ребенка до 28 дня после вакцинации, после чего выделение вирусов прекратилось.

В ходе вакцинации ОПВ у большинства детей происходит хорошее приживление полиовирусов в кишечнике, приводящее к формированию устойчивого местного и гуморального иммунитета, и достаточно быстрая элиминация вирусов из организма (менее 2 мес.). После получения 3 доз ОПВ приживление вирусов резко снижается так же, как и вероятность выделения вирусов с фекалиями. У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, с одной стороны, имеют место более слабое приживление и размножение вакцинных полиовирусов после первых доз ОПВ. С другой стороны, формирование недостаточно напряженного иммунитета после цикла вакцинации и ревакцинации приводит к тому, что эти дети, получившие 4 и более доз ОПВ, продолжают выделять полиовирусы через 5 и более месяцев после вакцинации [5].

Тем не менее, дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, редко становятся столь же длительными выделителями вакцинных полиови-

русов, как лица с иммунодефицитами. Описан случай, когда пациент с иммунодефицитом выделял вирус вакцинного происхождения в течение 7 лет, а затем у него развился ВАПП [13].

Экскреция полиовирусов у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, также была более длительной, чем у обследованных нами детей с синдромом ОВП, у которых более чем через 3 месяца после вакцинации полиовирусы выделить не удалось [1]. У детей с синдромом ОВП полиовирусы, в основном, обнаружены после получения 1–2 доз вакцины, при увеличении числа доз вакцины процент выделения вирусов у этих детей резко снижался (после 3 доз он составил  $3,2 \pm 3,15$ , после 4 и более доз –  $3,1 \pm 1,5\%$ ). У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, картина была другой –  $19,6 \pm 5,6\%$  и  $17,3 \pm 5,6\%$  после получения 3 и 4 доз ОПВ соответственно [1, 3].

Изучение вирусного генома показало, что среди полиовирусов, выделенных от детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, частота возникновения межтиповых рекомбинантов и процент штаммов, имеющих нуклеотидные замены, существенно не превышали аналогичные показатели у детей с синдромом ОВП.

Обнаружение нуклеотидных замен у полиовирусов, выделенных от детей из домов ребенка, свидетельствует о том, что в детских учреждениях закрытого типа возможна циркуляция вакцинных полиовирусов и существует риск инфицирования непривитых детей полиовирусами, геном которых существенно отличается от генома вирусов Сэбина. Ранее уже была показана длительная персистенция и циркуляция вакцинно-родственных полиовирусов у детей с высоким уровнем охвата вакцинацией ОПВ [18].

Поскольку большое число детей получает ОПВ в соответствии с календарем прививок, каждый непривитый ребенок имеет высокую вероятность оказаться в контакте с недавно привитыми детьми. Особенно опасны такие контакты в стационарах и домах ребенка. Описан случай распространения в стационаре штамма полиовируса с небольшим числом нуклеотидных замен от больного ВАПП к нескольким контактным, которые были непривиты или не полностью привиты [8]. Это указывает на способность вакцинных полиовирусов быстро приобретать трансмиссивность.

Возможность возникновения случаев ВАПП у детей в домах ребёнка еще недавно была весьма высокой [2]. Введение в календарь прививок ИПВ для детей до 1 года позволило снизить риск развития паралитических форм заболевания. Тем не менее, и в настоящее время, когда в Российской Федерации используется комбинированная схема вакцинации с помощью двух вакцин ИПВ и ОПВ, дома ребенка по-прежнему следует рас-

сматривать как учреждения группы риска. Дети могут попадать в дома ребенка различными путями, в разном возрасте и с разным вакцинальным статусом. Поступившие в дом ребенка дети, если они недавно привиты ОПВ или имели контакт с недавно привитыми ОПВ детьми (например, в стационаре), могут оказаться выделителями полиовирусов, что может создать угрозу для находящихся там восприимчивых (не привитых или не полностью привитых) детей.

Поэтому детские учреждения закрытого типа по-прежнему требуют проведения активного вирусологического надзора и соблюдения строгих профилактических мероприятий в целях предотвращения возможности циркуляции полиовирусов, а также неполиомиелитных энтеровирусов [4].

Большой процент межтиповых рекомбинантов, выделяемых здоровыми детьми после получения ОПВ, появление рекомбинантных штаммов вскоре после вакцинации свидетельствует о том, что феномен молекулярной рекомбинации реализуется с высокой частотой, как это было установлено ранее [9]. В этом исследовании также было показано, что частота формирования рекомбинантов у штаммов полиовирусов серотипа 3 была выше (79%), чем у штаммов серотипа 2 (55%). Более высокий процент находок штаммов рекомбинантов серотипа 3 по сравнению с полученными нами данными соответствовал более высокой частоте экскреции полиовирусов серотипа 3 у детей. Разница в приведенных данных и результатах наших исследований может быть связана с различным соотношением полиовирусов 3 серотипов в составе полиомиелитной вакцины, использованной в двух исследованиях (10:1:5 против 10:1:3 для вирусов Сэбина 1, 2 и 3 типа соответственно).

Результаты проведенного исследования, свидетельствующие о частом выделении рекомбинантных вакцинных штаммов у больных ОВП, ВАПП, а также у здоровых вакцинированных детей, согласуются с данными литературы [7, 9, 10, 15].

Поскольку на отдаленных сроках после вакцинации удастся обнаружить только рекомбинантные штаммы, можно предположить, что штаммы-рекомбинанты имеют селективные преимущества и способны дольше персистировать в кишечнике иммунизированных лиц, чем оригинальные вакцинные штаммы Сэбина, входящие в состав ОПВ.

Полученные в проведенном исследовании данные об экскреции полиовирусов у детей в учреждениях закрытого типа имеют большое значение для успешного завершения Программы глобальной ликвидации полиомиелита.

#### Литература

1. Бичурина, М.А. Итоги сертификации ликвидации полиомиелита на территориях Северо-Западного федераль-



ного округа России: аналитический обзор / М.А. Бичурина, Л.В. Лялина, Н.И. Романенкова. — СПб., 2003. — 80 с.

2. Иванова, О.Е. Риск развития случаев острого вялого паралича и вакциноассоциированного полиомиелита в закрытых детских коллективах — домах ребенка и детских лечебных стационарах / О.Е. Иванова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 1. — С. 14—18.

3. Проблемы ликвидации полиомиелита: монография / Г.Г. Онищенко [и др.]. — СПб., 2008. — 303 с.

4. Романенкова, Н.И. Дополнительный надзор за циркуляцией полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов в учреждениях группы риска (дома ребенка) / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2008. — приложение (часть II). — № 2 (22). — С. 550—551.

5. Романенкова, Н.И. Изучение штаммов полиовирусов, выделенных от детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей / Н.И. Романенкова [и др.] // Информационный бюллетень МЗ РФ «Здоровье населения и среда обитания». — Москва. — 2004. — № 10. — С. 10—14.

6. Balanant, J. The natural genomic variability of poliovirus analyzed by a restriction fragment length polymorphism assay / J. Balanant [et al.] // Virology. — 1991. — Vol. 184. — P. 645—654.

7. Cammack, N. Intertypic genomic rearrangements of poliovirus strains in vaccinees / N. Cammack [et al.] // Virology. — 1988. — Vol. 67. — P. 507—514.

8. Cherkasova, E.A. Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in an immunodeficient child: an insight into the natural evolution of oral polio vaccine / E.A. Cherkasova [et al.] // J. Virology. — 2005. — Vol. 79. — P. 1062—1070.

9. Cuervo, N. Genomic features of intertypic recombinant Sabin strains excreted by primary vaccinees / N. Cuervo [et al.] // J. Virology. — 2001. — Vol. 75. — P. 5740—5751.

10. Furione, M. Polioviruses with natural recombinant genomes isolated from vaccine-associated paralytic poliomyelitis / M. Furione [et al.] // Virology. — 1993. — Vol. 196. — P. 199—208.

11. Gavrilin, G.V. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model / G.V. Gavrilin [et al.] // J. Virology. — 2000. — Vol. 74. — P. 7381—7390.

12. Guillot, S. Natural genetic exchanges between vaccine and wild poliovirus strains in humans / S. Guillot [et al.] // J. Virology. — 2000. — Vol. 74. — P. 8434—8443.

13. Kew, O.M. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient / O.M. Kew [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36. — P. 2893—2899.

14. Kew, O.M. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus / O.M. Kew [et al.] // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 356—359.

15. Lipskaya, G.Y. Frequent isolation of intertypic poliovirus recombinants with serotype 2 specificity from vaccine-associated polio cases / G.Y. Lipskaya [et al.] // J. Med. Virol. — 1991. — Vol. 35. — P. 290—296.

16. Nkowane, B.M. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis. United States 1973 through 1984 / B.M. Nkowane, S.G.F. Wassilak, W.A. Orenstein // J. Amer. Med. Assoc. — 1987. — Vol. 257. — P. 1335—1340.

17. Polio laboratory manual. WHO/TVB/04.10. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2004. — 157 p.

18. Romanenkova, N.I. Use of a multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples / N.I. Romanenkova [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44, N 11. — P. 4077—4084.

19. Rousset, D. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar / D. Rousset [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9. — P. 885—887.

20. Shimizu, H. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001 / H. Shimizu [et al.] // J. Virology. — 2004. — Vol. 78. — P. 13512—13521.

21. Thompson, J.D. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice / J.D. Thompson, D.G. Higgins, T.J. Gibson // Nucleic Acids Res. — 1994. — Vol. 22. — P. 4673—4680.

22. Van der Avoort, H.G. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses / H. G. Van der Avoort [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33. — P. 2562—2566.

23. Yang, C.F. Detection and identification of vaccine-related polioviruses by the polymerase chain reaction / C.F. Yang [et al.] // Virus Res. — 1991. — Vol. 20. — P. 159—179.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

*Исследование было частично поддержано грантом Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения.*

### Авторский коллектив:

*Бичурина Маина Александровна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций, Санкт-Петербургский НИИЭМ имени Пастера, 197101, Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14, тел: (812) 233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

*Романенкова Наталья Ивановна* — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций, Санкт-Петербургский НИИЭМ имени Пастера, 197101, Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14, тел: (812) 233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

*Розаева Надежда Рашитовна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций, Санкт-Петербургский НИИЭМ имени Пастера, 197101, Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14, тел: (812) 233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

## КЛИНИКО–ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТРАКТОВКА ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Ю.П. Финогеев, С.М. Захаренко, А.В. Семена

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

### Clinical and pathogenesis interpretation of changes in the electrocardiogram in infectious diseases

Yu.P. Finogeev, S.M. Zacharenko, A.V. Semena

Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

**Резюме.** *Анализируя диагностическую значимость клинических и электрокардиографических методов диагностики повреждений сердца при инфекционных заболеваниях, следует подчеркнуть, что полученная с их помощью информация является эталоном для оценки не только функционального состояния миокарда этих больных. Важно, что по данным клинических проявлений и электрокардиограммы у инфекционных больных можно выявить миокардиодистрофию, миокардит, а также всевозможные нарушения ритма, инфаркт миокарда и пр. В основе нарушений кровообращения лежит один общий фактор поражения центральной нервной системы (головного мозга) как наиболее чувствительной к действию инфекционного токсина. Это, в свою очередь, приводит к нарушению функций вегетативной нервной системы, так как последняя находится под регулирующим влиянием коры головного мозга. На основании клинического опыта выявлено, что примерно у 15–20% всех инфекционных больных в периоде ранней реконвалесценции и особенно поздней реконвалесценции появляются различные функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, которые в разгар болезни не выявлялись. К таким изменениям относятся: безболевая ишемия миокарда, миокардиодистрофия, синдром слабости синусового узла, экстрасистолическая аритмия, синдром ранней реполяризации, гиперфункция правого предсердия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и др.*

**Ключевые слова:** *сердечно-сосудистая система, инфекционные заболевания, миокард, электрокардиограмма, поражения сердца.*

**Цель исследования** — клинически оценить показания электрокардиограммы в динамике у инфекционных больных с различными нозологическими формами с учетом патогенеза заболевания.

В основе нарушений кровообращения лежит один общий фактор поражения центральной нервной системы (головного мозга) как наиболее чувствительной к действию инфекционного токсина. Это, в свою очередь, приводит к нарушению функций вегетативной нервной системы, так как по-

**Abstract.** *Analyzing the diagnostic value of clinical and electrocardiographic diagnosis of heart lesions in infectious diseases should be emphasized that obtained with the help of their information is a benchmark for assessing not only the functional state of the myocardium of these patients. Importantly, according to the clinical manifestations and electrocardiogram in infectious diseases can be detected miokardidistrofiyu, myocarditis, as well as all possible rhythm disturbances, myocardial infarction, etc. The basis of circulatory disorders is a common factor in central nervous system (brain) as the most sensitive to the action of an infectious toxin. This, in turn, leads to dysfunction of the autonomic nervous system, since the latter is regulated by the cerebral cortex. Based on clinical experience revealed that approximately 15-20% of infectious patients during early convalescence, and especially of late convalescence there are various functional changes in the cardiovascular system, which at the height of the disease were not found. These changes include: painless myocardial ischemia, miokardidistrofiya, sick sinus syndrome, extrasystolic arrhythmia, early repolarization syndrome, a hyperfunction of the right atrium, incomplete block, right bundle branch block, etc.*

**Key words:** *cardiovascular system, infectious diseases, myocardium, myocarditis, electrocardiogram.*

следняя находится под регулирующим влиянием коры головного мозга [1, 2].

Поражение сердечной мышцы при ангине, скарлатине, брюшном тифе и особенно при дифтерии является проявлением заболевания.

При ангине и скарлатине патогенное действие стрептококков не ограничивается ротоглоткой и регионарными лимфатическими узлами [3]. Токсины, выделяемые стрептококками, попадая в кровь, оказывают общетоксическое действие на весь организм, в частности, вызывают нарушение

терморегуляции, токсическое поражение центральной и периферической нервной системы, мочевыделительных и желчевыделительных органов, а также иммунного статуса организма.

Однако больше всего поражается сердечно-сосудистая система. Стрептококковый токсин стрептолизин оказывает кардиотоксическое действие. Он блокирует процессы тканевого дыхания в мышце сердца и нарушает проведение сердечных импульсов. Эти изменения регистрируются не только с помощью электрокардиографии, но и при клиническом обследовании больного, что особенно важно. Стрептококковая протеаза вызывает мукоидное набухание соединительной ткани сердца, что играет важную роль в патогенезе изменений, характерных для начальной стадии ревматизма.

Дифтерия как инфекция характеризуется тем, что возбудитель за пределы тканей, являющихся воротами инфекции, как правило, не проникает и сопровождается местной инфильтрацией с плотно прилегающей фиброзной пленкой, регионарной аденопатией и токсическими общими явлениями с признаками поражения и осложнениями со стороны сосудов, надпочечников, нервной системы, миокарда, дыхательной системы, почек.

Истинный дифтерийный экзотоксин (часть А и В) распространяется гематогенным путем и вызывает поражение центральной нервной системы, миокарда, капилляров, надпочечников и почек [4].

Электрокардиографическим эквивалентом миокардита при дифтерии являются часто наблюдаемые деформации конечной части желудочкового комплекса: инверсия зубца Т, смещение отрезка S-T. При дифтерийной интоксикации в миокарде могут активироваться протеолитические ферменты, что приводит к активизации органического протеолиза [5].

Дифтерийный миокардит с первичным токсическим поражением миокарда и блокадой внутримышечного биосинтеза белка, некрозом мышцы сердца может рассматриваться, с известной вероятностью, как мелкоочаговый инфаркт миокарда с соответствующими изменениями ЭКГ [6, 7].

При брюшном тифе инфекция локализуется вначале в кишечных лимфатических образованиях, брыжеечных узлах, в селезенке, где брюшнотифозные микробы размножаются. Здесь при размножении микробов выделяются продукты микробного метаболизма и патологические тканевые продукты. В период разгара болезни эти продукты, так же как и «порции» бактерий, поступают в кровяной ток посредством лимфатических сосудов. Общие явления, церебральные, почечные, миокардические и другие расстройства — токсинемия, разлад механизмов кортико-висцеральной,

висцеро-висцеральной зависимости, а также возникновение бактериальных метастазов.

При острых кишечных диарейных инфекциях, сопровождающихся рвотой, частым жидким стулом, изменения сердечно-сосудистой системы связаны, в основном, с нарушением водного обмена, токсинемией и будут представлены несколько ниже.

Такие инфекционные заболевания, как брюшной тиф, дизентерия, локализованные формы сальмонеллеза, ротавирусная инфекция, дифтерия, вирусные гепатиты и другие, сопровождаются выраженным нарушением метаболизма с гипоксией. При этом обязательно страдает и мышца сердца. На ЭКГ эти изменения нередко отражаются приподнятым отрезком S-T, высокими зубцами Т, особенно в грудных отведениях.

При описании ЭКГ-изменений и клинической их трактовке часто употребляют термин «гипоксия миокарда», имея в виду не «коронарную болезнь», а «гипоксию обменного характера», т.е. метаболические нарушения. В процессе выздоровления от инфекционного заболевания эти «гигантские зубцы» Т приходят к норме. При проведении теста с калием большие зубцы Т в результате нарушенного метаболизма тоже нормализуются.

Можно допустить, что любое острое инфекционное заболевание с бурным течением находится под преобладающим влиянием симпатической нервной системы над парасимпатической за счет выброса глюкокортикоидов корой надпочечников [7]. В состоянии возбуждения симпатической системы появление адреналина под влиянием бульбарных и подбугровых импульсов может быть причиной неэкономного использования кислорода мышцей даже при одновременном расширении коронарных сосудов.

Преобладание парасимпатической (холинергической) системы вызывает следующие изменения ЭКГ:

- синусовая брадикардия;
- уплощение зубца Р;
- удлинение интервала Р-Q;
- увеличение высоты зубца Т;
- повышение сегмента S-T.

Преобладание симпатической (адренергической) системы приводит к противоположным ЭКГ-изменениям:

- синусовая тахикардия;
- повышение вольтажа зубца Р;
- укорочение Р-Q;
- уплощение зубца Т;
- опущение сегмента S-T.

Обращает на себя внимание простой клинический тест — дермография.

При белом дермографизме имеется преобладание симпатической, при красном — парасимпатической нервной системы.

За тридцать лет работы в электрокардиографическом кабинете клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) нами было обследовано около 25 тысяч инфекционных больных с различными нозологическими формами.

В данном сообщении представляются результаты трудоемкого исследования по анализу ЭКГ больных ангиной, дифтерией, брюшным тифом, локализованными формами сальмонеллеза, дизентерией, ротавирусной инфекцией и вирусным гепатитом А.

Каждая инфекционная форма имеет свои особенности, связанные с различными механизмами возникновения и развития инфекционного процесса. Поэтому одно инфекционное заболевание отличается от другого. Тем не менее, между различными заболеваниями имеется нечто общее, что принципиально сближает их между собой. Такими общими чертами являются, по Н.И. Рагозе:

- нарушение терморегуляции и обмена веществ;
- нарушение кровообращения;
- нарушение дыхания;
- нарушение мочевыделения;
- нарушение функций вегетативной нервной системы.

В большинстве случаев инфекционное заболевание представляет собой довольно длительный патологический процесс, на протяжении которого организм в борьбе с интоксикацией использует свои защитные силы, регулируемые центральной нервной системой. Так же и в области кровообращения. Вполне естественно ожидать, что при этом возникают такие изменения в электрокардиограмме, в гемодинамике, которые делают отличными расстройства кровообращения при инфекционных заболеваниях от коллапса как синдрома инфекционно-токсического шока.

Рассмотрим электрокардиографические изменения при отдельных инфекциях.

**Дифтерия** (45 больных). Изменения отдельных элементов электрокардиограммы при дифтерии неспецифические и могут встречаться при других инфекциях, это касается и миокардитов. Из всех изменений чаще всего встречаются расширение и зазубрены зубца Р; очень часто – снижение вольтажа зубца R (индикатор токсического поражения миокарда). Изменение интервала S-T идет параллельно с зубцом Т, как бы составляя единый комплекс электрокардиограммы. Всякое поражение сократительного миокарда отражается на форме зубца Т; однако прямой зависимости между высотой этого зубца и силой сокращения сердечной мышцы нет.

При дифтерии часто наблюдается расстройство атриовентрикулярного, внутрижелудочкового проведения, что объясняется наличием особого

сродства дифтерийного токсина с проводящими волокнами сердца.

Еще Г.Н. Тейтельбаум (1964) [9] подчеркивал, что при токсических формах дифтерии III степени нарушения в виде полного блока предсердно-желудочкового пучка или блока ножки наблюдаются довольно часто. Причем, если к 9-му дню болезни эти явления отсутствуют и нет сильного снижения зубцов Т, то летальный исход маловероятен. При наличии расстройств в проводниковой системе сердца с тяжелой формой дифтерии летальность составляет до 51,9%.

В последние десять лет проведен ряд фундаментальных исследований по осложнениям и исходам дифтерии у взрослых [10, 11]. Было выяснено, что при токсической и комбинированной дифтерии поражение сердечно-сосудистой системы характеризуется несколькими патологическими процессами с первых дней заболевания – выраженными нарушениями микроциркуляции в тканях внутренних органов, миокардиодистрофией, некробиозом сократительных и проводящих кардиомиоцитов, центральных нервных окончаний, углубляющихся с 4-го дня явлениями миокардита, а со второй недели – невритами и периневритами нервных проводников сердца, пристеночным эндокардитом.

Установлено, что наиболее информативными ранними прогностическими признаками в отношении развития дифтерийного миокардита имеет значение не факт удлинения интервала Q-T, а степень его удлинения. Отмечается, что изменения в сердечно-сосудистой системе у лиц, перенесших дифтерию, сохраняются длительно, в том числе изменения зубца Т, признаки нарушения реполяризации, гипертрофия миокарда левого желудочка и нарушение проводимости [12].

**Ангина.** Длительное наблюдение за переболевшими ангиной проводили лишь отдельные исследователи [13]. Подобные наблюдения дают возможность не только оценить состояние миокарда во время болезни, но и выявить последствия перенесенной ангины в виде нарушений функции сердца уже после выписки реконвалесцентов. Обследовано 164 больных ангиной, лечившихся в клинике препаратами пенициллинового ряда.

У значительной части больных ангиной при электрокардиографическом обследовании в динамике выявляются такие нарушения сердечной деятельности, как замедление внутрижелудочковой и атриовентрикулярной проводимости, атриовентрикулярная экстрасистолия и синусовая аритмия, снижение вольтажа зубца R, уплощение или появление больших зубцов Т, снижение интервала S-T. У части больных указанные изменения сохраняются во всех периодах диспансерного наблюдения в течение 1,5–12 месяцев. Нередко измене-

ния со стороны сердца в период диспансерного наблюдения не выявлялись клинико-лабораторными методами, а регистрировались только на ЭКГ.

Высокий процент реконвалесцентов с наличием сердечно-сосудистых изменений после перенесенной ангины требует диспансерного наблюдения за ними, включая контрольные электрокардиографические исследования.

Проведенный анализ результатов электрокардиографического исследования 66 больных **брюшным тифом** показал, что ЭКГ-изменения различного характера зарегистрированы в остром периоде у 62 (94,0%) обследованных [14]. Характер изменений отдельных элементов ЭКГ представлен в трех периодах обследования (в остром периоде болезни, после нормализации температуры тела, а также перед выпиской).

После снижения температуры тела число случаев тахикардии и брадикардии уменьшилось в 1,6 раза и регистрировалось в сумме у 26,0% больных. Кроме того, появилось 4 случая синусовой аритмии, которых не было в остром периоде и которые исчезли к моменту выписки.

К моменту выписки из стационара суммарное количество нарушений ритма по сравнению с периодом снижения температуры тела возросло в 1,6 раза и зарегистрировано у 42,0% больных. Увеличение числа случаев нарушений ритма произошло за счет тахикардии.

Нарушение проводимости характеризовалось атривентрикулярной блокадой I степени и замедлением внутрижелудочковой проводимости. Удлинение интервала P-Q от 0,2 до 0,24 с определялось преимущественно в остром периоде брюшного тифа – 2 случая.

Изучение динамики нарушений внутрижелудочковой проводимости у обследованных лиц свидетельствует об уменьшении числа больных с этими изменениями ЭКГ в 4 раза за период наблюдения.

Появление высокого расширенного зубца P (по типу легочного зубца P), свидетельствующего о перегрузке правого предсердия, регистрировалось в 8 случаях.

У отдельных больных, преимущественно в остром периоде заболевания, отмечалось снижение зубца R ниже 6 мм, что указывало на диффузные мышечные изменения в желудочках. Эти изменения в 3% случаев сохранялись вплоть до выписки. Более чем у четверти больных были обнаружены различные изменения зубца T (уплощение, двухфазность, снижение до изолинии). К моменту нормализации температуры тела изменения зубца T регистрировались у 18 больных (в основном, уплощение зубца T).

Из анализа динамики отдельных элементов электрокардиограммы больных брюшным тифом следует, что ЭКГ-изменения выявлялись чаще

всего в остром периоде обследования – у 57 из 62 обследованных. К периоду снижения температуры тела количество больных с изменениями на ЭКГ практически не уменьшилось. Нормализация изменений ЭКГ проходила медленно и к моменту выписки еще у 69% обследованных регистрировались ЭКГ-нарушения (чаще всего – тахикардия и изменения зубца T).

Накопившийся к настоящему времени огромный клинический опыт показывает, что в расстройствах кровообращения при тифо-паратифозных заболеваниях играют роль поражения как сердца, так и сосудов.

**Острая дизентерия.** Всего обследовано 124 больных, из них в остром периоде болезни (I) – 119; в период прекращения клинических признаков (II) – 115; перед выпиской (III) – 99 человек.

Изменения электрокардиограммы встречались примерно у половины больных и составляли по периодам болезни 51,2%; 53,1% и 54,6% соответственно [15]. Хотя электрокардиографические признаки изменений были неравнозначными, одно появление их более чем у половины больных само по себе свидетельствует об определенном влиянии дизентерийной интоксикации на миокард.

Если исходить из частоты обнаружения изменений ЭКГ, то, на первый взгляд, у наблюдавшихся больных отсутствует положительная динамика в процессе выздоровления. Тем не менее, есть и выявляются нарушения при качественной оценке изменений и времени их возникновения.

Различные изменения чаще обнаруживаются в I и во II периодах болезни, но в ряде случаев они впервые возникли в III периоде. При этом появлялась следующая закономерность: чем раньше возникали изменения ЭКГ, тем раньше они исчезали. Появившиеся в I периоде отклонения обычно нормализовались уже во II периоде, и только отдельные нарушения продолжали выявляться в III периоде. Но качественная их характеристика свидетельствовала о том, что идет процесс восстановления до нормы. Так как во II и III периодах появлялись изменения ЭКГ у новых больных, то это усреднило частоту обнаружения по периодам заболевания.

При анализе изменений ЭКГ в группе больных со среднетяжелым течением дизентерии выявлялось, что положительная динамика частоты обнаружения изменений ЭКГ у них проявляется более отчетливо, чем в группе с легкой дизентерией. Если в I периоде изменения ЭКГ имелись у 61,2% больных, то во II – в 55,6%, а в III – в 42,8%. Это объясняется тем, что у них признаки поражения миокарда появлялись уже у всех в I периоде обследования.

Всего отдельных изменений в ЭКГ было обнаружено в I периоде 210, во II – 192, в III – 140. Изменения касались всех комплексов и зубцов

ЭКГ, т.е. ЭКГ имели два и более патологических признака.

О нарушении функции проводимости свидетельствовало удлинение интервала P-Q, чаще относительное, так как происходило в пределах допустимой длительности (0,20 с), но в III периоде оно выходило за пределы нормы (P-Q = 0,21; 0,22). Расширение комплекса QRS свыше 0,1 с в I периоде наблюдалось у 5 больных, но у 4 из них оно сочеталось с Вилсоновской блокадой и неполной блокадой правой ножки пучка Гиса (вплоть до выписки). Отсутствие динамики, как и в остальных 2 случаях блокад, ставит под сомнение связь этого вида патологии с дизентерией. Влияние дизентерийной интоксикации у них проявлялось в расширении комплекса QRS свыше нормы в I и II периодах болезни и других переходящих изменений ЭКГ.

Несмотря на положительную динамику, более чем у половины больных острой дизентерией (54,6%) полной нормализации ЭКГ перед выпиской не наступало.

Следующим этапом наших рассуждений будут аспекты электрокардиографических изменений у больных **локализованными формами сальмонеллеза** (300 человек) и **ротавирусной инфекцией** (96 человек) в разгар болезни, когда манифестно развивался синдром гастроэнтерита (рвота, понос). Диагноз у всех больных локализованным сальмонеллезом, ротавирусной инфекцией подтверждался, соответственно, бактериологически и вирусологически [15].

В обеих группах диарейных инфекций преобладали легкие формы заболевания, со среднетяжелым течением было примерно 40% больных; тяжелых форм насчитывалось около 10%. Характерные изменения ЭКГ выявлялись при значительно выраженном гастроэнтеритическом синдроме. Интересен факт, что эти ЭКГ-изменения в разгар болезни накладываются на показатели электрокардиограммы, которые уже появились, когда рвоты и диареи еще не было.

Всем понятно, что у больных локализованным сальмонеллезом и ротавирусной инфекцией основные поражения сердца должны быть зависимы от нарушения водно-электролитного обмена. Моделью этих нарушений служит больной **холерой**. Нарушения водно-электролитного обмена связаны с комплексом причин, приводящих к избытку или недостатку воды и/или электролитов. Особое значение в электролитном обмене играет калий и натрий. При всех отклонениях в обмене воды и электролитов следует различать нарушение баланса (несоответствие между поступлением и выведением) и нарушение распределения (внеклеточное – внутриклеточное пространство). В зависимости от содержания жидкости в организме и осмотического давления плазмы различают

несколько состояний, связанных с увеличением количества внеклеточной жидкости (гипергидратации) и его уменьшением (дегидратацией).

Выделяют три типа дегидратации: гипертоническая, изотоническая и гипотоническая.

В клинике инфекционных болезней для оценки состояния водно-электролитного обмена имеет значение не только степень дегидратации. Очень часто приходится встречаться и с увеличением количества внеклеточной жидкости. Организм легче переносит гипергидратацию, чем дегидратацию. Увеличение внеклеточного пространства вдвое и более совместимо с жизнью, а при дегидратации острая потеря 20% жидкости является смертельной.

Для выявления характера и степени нарушенный электролитного баланса при инфекционных заболеваниях может быть использован электрокардиографический метод. Этот метод характеризуется информативностью, простотой методики, бескровностью, ускоренностью, минимальными экономическими затратами.

Причины гипокалиемии заключаются в недостаточном поступлении калия с пищей, обезвоживании при неукротимой рвоте, поносе (холера, локализованная форма сальмонеллеза, ротавирусная инфекция), приеме диуретиков, болезни Иценко – Кушинга, длительном применении глюкокортикоидов, передозировке сердечных гликозидов и т.п. Гипокалиемия может наблюдаться также в полиурической фазе острой почечной недостаточности (ОПН), при геморрагической лихорадке с почечным синдромом и лептоспирозе.

ЭКГ-признаки:

- горизонтальное снижение сегмента RS-T ниже изолинии;
- сглаженный отрицательный или двухфазный (+/-) зубец T;
- увеличение амплитуды зубца U;
- удлинение Q-T

Для распознавания признаков гипокалиемии при сальмонеллезе, ротавирусной инфекции по электрокардиографическим данным необходимо иметь навык расшифровки ЭКГ и клинической оценке полученных показателей. Следует учитывать, что подобной информацией должны владеть врачи общей практики, семейные врачи, чтобы на догоспитальном этапе оказывать неотложную помощь. Авторы сочли необходимым для облегчения оценки ЭКГ-показателей и возможности сопоставить показатели гипокалиемии с гиперкалиемией поместить в данном сообщении информацию о гиперкалиемии.

Причины гиперкалиемии:

- некоторые инфекционные заболевания (малярия, лептоспироз, геморрагическая лихорадка);

- хроническая почечная недостаточность;
- ацидоз;
- передозировка препаратами калия.

ЭКГ-признаки гиперкалиемии:

- высокие заостренные и узкие положительные зубцы Т;
- постепенное укорочение интервала Q-T;
- нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- синусовая брадикардия.

Результаты электрокардиографического обследования больных **вирусным гепатитом А**. Обследовано 129 больных. В остром периоде (I) проведено 100 обследований, в период ранней реконвалесценции (II) – 82, перед выпиской (III) – 112, через 1–2 месяца после выписки (IV период) проведено 30 исследований. Удлинение интервала P-Q от 0,20 до 0,22 с. Определялись редко и встречались в III периоде заболевания.

Расширение желудочкового комплекса QRS до 0,1 с и выше встречалось также редко и не наблюдалось вообще перед выпиской из клиники.

Достаточно наглядными в динамике заболевания были изменения зубца Р. За патологические изменения мы принимали высокий и расширенный зубец, когда он напоминал Р-pulmonale. Появление Р-pulmonale наблюдалось в остром периоде заболевания вирусным гепатитом А. Подобных больных мы встречали в своих исследованиях всего 4–5 человек в I периоде, 2–3 во II и III периодах и у 1 в IV периоде. Увеличение зубца Р в наших исследованиях обнаруживалось во II и III стандартных отведениях. В 5 случаях отмечалось увеличение зубцов не только по высоте, но и по продолжительности. Указанные изменения зубца Р, вероятно, можно объяснить перегрузкой правого предсердия. Уплотнение зубца Р не расценивалось как патологическое.

Удлинение отрезка Q-T – электрической систолы – наблюдалось во всех периодах заболевания и сохранялось после выписки, что указывает на ослабление сердечных сокращений.

Нередко интервал S-T смещался выше изолинии на 2 мм, причем уровень смещения сегмента S-T измерялся на расстоянии 0,04 с после соединения R-S-T. Смещение S-T в I, II, III и IV периодах выше изолинии зарегистрировано у 20 (20%), 15 (18,2%), 14 (12,5%) и 4 (13,3%) человек соответственно. Снижение второго сегмента ниже изолинии на 2 мм наблюдалось у единичных больных в периоде выздоровления. Отмеченные смещения интервала S-T указывают на патологический процесс в сократительном миокарде. У наблюдаемых больных в остром периоде в 19% случаев наблюдалась сглаженность зубца Т, что сохранялось в периоде реконвалесценции (II период – 11 человек, 13,41%; III период – 8 человек, 7,14%). После

выписки из клиники подобные изменения ЭКГ не наблюдались. У отдельных больных вирусным гепатитом А зубец Т в грудных отведениях был или двухфазным (соответственно по периодам 7, 3, 4, 1 человек) или реже отрицательным (4, 2, 1). У 13 человек (13%) в I периоде, у 7 человек (8,54%) во II периоде, у 10 человек (8,92%) в III периоде, а также у 2 больных (6,66%) после выписки отмечались в грудных отведениях на ЭКГ высокие зубцы Т.

Довольно часто в остром желтушном периоде заболевания обнаруживалось появление волны U (19%), в последующем это явление наблюдалось реже: во II периоде – у 8 больных (9,76%); в III периоде – у 7 больных (6,2%); в IV периоде – полностью отсутствовало.

Оценивая появление волны U у больных вирусным гепатитом А в I, II, III периодах заболевания, мы лишний раз убедились в том, что высокие зубцы Т в грудных отведениях, отклонение сегмента S-T от изолинии не были случайными. Комплекс этих признаков позволяет получить представление о характере сердечных изменений у больных вирусным гепатитом А в различные периоды заболевания.

При анализе характера электрокардиографических изменений выявлено, что строгой закономерности от периода заболевания не наблюдалось. Частота и степень выраженности ЭКГ-изменений в определенной мере зависит от тяжести заболевания вирусным гепатитом А: примерно у половины больных тяжелой и среднетяжелой формой заболевания эти изменения были обозначены особенно резко.

Таким образом, у значительной части больных вирусным гепатитом А в процессе электрокардиографических исследований были выявлены такие нарушения сердечной деятельности, как замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, появление пульмонального зубца Р, смещение интервала S-T и появление острых зубцов Т.

Резюмируя диагностическую значимость клинических и электрокардиографических методов диагностики повреждений сердца при инфекционных заболеваниях, следует подчеркнуть, что полученная с их помощью информация является эталоном для оценки не только функционального состояния миокарда этих больных. Важно, что по данным клинических проявлений и электрокардиограммы у инфекционных больных можно выявить миокардиодистрофию, миокардит, а также всевозможные нарушения ритма, инфаркт миокарда и пр. [7, 18].

Авторы считают возможным в данном сообщении представить чаще всего встречающиеся электрокардиографические нарушения сердечного ритма и внутрижелудочковой проводимости при актуальных инфекционных заболеваниях [16].

## 1. Нарушение функции синусового узла:

1.1. Синусовая тахикардия — увеличение частоты синусового ритма свыше 90 в 1 минуту, преимущественно в результате усиления автоматизма песмекерных структур синусового узла.

1.2. Синусовая брадикардия — урежение частоты синусового ритма меньше 50 в 1 минуту преимущественно в результате снижения уровня автоматизма.

1.3. Синусовая аритмия — неправильный синусовый ритм с периодами урежения и учащения сердечных сокращений, возникает в результате изменения функции автоматизма синусового узла.

1.4. Синдром слабости синусового узла — проявляется чаще наличием нескольких нарушений функции синусового узла:

1.4.1. Синусовая брадикардия менее 50 в 1 минуту.

1.4.2. Остановка синусового узла с периодами асистолии.

1.4.3. Синоатриальная блокада, не связанная с лекарственными воздействиями.

1.4.4. Синдром тахикардия — брадикардия.

1.4.5. Замедление восстановления синусового ритма

2. Экстрасистолия — внеочередное по отношению к основному ритму возбуждение сердца. По частоте, регулярности, форме различают экстрасистолы:

2.1. Единичные — менее 5 в минуту.

2.2. Частые — 6 и более в минуту.

2.3. Ранние — зубец Р экстрасистолы наслаивается на зубец Т комплекса QRS.

2.4. Поздние — желудочковые экстрасистолы возникают в позднюю фазу диастолы предшествующего сокращения желудочков сердца.

2.5. Вставочные — по середине интервала R-R.

2.6. Аллоритмия — закономерное повторение экстрасистолы через определенное сокращение основного ритма.

2.7. Политопные — имеется несколько очагов эктопической активности.

3. Атриовентрикулярная блокада I степени. Главным механизмом замедления проводимости является усиление затухающего (декрементного) предсердно-желудочкового проведения (P-Q более 0,2 с).

4. Атриовентрикулярная блокада II степени. Типа I (периоды Самойлова — Венкенбаха). Постепенное удлинение интервала P-Q с блокированием последнего в периодике зубца P, т.е. отсутствие вслед за ним комплекса QRS.

5. Нарушение внутрижелудочковой проводимости — частичное или полное прекращение проведения электрического импульса по одной или нескольким ветвям пучка Гиса. Длительность QRS 0,11 с.

6. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Ширина QRS менее 0,11 с. В отведениях QRS типа rSr или rsR. Зубец S в I и V6 уширен.

На основании клинического опыта выявлено, что примерно у 15 — 20% всех инфекционных больных в периоде ранней реконвалесценции и особенно поздней реконвалесценции появляются различные функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, которые в разгар болезни не выявлялись [1]. К таким изменениям относятся: безболевая ишемия миокарда, миокардиодистрофия, синдром слабости синусового узла, экстрасистолическая аритмия, синдром ранней реполяризации, гиперфункция правого предсердия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и др.

В перечень инфекционных заболеваний, после которых проводятся электрокардиографические исследования, входят: менингококковая инфекция, ангина, дифтерия, грипп, орнитоз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, псевдотуберкулез, ботулизм, корь, краснуха, эпидемический паротит, клещевой энцефалит, рожа.

Исходя из нашего опыта, целесообразно также проводить ЭКГ-исследования после перенесенного брюшного тифа, иксодового клещевого боррелиоза, малярии, вирусных гепатитов, геморрагических инфекций и др.

**Выводы:**

1. Электрокардиографическим методом у инфекционных больных можно выявить дистрофию миокарда, миокардит, нарушение электролитного баланса, воздействие на миокард продуктов метаболизма.

2. Нарушение электролитного баланса при острых диарейных инфекциях определяется при содержании калия в плазме крови менее 4,0 ммоль/л.

3. Происхождение малого вольтажа зубцов ЭКГ связывается с уменьшением потенциала в миокарде, замедлением перехода химической энергии в кинетическую. В основе изменений зубца Т лежат нарушения процессов обмена и действие токсина на сердечную мышцу.

4. Нарушение ритма сердца (политопная экстрасистолия) — предвестник гипокалиемии.

5. ЭКГ-исследования показаны всем инфекционным больным, а в динамике — тем, у которых заболевание протекает в среднетяжелой и тяжелой формах, в том числе с острыми диарейными инфекциями.

6. При комплексном клиничко-электрокардиографическом обследовании всегда надо помнить, что ведущую информацию несут клинические методы обследования инфекционного больного.



**Литература**

1. Лобзин, Ю.В. Инфекционные болезни: проблемы адаптации / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: «Элби-СПб», 2006. — 392 с.
2. Финогеев, Ю.П. Оценка степени изменений сердечно-сосудистой системы у инфекционных больных / Ю.П. Финогеев / под ред. проф. Ю.В. Лобзина // Методы функциональной диагностики у инфекционных больных: учебное пособие. — СПб.: ВМедА, 2000. — С. 4–24.
3. Ляшенко, Ю.И. Ангина / Ю.И. Ляшенко. — Л.: Медицина (Ленингр. отделение), 1985. — 152 с.
4. Поражения сердца при инфекционных заболеваниях (клинико-электрокардиографическая диагностика): руководство для врачей / под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина. — СПб.: «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 256 с.
5. Малый, В.П. Протеолитические процессы в миокарде экспериментальных животных при дифтерийной интоксикации / В.П. Малый // Современные аспекты патогенеза и лечения артериальной гипертензии: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001. — С. 28–29.
6. Зубик, Т.М. К лечебной тактике при дифтерийном миокардите. / Т.М. Зубик, Ю.П. Финогеев // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1995. — С. 428–429.
7. Лобзин, Ю.В. Принципы и методы реабилитации: руководство по инфекционным болезням, 3-е изд., доп. и перераб. / Ю.В. Лобзин. — СПб.: «Издательство Фолиант», 2003. — С. 963–976.
8. Бобер, С. Практическая электрокардиография / С. Бобер, Б. Домбровская, А. Домбровский. — Варшава.: Польское медицинское издательство, 1974. — 282 с.
9. Тейтельбаум, Г.Н. Нарушение гемодинамики при некоторых инфекционных заболеваниях / Г.Н. Тейтельбаум. — Л.: Медицина, 1964. — 188 с.
10. Ляшенко, Ю.И. Течение и исходы дифтерии у взрослых. / Ю.И. Ляшенко, В.В. Русальчук, Д.А. Павлович // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1995. — С. 502.
11. Павлович, Д.А. Клинические формы, осложнения и исходы дифтерии у взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Павлович. — СПб., 1996. — 16 с.
12. Яковлева, И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы при дифтерии / И.А. Яковлева // Современные аспекты патогенеза и лечения артериальной гипертензии: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001. — С. 41–43.
13. Бондаренко, И.И. Кардиографические изменения у больных ангиной в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. / И.И. Бондаренко, Ю.П. Финогеев // Клиническая медицина. — 1976. — № 5. — С. 39–43.
14. Кучерявцев, А.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных брюшным тифом в условиях жаркого сухого климата и горно-пустынной местности / А.А. Кучерявцев, Ю.П. Финогеев // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 280 летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя «Актуальные вопросы Военно-Морской и клинической медицины». — СПб, 1995. — С. 146.
15. Барбинов, В.А. Методы функциональной диагностики в инфекционной патологии / В.А. Барбинов, Ю.П. Финогеев // Материалы 2-й научной конференции молодых ученых ВМА им. С.М. Кирова. — Л., 1972. — С. 34–35.
16. Семена, А.В. Особенности клиники и диагностики ротавирусной инфекции у взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Семена. — СПб., 1999. — 25 с.
17. Мартынов, И.В. Нарушение сердечного ритма и проводимости / И.В. Мартынов, А.Л. Госпадаренко // Диагностика и лечение внутренних болезней: руководство для врачей в 3 т. / под общей ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медицина, 1991. — С. 251–300.
18. Лобзин, Ю.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика дистрофии миокарда у инфекционных больных / Ю.В. Лобзин [и др.] // Воен.-мед. журн. — 2009. — Т. 330, № 3. — С. 34–39.

**Авторский коллектив:**

*Финогеев Юрий Петрович* — ассистент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: 8(812)292-34-33;

*Захаренко Сергей Михайлович* — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: 8(812)292-34-33.

*Семена Андрей Васильевич* — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: semenaav@mail.ru.

# КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАСПОФУНГИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

А.С. Колбин<sup>1</sup>, О.А. Королева<sup>1</sup>, Н.Н. Климко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

**A clinical-economic study of caspofungin use in the treatment of invasive candidiasis in intensive care units**

A.S. Kolbin<sup>1</sup>, O.A. Koroleva<sup>1</sup>, N.N. Klimko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg state university, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint-Petersburg

**Резюме.** Инвазивный кандидоз (ИК) занимает третье – четвертое место среди причин сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Авторы впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования провели клиничко-экономическое исследование лечения ИК. В модель включали находящихся в ОРИТ пациентов без нейтропении, получивших первичную профилактику азольными антимикотиками и/или при высокой ( $\geq 20\%$ ) частоте резистентных к флуконазолу *Candida spp.* по данным национальных или локальных исследований. В качестве стартовой модели терапии ИК изучали применение каспофунгина или амфотерицина В. При неэффективности стартового лечения ИК амфотерицином В анализировали применение каспофунгина или липидного комплекса амфотерицина В. При неэффективности стартового лечения ИК каспофунгином анализировали применение липидного комплекса амфотерицина В. Были также проведены альтернативный сценарий и односторонний анализ чувствительности. В результате было показано, что в современных российских условиях с учетом высокого уровня резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу наиболее целесообразной является стратегия стартового применения амфотерицина В с последующим использованием каспофунгина в случае неэффективности стартовой терапии амфотерицином В или выраженных нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** инвазивный кандидоз, ОРИТ, клиничко-экономический анализ.

## Актуальность

В последние годы инвазивный кандидоз (ИК) стал значимой клинической проблемой [1]. Так, *Candida spp.* занимает четвертое место среди возбудителей сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. Основными факторами риска развития ИК считают абдоминальную

**Abstract.** *Candida spp.* are the fourth on the list of sepsis pathogens in patients in intensive care units. Currently the physician's armamentarium includes a whole range of antifungal medicines that have demonstrated high clinical-mycological effectiveness in clinical trials. The aim of this study to evaluate the clinical-economic usefulness of caspofungin therapy in the treatment of invasive candidiasis versus standard and alternative treatments in patients in intensive care units.

The first time in the Russian clinical-economic analysis for targeted IC treatment in non-neutropenic patients in intensive care units who have not received primary prophylaxis with azole antimycotics, as well as in those with low ( $< 20\%$ ) occurrence of *in vitro* *Candida spp.* resistance to fluconazole according to national or local study results, yielded the following findings: the best strategy is initial amphotericin B therapy with subsequent switching to caspofungin in patients with ineffective initial amphotericin B therapy or those with severe adverse events.

**Key words:** candidiasis, intensive care units, clinical-economic analysis.

хирургию, использование антибактериальных средств широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, центральных венозных катетеров, парентерального питания [3–4]. ИК существенно влияет на клинические и экономические исходы. Так, ассоциированная с ИК летальность в ОРИТ достигает 47%, а предполагаемая

дополнительная стоимость каждого эпизода ИК в США для взрослых — около \$40 000 [1, 5]. В настоящее время в арсенале врача есть целый ряд противогрибковых средств, показавших в клинических исследованиях высокую клиничко-микологическую эффективность [6]. В то же время если показатели клинической эффективности и безопасности лекарственных средств можно переносить из страны в страну, то данные по клиничко-экономической целесообразности — невозможно из-за разного ценообразования на медикаменты и услуги по диагностике и лечению заболеваний [7, 8].

### Методика

При методологии клиничко-экономического анализа использовали отраслевые стандарты «Клиничко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [9]. При проведении клиничко-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и собственно фармакоэкономический анализ. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (cost of illness — СБ). Формула для расчета: СБ = сумма прямых затрат (ПЗ). При проведении собственно фармакоэкономического анализа применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness — CER). Формула для расчета:  $CER = ПЗ/ЭФ$  (прямые затраты при лечении ИК, деленные на эффективность лечения ИК). Если эффективность использованных лекарств была сравнима, применяли анализ минимизации затрат (cost minimization analysis — СМА). Формула для расчета:  $СМА = ПЗ1 - ПЗ2$  (прямые затраты 1-го метода — прямые затраты 2-го метода). При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом проводили инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Формула  $ICER = ПЗ\ 1\ метода - ПЗ\ 2\ метода / ЭФ\ 1\ метода - ЭФ\ 2\ метода$ . Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая ИК и/или 1 года сохраненной жизни [7, 8].

### Характеристика затрат. Стоимость лечения ИК

Был составлен перечень ПЗ: клиничко-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИК; затраты на антимикотик при лечении ИК; затраты на введение антимикотика; затраты на диагностику нежелательных явлений после назначения антимикотиков; затраты на лечение нежелательных явлений после назначения антимикотиков. При составлении ПЗ на одно введение антимикотика, помимо его цены, из расчета мг/кг в сутки, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры и перевязочный мате-

риал. Затраты на приобретение амфотерицина В, каспифунгина, ламфотерицина В, позаконазола, флуконазола были оценены на основании данных «Фарминдекс» [10]. При диагностике ИК в ПЗ учитывали: консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога); компьютерную томографию (КТ) легких, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковые исследования (УЗИ) почек и печени; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей, мочи и пр.; микроскопию мокроты, мочи, отделяемого из дренажей и пр.

### Эффективность лечения ИК

Основными показателями эффективности лечения ИК были: 1) частота успешного лечения ИК при использовании различных антимикотических режимов; 2) летальность от ИК при использовании различных антимикотических режимов. Предполагали, что при достижении эффективного лечения ИК терапию продолжают 14 дней после получения первого отрицательного результата посева крови или материала из очага инфекции на *Candida sp.*, а также купирования клинических проявлений ИК [3, 4].

### Структура модели

Использовали модель анализа решений для клиничко-экономической оценки лечения ИК каспифунгином в сравнении со стандартными и альтернативными методами лечения ИК у пациентов, находящихся в условиях ОРИТ. При построении модели анализа решений использовали рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [11]. Модель анализа решений была основана на клинических исследованиях по лечению ИК у находящихся в условиях ОРИТ пациентов без нейтропении, а также данных из дополнительных источников.

### Анализ клинических исследований

Для получения данных для построения модели провели систематический анализ литературы. Систематическому анализу были подвергнуты публикации о клинических исследованиях, касающихся использования системных антимикотиков при лечении ИК у находящихся в условиях ОРИТ пациентов без нейтропении. При проведении систематического анализа использовали базы данных «Medline» (с 1966 г. по январь 2009 г.), General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 г. по 2008 г.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 г. по 2008 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на январь 2009 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994—2008 гг.). При поиске информации использова-

ли следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical-trial; placebo; invasive candidiasis; candidemia; treatment of candidiasis; non-neutropenic patients; amphotericin B; fluconazole; caspofungin; voriconazole.

**Критерии включения в анализ.** В анализ вошли клинические исследования по лечению ИК у взрослых пациентов без нейтропении в ОРИТ. К ИК относили кандидоз центральной нервной системы, внутренних органов, легких. Отдельно выделяли кандидемия (выделение *Candida spp.* из крови в сочетании с признаками генерализованной воспалительной реакции) и острый диссеминированный кандидоз (ОДК) – кандидемия в сочетании с культуральными или гистологическими признаками поражения глубоких тканей или выявление *Candida spp.* из двух более не связанных друг с другом стерильных субстратов [7].

**Критерии исключения из анализа.** В анализ не вошли исследования по лечению ИК у пациентов с нейтропенией. Также не включали исследования по профилактике ИК. Не фиксировали результаты исследований эффективности использования антимикотиков при ИК у детей всех возрастных групп.

**Анализируемые данные.** Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показа-

ния к использованию; доза в расчете мг/кг/сутки; длительность приема; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота нежелательных побочных эффектов от применяемых антимикотиков. Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины. Применяли классификацию категорий надежности доказательств, используемую Форумным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в Российской системе стандартизации в здравоохранении. В результате основные клинические исследования антимикотиков при ИК у пациентов без нейтропении в условиях ОРИТ, соответствующие шкале «А», приведены в таблице 1.

При отборе клинических исследований также учитывали, что азолы не рекомендуют для стартовой терапии ИК, если эти средства использовали ранее для первичной профилактики ИК или при высокой частоте (более 20%) резистентности к азолам *Candida spp.* по данным локальных или национальных исследований [3]. Частоту применения азольных антимикотиков для первичной профилактики в различных ОРИТ в России определить достаточно сложно в связи с отсутствием репрезентативных исследований. В то же время нам известна частота резистентности *Candida spp.* к флуконазолу *in vitro* в России в ОРИТ [12]. Так, по данным крупнейшего на сегодняшний день ис-

Таблица 1

**Основные клинические исследования применения антимикотиков при ИК у пациентов в ОРИТ, соответствующие шкале «А»**

Автор, год	Аантимикотики	Количество пациентов (n)	Частота (%)		
			«эффект»	летальность	НЯ*
Kujath P., 1993 [13]	Амфотерцин + флуцитозин	20	70	25	–
	Флуконазол	20	60	30	–
Phillips P., 1997 [14]	Флуконазол	50	50	26	0
	Амфотерицин В	53	58	21	4
Mora-Duarte J., 2002 [15]	Амфотерицин В	125	61,7	30,4	75,2
	Каспофунгин	114	73,4	34,2	42,1
Rex J., 2003 [16]	Флуконазол + амфотерицин В Флуконазол	219	69,57	–	–
Ostrosky-Zeichner L., 2003[17]	Вориконазол Амфотерицин В Флуконазол	52	58	–	20
Kullberg B., 2005 [18]	Вориконазол	283	65	–	–
	Амфотерицин В	139	71	–	–
Reboli A., 2007 [19]	Анидулафунгин	127	75,6	22,8	24,4
	Флуконазол	118	60,2	31,4	26,4
Pappas P., 2007 [20]	Микафунгин 100	191	76,4	29	22
	Микафунгин 150	199	71,4	33,2	22,8
	Каспофунгин	188	72,3	26,4	23,8

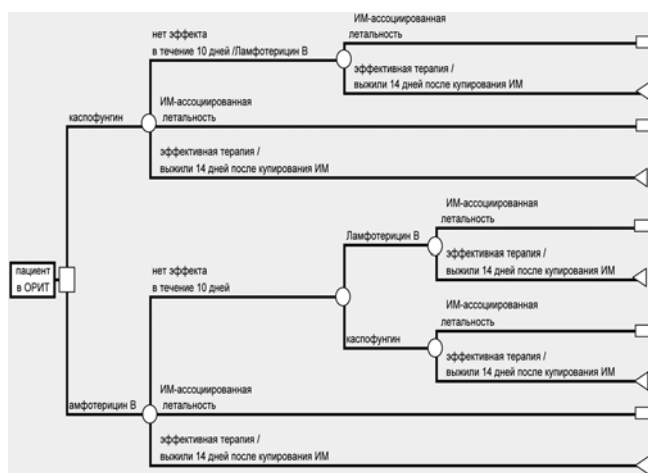
\* НЯ – нежелательные явления.

следования ARTEMIS Disc, в котором принимали участие 8 российских центров, при изучении 1003 изолятов *Candida spp.* из хирургических ОРИТ частота резистентности к флуконазолу *in vitro* составила 20,7%, а дозо-зависимой чувствительности — 3%. При изучении выделенных из крови 335 изолятов *Candida* частота резистентности к флуконазолу составила 16%, а дозо-зависимой чувствительности — 5,6% [12].

Исходя из полученных данных, которые представлены в таблице 1, и данных по частоте резистентных форм *Candida spp.*, была обобщена и предложена для включения в настоящий клинико-экономический анализ вероятная группа пациентов.

### Описание модели

Модель начиналась с выбора противогрибкового препарата для лечения ИК. Средством стартовой терапии ИК был каспофунгин (70 мг первый день, а затем 50 мг/сутки в/в) или амфотерицин В (0,7 мг/кг/сутки в/в). Длительность лечения ИК — 10 дней и далее 14 дней после получения первого отрицательного результата посева крови или материала из очага инфекции на *Candida sp.*, а также купирования клинических проявлений ИК. Если стартовое лечение было неэффективно или у пациента развивались выраженные нежелательные явления, назначали альтернативную терапию или терапию резистентных форм ИК — липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сутки в/в). При этом моделировали ситуацию, когда больной получал то или иное лекарственное средство (рис. 1). Процентное распределение между группами лечения ИК планировали из расчета 50%.



**Рис. 1.** Дерево решений для фармакоэкономической оценки целесообразности различных схем лечения ИК у пациентов в ОРИТ, получавших первичную профилактику азольными антимикотиками; и/или при высокой ( $\geq 20\%$ ) частоте резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу по данным национальных или локальных исследований

### Источники данных для математического моделирования

В оценочной модели определяли стоимость болезни (СБ), вероятность развития тех или иных событий — ЭФ лечения ИК; связанную с ИК летальность. Результаты модели включали общую стоимость лечения, стоимость ИК. В таблицах 2 и 3 суммированы все параметры модели и источники данных.

### Анализ. Основной сценарий

Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИК. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она была доминирующей альтернативой. Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год. Коэффициенты эффективности затрат (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то она являлась доминирующей и коэффициент эффективности затрат не вычисляли. Если более дорогое лечение являлось также более эффективным, то коэффициент эффективности вычисляли как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности. Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

### Альтернативный сценарий

Был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах.

### Анализ чувствительности

Многочисленные односторонние исследования чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лекарства, летальность и затраты. Это сделали, изменяя параметры по одному от 75% до 125% их ценностей от полученного результата и вычисляя рентабельность.

### Результаты. Основной сценарий

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, при лечении ИК у пациентов в ОРИТ, получавших первичную профилактику азольными антимикотиками и/или при высокой ( $\geq 20\%$ ) частоте резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу, по данным национальных или локальных исследований, изучали два варианта стартовой терапии ИК — каспофунгин и амфотерицин В. На рисунке 2 отражены предполагаемая стоимость лечения ИК. Анализировали следующие варианты терапии: лечение амфо-

терицином В, при неэффективности амфотерицина В — возможная замена на ламфотерицин В; лечение амфотерицином В, при неэффективности амфотерицина В — возможная замена

на каспофунгин; лечение каспофунгином, при неэффективности каспофунгина — возможная замена на ламфотерицин В, из расчета на одного пациента.

Таблица 2

**Показатели и источники данных для клинко-экономической оценки лечения ИК у пациентов в ОРИТ, получавших первичную профилактику азольными антимикотиками, и/или при высокой ( $\geq 20\%$ ) частоте резистентности *in vitro* *Candida spp.* к флуконазолу по данным национальных или локальных исследований**

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
<i>Вероятность эффективности лечения стартовой терапии ИК</i>		
Амфотерицин В в/в	0,58 – 0,62 – 0,71	табл.2
Каспофунгин в/в	0,73 – 0,72	табл.2
<i>Вероятность эффективности лечения терапии резистентных форм ИК</i>		
Ламфотерицин В в/в	0,61	табл.2
<i>Стоимость (руб)*</i>		
<i>Стоимость антимикотика (в день)</i>		
Амфотерицин В в/в (день)	8871	10
Каспофунгин в/в (день)	15 3302	10
Липидный комплекс амфотерицина В в/в (день)	43 0503	10
<i>Длительность лечения ИК (дни)</i>		
<i>Общая длительность (дни)</i>		
	24	
Амфотерицин В в/в (день)	24	3–6
Каспофунгин в/в (день)	24	3–6
Липидный комплекс амфотерицина В в/в (день)	24	3–6
<i>Стоимость центрального венозного катетера / длительного стояния</i>		
	6000	10
<i>Вероятность нежелательных явлений / отмена антимикотика из-за выраженности эффектов</i>		
Амфотерицин В в/в	0,75 / 0,1	3–6
Ламфотерицин В в/в	0,20 / 0	3–6
Каспофунгин в/в	0,10 / 0	3–6
<i>Диагностика и лечение нежелательных явлений (руб.)</i>		
Биохимический анализ крови — стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс		
Амфотерицин В (день)	1000 / 13	3–6
Каспофунгин (день)	1000 / 3	3–6
Липидный комплекс амфотерицина В (день)	1000 / 13	3–6
<i>Только для ламфотерицина В и амфотерицина В (руб.)</i>		
Стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс		
Анальгин 50% 2мл + димедрол 1% 1мл	15 / 24	10
До и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора.	30 / 24	10
Коррекция уровня электролитов	30 / 24	10
<i>Вероятность летальности</i>		
Летальность после стартовой терапии (на 10-й день)	0,07	3–6
Летальность (на 20-й день)	0,24	3–6
Дисконт	5%	9

\* — данные на момент проведения исследования — апрель 2009 [www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru);

<sup>1</sup> — фунгизон, фл. 50 мг = 618,00 руб.;

<sup>2</sup> — кансидас, лиоф. динф. 50 мг фл. 10 мл = 15330,00 руб.;

<sup>3</sup> — амфолип, фл. 5мг/мл 10 мл № 1 = 6150,00 руб.

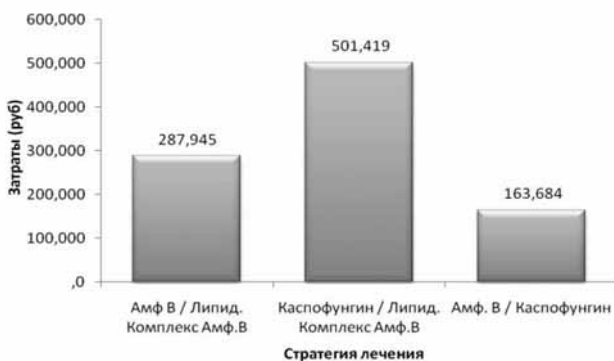
Таблица 3

**Лечебно-диагностические процедуры при ИК у больных ОРИТ**

Показатель	Значение (диапазон) 1, руб.	Средняя частота 2
Койко-день на ОРИТ	2337	3–6
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	170	3
УЗИ	300	2
Рентген легких	330	2
Забор материала на бактериологическое исследование	50	9
Посев крови	400	3
Микроскопия и посев мокроты, мочи	400	3

1 – усредненные показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе прайс-лист Городской клинической больницы ИК им. С.П. Боткина, г. Москва;

2 – частота согласно клиническим рекомендациям [3–6].

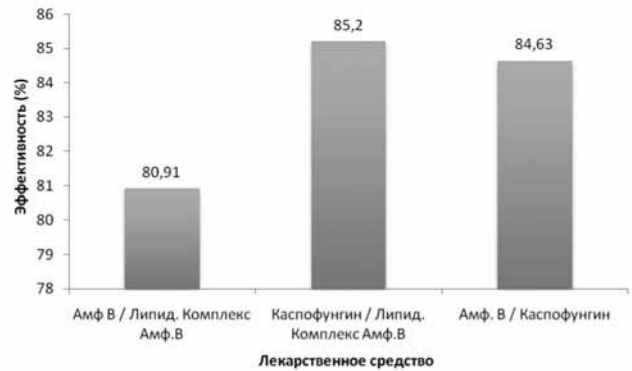


**Рис. 2.** Затраты, связанные с терапией ИК, в расчете на одного пациента

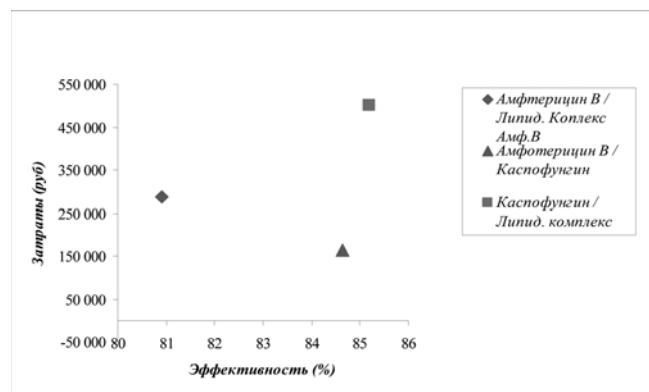
Как видно из представленных на рисунке 2 данных, наиболее затратной оказалась стратегия лечения ИК с применением каспофунгина на первом этапе лечения с последующей возможной заменой на Ламфотерицин В (501 419 руб.), а наименее – стратегия лечения ИК с применением амфотерицина В / ламфотерицина В (287 945 руб.) и амфотерицина В / каспофунгина (163 684 руб.). На рисунке 3 отражена эффективность терапии при выборе одной из стратегий лечения.

Как видно из представленных на рисунке 3 данных, более эффективной была стратегия лечения ИК с применением каспофунгина на первом этапе и возможной заменой на Ламфотерицин В (85,2%),

а наименее эффективной – лечение амфотерицином В с возможной заменой на ламфотерицин В (80,9%). Результаты анализа эффективности затрат представлены на рисунке 4.



**Рис. 3.** Эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В



**Рис. 4.** Соотношение «затраты – эффективность» при лечении ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В

Как видно из представленных на рисунке 4 данных, стратегия лечения амфотерицином В с возможной последующей заменой на каспофунгин была эффективнее и менее затратной, чем стратегия лечения амфотерицином В с возможной заменой на ламфотерицин В. Таким образом, стратегия лечения амфотерицином В с возможной последующей его заменой на каспофунгин четко доминировала. Стратегия начального лечения ИК каспофунгином с возможной заменой на ламфотерицин В была эффективнее и затратнее. Для детализации полученных результатов был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость – эффективность (ICER).

Как видно из представленных в таблице 4 данных, разница в эффективности между 1-й и 3-й стратегиями незначительна, но различия в стоимости значительны – 337 735 руб. В результате ICER оценивали как 59 251 755 руб. за одного дополни-

Таблица 4

## Показатели эффективности и инкрементальный коэффициент (ICER) при терапии ИК

Лекарство	Стоимость (руб.)	Инкрементальная стоимость (руб.)	Вероятность эффективности	Вероятность прироста эффективности	ICER1	ICER2
1. Каспофунгин / ламфотерицин	501 419	—	0,852	—	—	—
2. Амфотерицин / ламфотерицин	287 945	213 474	0,8091	0,0429	4 976 084	—
3. Амфотерицин / каспофунгин	163 684	337 735	0,8463	0,0057	—	59 251 755

тельно вылеченного пациента, что свидетельствует о клинико-экономической неэффективности выбора 1-ой стратегии при сравнении с 3-й. Показатель ICER также оказался достаточно высок по сравнению с 1-й и 2-й стратегией и составил 4 976 084 руб. за одного дополнительно вылеченного пациента. Дополнительно был проведен расчет конкретных затрат на полный курс лечения того или иного типа для одного человека (без учета вероятности события).

Как видно из представленных в таблице 5 данных, наименее затратным является полный курс лечения амфотерицином, а наиболее затратными — курс лечения каспофунгином с заменой на ламфотерицин В и курс лечения амфотерицином с заменой на ламфотерицин.

Таблица 5

## Расчет затрат на полный курс лечения ИК (без учета вероятности события)

Препарат	Количество дней	Стоимость лечения (курс 24 дня) на одного человека, руб.
Каспофунгин	24,0	436 226,3
Каспофунгин	10,0	834 077,9
Ламфотерицин В	14,0	—
Амфотерицин В	24,0	102 466,7
Амфотерицин В	10,0	690 858,1
Ламфотерицин В	14,0	—
Амфотерицин В	10,0	302 974,5
Каспофунгин	14,0	—

## Альтернативный сценарий

Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В была равноценной во всех группах — 0,64. В данном случае, когда эффективность лекарств одинакова, был проведен анализ минимизации затрат (СМА).

Как видно из представленных в таблице 6 данных, наименее затратными были стратегии, в ко-

торых стартовая терапия проводилась амфотерицином В. Самые дорогостоящие — стратегии со стартовым лечением каспофунгином. При анализе структуры затрат при лечении ИК наиболее затратным было применение противогрибковых средств. Так, при применении каспофунгина в качестве стартовой терапии ИК доля на антимикотики доходила до 86%.

Таблица 6

## Показатели стоимости терапии ИК

Стратегия лечения	Стоимость (руб.)	Доля затрат на лекарство (%)
Каспофунгин / ламфотерицин В	533 486,8	86,3
Амфотерицин В / ламфотерицина В	269 904,9	69,2
Амфотерицин В / каспофунгин	157 669,2	49,6

## Анализ чувствительности. Односторонний анализ чувствительности для первой модели

В таблицах 7 и 8 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как эффективность лечения ИК и стоимость лечения ИК. В таблице 8 учитывали изменение ICER.

Как видно из представленных в таблице 7–8 данных, показатель эффективности затрат при лечении ИК был наиболее чувствителен к изменению эффективности лекарственных средств. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства, оказывает меньшее влияние на результаты модели.

## Обсуждение полученных данных

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинико-экономическое исследование использования каспофунгина для лечения ИК у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. При помощи методов математического моделирования была рассчита-



на суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ИК, с учетом таких показателей, как эффективность лечения ИК и вероятность связанной с ИК смерти (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) в каждой группе лечения [2]. Для выявления наиболее значимых показателей был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах. Чтобы оценить степень неопределенности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности. Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате при анализе структуры затрат при лечении ИК наиболее затратным было применение противогрибковых средств. Так, при применении каспофунгина в качестве стартовой терапии ИК доля на антимикотики составила от 79% до 87%. Более низкие показатели получены при применении амфотерицина В и флуконазола 46% и 66% соответственно. Установлено, что стра-

тегия лечения ИК амфотерицином В с возможной последующей заменой на каспофунгин была эффективнее и менее затратной, чем стратегия лечения амфотерицином В с возможной заменой на ламфотерицин В. Настоящие данные согласуются с данными K. Bruynesteun et al. (2007), у которых были получены аналогичные результаты в Великобритании [21]. Анализ альтернативного сценария, при котором эффективность лечения ИК каспофунгином, амфотерицином В и ламфотерицином В была равноценной во всех группах, показал, что наименее затратными были стратегии, в которых стартовая терапия проводилась амфотерицином. Самые дорогостоящие – стратегии со стартовым лечением каспофунгином. Односторонний анализ чувствительности для второй модели показал, что показатель эффективности затрат при лечении ИК был наиболее чувствителен к изменению эффективности лекарственных средств. Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на лекарства, оказывает меньшее влияние на результаты модели.

Таблица 7

**Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения каспофунгина / ламфотерицина В в сравнении с амфотерицином В / ламфотерицином В**

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER1 для отклонения в меньшую сторону	ICER1 для отклонения в большую сторону	Величина отклонения ICER1
Вероятная эффективность амфотерицина В	0,62	0,47	0,78	1 163 665	доминируется	–
Вероятная эффективность ламфотерицина В	0,61	0,46	0,76	3 577 277	8 171 253	4 593 976
Вероятная эффективность каспофунгина	0,73	0,55	0,91	доминируется	1 230 071	–
Стоимость каспофунгина (руб.)	15 330	11 498	19 162	3 175 502	6 776 665	3 601 163
Стоимость амфотерицина В (руб.)	887	665	1109	5 072 331	4 879 836	192 495
Стоимость ламфотерицина В (руб.)	43 050	32 288	53 813	5 361 192	4 590 975	770 217

\* – значения вычисляли как отклонения +/-25% от значений модели.

Таблица 8

**Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения каспофунгина, ламфотерицина В в сравнении с амфотерицином В / каспофунгином**

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER2 для отклонения в меньшую сторону	ICER2 для отклонения в большую сторону	Величина отклонения ICER2
Вероятная эффективность амфотерицина В	0,62	0,47	0,78	6 449 134	доминируется	–
Вероятная эффективность ламфотерицина В	0,61	0,46	0,76	доминируется	9 329 696	–
Вероятная эффективность каспофунгина	0,73	0,55	0,91	доминируется	13 033 564	–
Стоимость каспофунгина (руб.)	15 330	11 498	19 162	48 608 744	69 894 767	21 286 023
Стоимость амфотерицина В (руб.)	887	665	1109	59 976 145	58 527 365	1 448 780
Стоимость ламфотерицина В (руб.)	43 050	32 288	53 813	53 981 847	64 521 664	10 539 817

\* – значения вычисляли как отклонения +/-25% от значений модели.

**Выводы**

В современных российских условиях с учетом высокого уровня резистентности *in vitro* *Candida* spp. к флуконазолу наиболее целесообразной является стратегия стартового применения амфотерицина В с последующим использованием каспифунгина в случае неэффективности стартовой терапии амфотерицином В или выраженных нежелательных явлений последнего.

**Литература**

1. Fridkin, S.K. The changing face of fungal infections in health care settings / S.K. Fridkin // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — 41. — P. 1455–1460.
2. Wisplinghoff, H. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study / H. Wisplinghoff [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — 39. P. 309–317.
3. Pappas, P. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / P. Pappas [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — 48(5). — P. 503–535.
4. Guery, B. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment / B. Guery [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2008.
5. Zaoutis, T.E. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis / T.E. Zaoutis [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — 41. — P. 1232–1239.
6. Gilbert, D.N. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-ninth edition) / D.N. Gilbert [et al.]. — USA; 2009.
7. Gold, M.R. Cost-effectiveness in Health and Medicine / M.R. Gold [et al.]. — New York: Oxford University Press, 1996.
8. Walley, T. Pharmacoeconomics / T. Walley [et al.] // Elsevier Health Sciences. — 2004.
9. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 г. № 163.
10. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» ([www.pharmindex.ru](http://www.pharmindex.ru)).
11. Weinstein, M. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies / M. Weinstein [et al.] // *Value Health.* — 2003. — 6. — P. 9–17.
12. Веселов, А.В. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disc в России / А.В. Веселов [и др.] // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* — 2008. — Т. 10, № 4. — С. 345–354.
13. Kujath, P. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B / flucytosine in surgical patients with systemic mycoses / P. Kujath [et al.] // *Infection.* — 1993. — 21(6). — 376–382.
14. Phillips, P. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group / P. Phillips [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1997. — 16. — P. 337–345.
15. Mora-Duarte, J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis / J. Mora-Duarte [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 347. — P. 2020–2029.
16. Rex, J. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects / J. Rex [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — 36. — P. 1221–1228.
17. Ostrosky-Zeichner, L. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis / L. Ostrosky-Zeichner [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2003. — 22. — P. 651–655.
18. Kullberg, B. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial / B. Kullberg [et al.] // *Lancet.* — 2005. — 366(9495). — P. 1435–1442.
19. Reboli, A. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis / A. Reboli [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 2472–2482.
20. Pappas, P. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis / P. Pappas // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — 45. — P. 883–893.
21. Bruynesteyn, K. A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK / K. Bruynesteyn [et al.] // *Eur. J. Haematol.* — 2007. — 78(6). — P. 532–539.

**Авторский коллектив:**

*Колбин Александр Сергеевич* — руководитель лаборатории клинической фармакологии Медицинского лечебно-диагностического учебно-научного центра, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, e-mail: alex.kolbin@mail.ru;

*Королева Ольга Александровна* — ассистент кафедры математического моделирования социально-экономических систем факультета прикладной математики — процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет, e-mail: alex.kolbin@mail.ru;

*Климко Николай Николаевич* — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии, профессор, доктор медицинских наук, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, e-mail: n\_klimko@mail.ru.

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ СДВИГИ И ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С НЕВРОПАТИЯМИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

Л.В. Говорова<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1</sup>, Д.А. Голяков<sup>2</sup>, Н.Ф. Пульман<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Архангельская областная клиническая больница, Архангельск

**Hormonal shifts and intensity of free radical oxidation in the blood of patients with facial nerve neuropathies**

L.V. Govorova<sup>1</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1</sup>, D.A. Golyakov<sup>2</sup>, N.F. Pulman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Children, s Infections of FMBA, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Archangelsk

**Резюме.** Уточнены патохимические особенности невропатии лицевого нерва. Показана гетерогенность патохимической картины невропатии лицевого нерва в зависимости от степени тяжести заболевания, интенсивности процессов СРО в остром периоде НЛН и от гормонального статуса ребенка. Выявлены достоверные различия динамики процессов свободно-радикального окисления и гормонального статуса в крови при средне-тяжелом и тяжелом течении НЛН. Показаны регуляторные эффекты кортизола и соматотропного гормона и отмечено выключение из регуляции метаболизма при НЛН средней тяжести гормонов тиреоидной группы, выявлено регулирующее влияние ФСГ и ЛГ. Выявлена достоверная корреляция характеристик СРО и уровней кортизола, СТГ, концентраций ФСГ и ЛГ.

**Ключевые слова:** невропатия лицевого нерва, дети, свободно-радикальное окисление, гормоны: соматотропный гормон, кортизол, фолликулостимулирующий и лутеинизирующий гормоны.

### Введение

Невропатии лицевого нерва (НЛН) — заболевания, относящиеся к числу самых распространенных краниальных невропатий, частота которых у взрослых составляет 13 — 25 на 100 тыс. населения, или 2 — 5%. У детей невропатии лицевого нерва составляют 21 — 30% от всех заболеваний периферической нервной системы воспалительного генеза [1]. Причинами заболевания могут быть инфекции среднего уха, синуситы, ОРВИ, паротит, травмы, новообразования, ангиопатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете, демиелинизиру-

**Abstract.** Pathochemical characteristic features of facial nerve neuropathy (FNN) have been more accurately defined. Heterogeneous pathochemical pattern of facial nerve neuropathy has been shown to be dependent on the severity of the disease, intensity of free radical oxidation processes, and hormonal status of the patient. We have found reliable distinctions in dynamics of free radical oxidation processes, and hormonal status in the blood of the patients with moderately severe and severe forms of facial nerve neuropathies. In facial nerve neuropathies we observed regulatory effects of cortisol and somatotrophic hormone; in facial nerve neuropathy with moderate severity the hormones of thyroid group were seen to be switching off, falling out the processes regulating metabolism. Follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were found to have regulating effects, especially in the acute phase of the disease. Different dynamics of the hormones in patients with high and low free radical oxidation levels suggests that the oxidative stress intensity could be associated with regulatory effects of the hormones. The results of correlation analysis confirm the reliable distinctions in free radical oxidation characteristics and and cortisol levels, STH, FSH and LH levels.

**Key words:** facial nerve neuropathy, children, free radical oxidation, hormones: somatotrophic hormone, cortisol, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone.

ющие заболевания центральной нервной системы, последствия хирургических вмешательств, однако в 75% случаев инфекционные факторы (ОРВИ, герпес, энтеровирусные инфекции).

Частота поражения лицевого нерва при инфекционных заболеваниях в значительной степени связана с его возрастными анатомо-физиологическими особенностями и повышенной ранимостью нерва в узком (средний диаметр у детей 1,2 мм) извитом костном канале пирамидки височной кости [3, 4, 5]. В настоящее время развитие многих патологических состояний — асептические менинги-

ты, энцефалиты и полиневриты связывают с усилением свободно-радикальных реакций и развитием состояния окислительного стресса (ОС), приводящих к дестабилизации клеточных мембран и являющихся одним из патогенетических звеньев воспалительных процессов [6, 7]. Торможение процессов СРО в тканях ниже нормальных величин также является неблагоприятным фактором, так как приводит к изменению проницаемости мембран, нарушению рецепции.

В течение ряда лет в НИИДИ исследовали метаболический ответ лимфоцитов и плазмы крови детей на острый инфекционный стресс. Проведенные нами ранее исследования [8 – 13] выявили диссоциацию показателей ПОЛ (уровня диеновых конъюгатов лимфоцитов) и СРО при нейроинфекциях, ОРВИ с бактериальными осложнениями относительно показателей здоровых детей. Было показано, что у 86% здоровых детей уровень хемилюминесценции (ХЛ) в плазме составлял  $0,60 \pm 0,05$  имп  $\times 10^{-3}$ /мин. Лишь в отдельных случаях у 7% детей встречались уровни ХЛ плазмы ниже либо выше средних величин [9, 10]. В то же время при инфекционном стрессе уровень ХЛ плазмы значительно варьировал (табл. 1), причем интенсивность и направленность метаболических изменений при инфекционном процессе зависела как от индивидуальных свойств инфекционных агентов, так и от состояния иммунной системы больного на момент заболевания.

Таблица 1

**Варианты изменений интенсивности процессов ПОЛ при различных видах инфекционных заболеваний у детей**

Группы (n)	ХЛ пла < N-2 $\delta$	ХЛ пла = N 0,60 $\pm$ 0,05	ХЛ пла > N + 2 $\delta$	ХЛ пла >> 3N
Здоровые (30)	7%	86%	7%	0
ОРВИ (180)	30%	3%	62%	5%
Грипп А (25)	38%	10%	38%	14%
Грипп В (23)	50%	10%	40%	0
ЦМВ (28)	10%	15%	75%	0
Герпес (36)	75%	0	25%	0
Менингококковые менингиты (48)	40%	0	47%	13%
Герпетические энцефалиты (35)	29%	0	50%	21%
Энтеровирусные нейроинфекции (27)	44%	0	47%	9%

Была доказана информативность и прогностическое значение показателей ПОЛ лимфоцитов и процессов СРО в крови для характеристики особенностей метаболической адаптации и для последующего прогнозирования тяжести течения ин-

фекционного процесса [10, 11]. Выявлено 3 варианта метаболического ответа при инфекционном стрессе, зависящих как от индивидуальных свойств инфекционных агентов, так и от состояния иммунной системы больного на момент заболевания: 1 – концентрация ХЛпла могла быть: ниже N-2 $\delta$  – то есть имела место гипореакция, 2 – концентрация ХЛпла могла быть выше N + 2 $\delta$  – наблюдали активацию в физиологических пределах и 3 – концентрация ХЛпла могла быть значительно выше нормы (>>3N) – то есть гиперактивация СРО в патологическом диапазоне. Отмечено различное течение и исход ОРВИ у детей с различным уровнем СРО в остром периоде заболевания [10, 11], разработан мониторинг диагностики степени окислительного стресса у детей для обоснования дифференцированного применения АО корригирующей терапии [12, 14].

У детей с низким уровнем СРО часто наблюдали развитие осложнений, наслоение вторичных бактериальных инфекций, хронизацию процесса. У детей с активацией СРО наблюдали достаточно быстрый выход из болезни, без хронизации и развития осложнений. При гиперактивации СРО наблюдали развитие патологических эффектов ПОЛ: значительные изменения биохимических характеристик, повреждение мембранных структур иммунокомпетентных клеток, угнетение интерфероногенеза, развитие суперинфекции, что часто сопровождалось тяжелыми воспалительными осложнениями, интоксикациями, неблагоприятным прогнозом течения инфекционного процесса [10, 11]. Было показано, что пути защиты от инфекции и особенности выхода из болезни во многом определяются соотношениями кортизола и СТГ, контролирующих процессы адаптации. При высоком и гипервысоком уровне СРО имело место преобладающее влияние кортизола на метаболизм лимфоцитов и процессы адаптации; при низком уровне СРО преобладала регуляция метаболизма лимфоцитов за счет соматотропного гормона и его эффектов на процессы адаптации; значительную роль в процессах адаптации играли тиреоидные гормоны (ТТГ, Т3 и Т4), регулирующие энергетический обмен.

Все вышесказанное подтверждает важность исследования СРО и других мембранно-связанных процессов (в том числе при острых нейроинфекционных заболеваниях у детей).

**Цель исследования**

Уточнение биохимических изменений гормонального статуса и интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) при НЛН у детей и пациентов молодого возраста. Представлялось актуальным выявить особенности развития окислительного стресса в плазме крови у детей при невро-

патиях лицевого нерва, исследовать взаимосвязь процессов СРО с уровнем гормонов адаптации и регуляции энергетического обмена, охарактеризовать влияние гормонального статуса ребенка на тяжесть течения заболевания.

### Материалы и методы

Обследовано 158 детей с невропатиями лицевого нерва (НЛН) в возрасте от 1 года до 18 лет. Выделены группы детей с НЛН по тяжести течения заболевания (средняя тяжесть течения НЛН – 24 чел., тяжелое течение НЛН – 35 чел.). Контрольную группу составили 20 чел. в возрасте 4–6 лет.

Исследование концентрации гормонов: СТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, кортизола, тироксина и трийодтиронина в крови проводили иммуноферментным методом с использованием наборов Хема-Медика и фотокориметра ИФА «STAT FAX 2000». Интенсивность процессов свободно-радикального

окисления в плазме крови характеризовали методом хемилюминесценции (ХЛ) при индукции гидроперекисью [15]. Состояние систем антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по соотношению ХЛ макс /ХЛ мин. Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами вариационной статистики (расчет средней арифметической по группе и ошибки средней арифметической и средней квадратичной), достоверным считали 95% уровень. Для оценки корреляционных связей в группах рассчитывали коэффициенты: корреляции по Стьюденту и корреляции рангов по методу Спирмена [16].

### Результаты и обсуждение

Была проведена оценка биохимических характеристик детей больных НЛН в группах с низкими и высокими уровнями ХЛ в плазме крови в остром периоде заболевания (табл. 2, 3). Частота

Таблица 2

**Интенсивность процессов СРО при НЛН различной степени тяжести в группах с различным уровнем ХЛ**

Показатели, единицы	Практически здоровые	Больные с НЛН	
		1 исследование	2 исследование
Средняя тяжесть течения НЛН			
Низкий уровень ХЛ			
ХЛ макс, имп $\times 10^{-3}$ /мин	0,60 $\pm$ 0,05	0,66 $\pm$ 0,10	1,42 $\pm$ 0,69 <sup>*,2</sup>
ХЛ мин, имп $\times 10^{-3}$ /мин	0,20 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,04	0,25 $\pm$ 0,1
Светосумма ХЛ, имп $\times 10^{-3}$ /мин	65,9 $\pm$ 13,5	57,6 $\pm$ 11,0	177,5 $\pm$ 71,5 <sup>*,2</sup>
n	20	12	6
Высокий уровень ХЛ			
ХЛ макс, имп $\times 10^{-3}$ /мин		1,95 $\pm$ 0,43 <sup>*,1</sup>	0,57 $\pm$ 0,02 <sup>1,2</sup>
ХЛ мин, имп $\times 10^{-3}$ /мин		0,93 $\pm$ 0,23 <sup>*,1</sup>	0,10 $\pm$ 0,07 <sup>2</sup>
Светосумма ХЛ, имп $\times 10^{-3}$ /мин		330,6 $\pm$ 77,5 <sup>*,1</sup>	40,7 $\pm$ 9,05 <sup>2</sup>
n		12	4
Тяжелое течение НЛН			
Низкий уровень ХЛ			
ХЛ макс, имп $\times 10^{-3}$ /мин	0,60 $\pm$ 0,05	0,63 $\pm$ 0,11	1,23 $\pm$ 0,28 <sup>*,2</sup>
ХЛ мин, имп $\times 10^{-3}$ /мин	0,20 $\pm$ 0,04	0,09 $\pm$ 0,03	0,34 $\pm$ 0,17
Светосумма ХЛ, имп $\times 10^{-3}$ /мин	65,9 $\pm$ 13,5	55,4 $\pm$ 7,8	202,4 $\pm$ 42,5 <sup>*,2</sup>
n	20	14	5
Высокий уровень ХЛ			
ХЛ макс, имп $\times 10^{-3}$ /мин		2,13 $\pm$ 0,37 <sup>*,1</sup>	1,37 $\pm$ 0,25 <sup>*,3</sup>
ХЛ мин, имп $\times 10^{-3}$ /мин		0,88 $\pm$ 0,18 <sup>*,1</sup>	0,52 $\pm$ 0,15 <sup>2,3</sup>
Светосумма ХЛ, имп $\times 10^{-3}$ /мин		335,9 $\pm$ 68,0 <sup>*,1</sup>	183,7 $\pm$ 51,1 <sup>*,2,3</sup>
n		21	9

\* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с нормальными показателями, <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с низким уровнем ХЛ, <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с 1 исследованием, <sup>3</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с НЛН средней тяжести.

Таблица 3

**Динамика кортизола и СТГ при невралгиях лицевого нерва в группах с различным уровнем СРО и различной степени тяжести**

Показатели, единицы	Практически здоровые	Больные с НЛН			
		Низкий уровень ХЛ		Высокий уровень ХЛ	
		1 исследование	2 исследование	1 исследование	2 исследование
Средняя тяжесть течения НЛН					
Кортизол, нмоль/л	490±23	826,1±90,9*	597,7±56,6	635,6±53,8* <sup>1</sup>	510±40,7
СТГ, мМЕ/л	3±0,03	1,43±0,17*	0,90±0,19*	6,05±1,32* <sup>1,2</sup>	1,36±0,28* <sup>2</sup>
n	20	16	10	18	10
Тяжелое течение НЛН					
Кортизол, нмоль/л	490±23	660±48* <sup>3</sup>	700±58* <sup>3</sup>	595,7±72,9	558,5±65,6
СТГ, мМЕ/л	3±0,03	1,62±0,4	3,57±0,46 <sup>2,3</sup>	2,19±0,45 <sup>3</sup>	0,43±0,18* <sup>1,2,3</sup>
n	20	14	6	32	16

\* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с нормальными показателями, <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с низким уровнем ХЛ, <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с 1 исследованием, <sup>3</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с НЛН средней тяжести.

встречаемости низкого и высокого уровня СРО в плазме крови в остром периоде среди больных со средней тяжестью течения НЛН 50% на 50%. Среди больных с тяжелым течением НЛН у 40% низкий уровень СРО и у 60% – высокий уровень СРО. У больных с НЛН в группах с пониженным уровнем ХЛ отмечен достоверный рост интенсивности СРО в плазме крови в периоде реконвалесценции, что, вероятно, было обусловлено недостаточной активностью антиоксидантных систем. У больных в группах с высоким уровнем ХЛ выявлены достоверные различия динамики процессов свободно-радикального окисления в крови при средне-тяжелом и тяжелом течении НЛН (см. табл. 2).

При средне-тяжелом течении интенсивность СРО в группе с повышенным уровнем ХЛ (в 3,2 раза) в остром периоде нормализовалась в периоде реконвалесценции, тогда как у больных с тяжелым течением НЛН уровень СРО (возросший в остром периоде в 3,5 раза) – в периоде реконвалесценции оставался достоверно повышенным (в 2,2 раза), что свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе.

У тех же больных со средней тяжестью течения НЛН, особенно при низком уровне СРО (см. табл. 3) отмечен достоверный подъем уровня кортизола (в 1,6 раза) в остром периоде. При сравнении больных со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания отмечается тенденция нормализации уровня кортизола в периоде реконвалесценции при средне-тяжелом течении, при отсутствии изменений концентрации кортизола по сравнению с острым периодом при тяжелом течении. Динамика уровня кортизола у больных с высоким и низким уровнем СРО была практически одинаковой.

Динамика СТГ у больных с низким уровнем СРО при средне-тяжелом и тяжелом течении НЛН была различной. У больных с тяжелым течением НЛН (с низким уровнем ХЛ) пониженная в 2 раза концентрация СТГ в остром периоде к периоду реконвалесценции возвращалась к уровню здоровых; тогда как при средне-тяжелом течении НЛН уровень СТГ оставался сниженным в 3 раза. Концентрация СТГ при средне-тяжелом течении НЛН различалась в остром периоде у больных с высоким и низким уровнем СРО: была снижена у больных с низким уровнем СРО в 2 раза, но повышена в 2 раза у больных с высоким уровнем СРО. В периоде реконвалесценции прослеживалась достоверная тенденция к снижению уровня СТГ в крови ниже показателей здоровых детей. При тяжелом течении НЛН у больных с высоким уровнем ХЛ концентрация СТГ была ниже нормального уровня (на 30%) и продолжала снижаться (до 15%).

Исследования гормонов ТТГ и ТЗ показали достоверное снижение их концентраций, независимо от степени тяжести НЛН и уровня СРО (табл. 4). Напротив, концентрация ФСГ и ЛГ достоверно возрастала при НЛН, особенно у больных со средне-тяжелым течением и высоким уровнем СРО. Можно предполагать регулирующий эффект ФСГ и ЛГ на метаболические процессы при НЛН. Причем при низком уровне СРО преобладало влияние ФСГ, а при высоком уровне СРО активно работали оба гормона ФСГ и ЛГ.

Среди обследованных больных были выделены группы с высоким уровнем кортизола в крови (1046,7±133,2 нмоль/л) – 28 чел. и низким уровнем СТГ (0,09±0,01 мМЕ/л) – 14 чел. (табл. 5).

Таблица 4

**Гормональный статус при невропатиях лицевого нерва в остром периоде в группах с различным уровнем СРО и различной степени тяжести**

Показатели, единицы	Практически здоровые	Больные с НЛН	
		Низкий уровень ХЛ	Высокий уровень ХЛ
Средняя тяжесть течения НЛН			
ТТГ, мМЕ/л	4±0,05	0,80±0,24*	1,17±0,20*
Т3, нмоль/л	1,66±0,05	0,53±0,33*	0,47±0,18*
Т4, нмоль/л	101,5±3,6	95,7±17,0	97,7±16,1
ФСГ, МЕд/л	2,0±1,0	12,1±3,5*	9,2±3,1*
ЛГ, МЕд/л	3,0±1,5	5,5±0,8*	9,25±1,45* <sup>1</sup>
n	20	16	12
Тяжелое течение НЛН			
ТТГ, мМЕ/л	4±0,05	—	1,18±0,29*
Т3, нмоль/л	1,66±0,05	—	0,38±0,08*
Т4, нмоль/л	101,5±3,6	—	106±15,5
ФСГ, МЕд/л	2,0±1,0	—	10,9±1,7*
ЛГ, МЕд/л	3,0±1,5	—	7,6±0,7*
n	20	—	24

\* —  $p \leq 0,05$  по сравнению с нормальными показателями,  
<sup>1</sup> —  $p \leq 0,05$  по сравнению с низким уровнем ХЛ.

Таблица 5

**Гормональный статус при невритах лицевого нерва в группах с различным уровнем кортизола и СТГ**

Показатели	Единицы	Больные с невропатиями лицевого нерва		
		1 исследование	2 исследование	Практ. здоровые (20)
Нормальный уровень кортизола (48)				
Кортизол	нмоль/л	464,4±29,1 <sup>3</sup>	496,1±34,13	490±23
СТГ	мМЕ/л	1,2±0,4* <sup>3</sup>	1,2±0,4* <sup>3</sup>	3±0,03
Высокий уровень кортизола (28)				
Кортизол	нмоль/л	1046,7±133,2* <sup>1</sup>	835,1±66,8* <sup>1</sup>	—
СТГ	мМЕ/л	2,52±0,59 <sup>1</sup>	2,85±0,56 <sup>1</sup>	—
Низкий уровень СТГ (14)				
Кортизол	нмоль/л	465±41	499,6±43,9	—
СТГ	мМЕ/л	0,09±0,01*	0,17±0,04* <sup>2</sup>	—

\* —  $p \leq 0,05$  по сравнению с нормальными показателями,  
<sup>1</sup> —  $p \leq 0,05$  по сравнению с низким уровнем СТГ, <sup>2</sup> —  $p \leq 0,05$  по сравнению с 1 исследованием, <sup>3</sup> —  $p \leq 0,05$  по сравнению с высоким уровнем кортизола.

В группе больных НЛН с повышенной в 2 раза концентрацией кортизола сохранялся нормальный уровень СТГ, тогда как в группе с нормальным содержанием кортизола уровень СТГ был в 2 раза снижен. У больных НЛН с резко пониженным уровнем СТГ (в 30 раз) заболевание протека-

ло на фоне нормальной концентрации кортизола. По-видимому, эффекты этих гормонов адаптации взаимно дополняют друг друга.

Сравнительный анализ характеристик СРО в этих группах выявил достоверные различия интенсивности процессов СРО в остром периоде заболевания НЛН и динамики этих характеристик в течении болезни (табл. 6).

Был проведен корреляционный анализ между интенсивностью СРО и уровнем гормонов у больных со средне-тяжелым и с тяжелым течением НЛН (табл. 7). У больных с тяжелым течением НЛН выявлено большее количество достоверных корреляционных связей между исследованными характеристиками. По-видимому, выход из болезни при тяжелом течении НЛН требовал большей координации всех систем защиты.

Исследование клинических показателей, характеризующих тяжесть течения НЛН, выявило зависимость тяжести течения заболевания от уровня СРО (табл. 8). Так, длительность моторного дефицита, оцениваемого по продолжительности снижения супраорбитального рефлекса, в группе больных с низким уровнем ХЛ была больше, чем в группе с высоким уровнем ХЛ, в том числе у пациентов с НЛН средней степени тяжести, что свидетельствует о значимости интенсивности СРО в патогенезе невропатии лицевого нерва. Большая выраженность воспалительного процесса у больных со средне-тяжелым течением заболевания сопровождалась большей активацией СРО. При тяжелой форме НЛН различия между больными с низким и высоким уровнем СРО по клиническим характеристикам нивелировались.

Сравнение тех же клинических показателей в группах с высоким и нормальным уровнем кортизола в плазме крови в остром периоде не выявило достоверных различий (табл. 9). В то же время у больных с высоким уровнем кортизола и с высоким уровнем ХЛ в остром периоде отмечена более низкая степень пареза. Сравнение клинических характеристик в группах с высоким и низким уровнем СТГ и низким уровнем ХЛ в остром периоде выявило достоверно меньшую длительность болевого синдрома и вегетативных симптомов у больных с высоким уровнем СТГ в крови в острый период заболевания (см. табл. 9). У этих же больных показана большая длительность гипостезии и болевого синдрома, но меньшая степень пареза — в группе с высоким уровнем ХЛ крови.

Таким образом, установлена и определена взаимосвязь между свободно-радикальными, эндокринными расстройствами, тяжестью течения и характером повреждения нерва при НЛН.

Таблица 6

## Интенсивность процессов СРО при НЛН в группах с различным уровнем кортизола и СТГ

ПОКАЗАТЕЛИ	Единицы	Больные с невралгиями лицевого нерва		Практич. здоровые 20 чел
		1 исследование	2 исследование	
Нормальный уровень кортизола (464,4±29,1 нмоль/л), 48 чел				
ХЛ макс	Имп ×10 <sup>-3</sup>	1,50±0,29 <sup>*3</sup>	1,41±0,25 <sup>*</sup>	0,60± 0,05
ХЛ мин		0,55±0,13	0,42±0,09	0,20± 0,04
Светосумма ХЛ		224,5±52,7 <sup>*3</sup>	196,7±36,3 <sup>*</sup>	65,9± 13,5
Высокий уровень кортизола (1046,7±133,2 нмоль/л) 28 чел				
ХЛ макс	Имп ×10 <sup>-3</sup>	0,94±0,17	1,21±0,26 <sup>*</sup>	—
ХЛ мин		0,29±0,13	0,56±0,17 <sup>*2</sup>	—
Светосумма ХЛ		119,7±24,6 <sup>*</sup>	193,7±57 <sup>*</sup>	—
Низкий уровень СТГ (0,09±0,01 мМЕ/л) 14 чел				
ХЛ макс	Имп ×10 <sup>-3</sup>	0,70±0,20	1,1±0,1 <sup>*</sup>	—
ХЛ мин		0,27±0,12	0,25±0,09	—
Светосумма ХЛ		106,4±37,0	110,0±14,5 <sup>*3</sup>	—
Нормальный уровень кортизола 490±23 нмоль/л, СТГ 3±0,03 мМЕ/л				

\* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с нормальными показателями, <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с низким уровнем СТГ, <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с 1 исследованием, <sup>3</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с высоким уровнем кортизола.

Таблица 7

## Корреляционные зависимости в крови больных со средне-тяжелым и тяжелым течением НЛН

Характеристики	Коэффициент корреляции	Характеристики	Коэффициент корреляции
Средне-тяжелое течение НЛН			
[кортизол <sub>1</sub> ] – ΣХЛ <sub>2</sub>	0,98	[СТГ <sub>2</sub> ] – [кортизол <sub>1</sub> ]	0,5
[СТГ <sub>2</sub> ] – все показатели ХЛ <sub>2</sub>	0,66-0,7	[СТГ <sub>2</sub> ] – [кортизол <sub>2</sub> ]	-0,5
[СТГ <sub>1</sub> ] и [кортизол <sub>1</sub> ]	-0,42	[СТГ <sub>1</sub> ] и ТТГ <sub>1</sub>	0,98
[СТГ <sub>1</sub> ] – [кортизол <sub>2</sub> ]	-0,47	[ТТГ <sub>1</sub> ] – [Т <sub>3</sub> ] <sub>1</sub>	0,52
[кортизол <sub>1</sub> ] – [кортизол <sub>2</sub> ]	0,6	[ТТГ <sub>1</sub> ] – [Т <sub>4</sub> ] <sub>1</sub>	0,6
Тяжелое течение НЛН			
ХЛмакс <sub>1</sub> – [ТТГ <sub>1</sub> ]	0,62	[Т <sub>4</sub> ] – [кортизол <sub>1</sub> ]	0,85
ХЛмакс <sub>1</sub> – [ФСГ <sub>1</sub> ]	0,45	ΣХЛ <sub>2</sub> – [ТТГ <sub>1</sub> ]	0,71
ХЛмакс <sub>1</sub> – [ΛГ <sub>2</sub> ]	0,97	ΣХЛ <sub>2</sub> – [ΛГ <sub>2</sub> ]	-0,97
ХЛмакс <sub>1</sub> – [кортизол <sub>2</sub> ]	0,78	ΣХЛ <sub>2</sub> – [СТГ <sub>1</sub> ]	0,72
ХЛмакс <sub>1</sub> – [СТГ <sub>2</sub> ]	0,9	ΣХЛ <sub>2</sub> – [СТГ <sub>2</sub> ]	0,55
[ΛГ <sub>2</sub> ] – [ФСГ <sub>2</sub> ]	-0,53	ΣХЛ <sub>2</sub> – [кортизол <sub>2</sub> ]	0,72
[ΛГ <sub>2</sub> ] – [кортизол <sub>2</sub> ]	-0,97	[Т <sub>3</sub> ] и [Т <sub>4</sub> ] с [СТГ <sub>1</sub> ]	0,98
[ΛГ <sub>2</sub> ] – СТГ <sub>2</sub>	-0,42	[Т <sub>3</sub> ] и [Т <sub>4</sub> ] с [ΛГ <sub>1</sub> ]	0,52
[Т <sub>3</sub> ] <sub>1</sub> – [Т <sub>4</sub> ] <sub>1</sub>	0,89	[Т <sub>3</sub> ] – [ФСГ <sub>1</sub> ]	-0,55
[Т <sub>3</sub> ] <sub>1</sub> или [Т <sub>4</sub> ] <sub>1</sub> – [кортизол <sub>1</sub> ]	0,89 или 0,85	[Т <sub>4</sub> ] – [ФСГ <sub>1</sub> ]	-0,6

<sub>1</sub> – острый период; <sub>2</sub> – период реконвалесценции.



Таблица 8

**Характеристика клинической картины при невралгии лицевого нерва у больных с разной степенью тяжести и уровнем СРО в плазме крови**

Показатели	Единицы	Больные с невралгией лицевого нерва	
		средней степени тяжести	тяжелой степени тяжести
<b>Низкий уровень ХЛ</b>			
Длительность болевого синдрома	дни	5,7±0,5 (11)	14,1±0,2* (12)
Степень пареза	баллы	2,2±0,5 (25)	1,1±0,1 (13)
Длительность вегетативных симптомов	дни	16,6±0,6 (25)	25,1±0,3* (13)
Длительность гипестезии	дни	6,3±0,4 (2)	8,4±0,2 (9)
Длительность снижения супраорбитального рефлекса	дни	21,7±1,3	26,4±1,6*
<b>Высокий уровень ХЛ</b>			
Длительность болевого синдрома	дни	10,3±0,5** (7)	13,4±0,6* (11)
Степень пареза	баллы	1,7±0,2 (12)	1,1±0,1* (13)
Длительность вегетативных симптомов	дни	18,7±0,6 (12)	22,6±0,5* (13)
Длительность гипестезии	дни	6,4±0,4 (5)	9,4±0,5* (5)
Длительность снижения супраорбитального рефлекса	дни	19,1±1,4	23,9±0,6

\* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с характеристиками больных со средней степенью тяжести, \*\* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с больными с низким уровнем ХЛ.

Таблица 9

**Клинические характеристики течения невралгии лицевого нерва у больных с разным уровнем в плазме крови кортизола, СТГ и интенсивности СРО**

Показатели, единицы	Больные с НЛН			
	Уровень кортизола (нмоль/л)		Уровень СТГ (мМЕ/л)	
	высокий	нормальный	высокий	низкий
	1046,7±133,2	464,4±29,1	6,70±0,73	0,09±0,01
<b>Низкий уровень ХЛ</b>	(n = 7)	(n = 12)	(n = 6)	(n = 12)
Длительность болевого синдрома (дни)	11,8±1,3	10,7±1,2	4 ± 0,81	9,8±2,5
Степень пареза (баллы)	1,86±0,3	1,4±0,2	3± 0,5	1,6±0,4
Длительность вегетативных симптомов (дни)	20,4±2,1	21,3±1,3	14± 1,1 <sup>1</sup>	21,6±2,1
Длительность гипестезии (дни)	8,5±0,5	7,9±0,4	8±0,2	8 ±0,2
<b>Высокий уровень ХЛ</b>	(n = 6)	(n = 12)	(n = 14)	(n = 16)
Длительность болевого синдрома (дни)	14±0,5	12,9±0,4	12,0±1,5 <sup>2</sup>	13,7±0,6 <sup>2</sup>
Степень пареза (баллы)	1±0**	1±0	1,3±0,2 <sup>2</sup>	1,0±0,1
Длительность вегетативных симптомов (дни)	22±1	21,8±0,5	21,8±1,3 <sup>2</sup>	21,8±0,8
Длительность гипестезии (дни)	7,5±1,5	8,5±1,0	8±11	10,7±0,3 <sup>2,1</sup>

\* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с характеристиками больных с высоким уровнем кортизола, \*\* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с больными с низким уровнем ХЛ, <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с характеристиками больных с низким уровнем СТГ, <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  по сравнению с больными с низким уровнем ХЛ.

## Заключение

При НЛН выявлены достоверные различия динамики процессов свободно-радикального окисления и гормонального статуса в крови при средне-тяжелом и тяжелом течении НЛН. Отмечено преобладание регуляторного действия либо кортизола, либо соматотропного гормона. Показано выключение из регуляции метаболизма при НЛН средней степени тяжести гормонов тиреоидной группы. Выявлено регулирующее влияние ФСГ и ЛГ, особенно в остром периоде болезни. Различная динамика изучавшихся гормонов у больных с высоким и низким уровнем СРО в плазме крови позволяет предполагать связь интенсивности оксидативного стресса с регуляторными эффектами этих гормонов, тем более что проведенный корреляционный анализ показал достоверную взаимосвязь уровня СРО и уровней кортизола и СТГ. Выявлена обратная корреляция концентраций ФСГ и ЛГ с уровнем кортизола и СТГ. Характеристика СРО в плазме крови для диагностики степени окислительного стресса у детей и лиц молодого возраста служит обоснованием дифференцированного применения антиоксидантной корригирующей терапии в остром периоде НЛН: больным с патологической гиперактивацией СРО в 2 раза выше нормального уровня ХЛ плазмы крови (светосумма ХЛ более  $130 \pm 6,7$  имп. $\times 10^{-3}$  мин и ХЛ макс. более  $1,3 \pm 0,04$  имп. $\times 10^{-3}$  мин) показано дополнительно применение антиоксидантной терапии.

## Литература

1. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей / под ред. В.П. Зыкова. — М., 2006. — 255 с.
2. Скрипченко, Н.В. Инфекционные заболевания ПНС у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев. — М.: Медицина, 2006. — 560 с.
3. Карлов, В.А. Неврология лица / В.А. Карлов. — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
4. Ващенко, М.А. Инфекционные невриты лицевого нерва у детей / М.А. Ващенко. — Киев: Здоровье, 1974. — 120 с.
5. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // *Вопр. мед. химии.* — 2001. — Т.47, № 6. — С. 561–581.
6. Дубинина, Е.Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса / Е.Е. Дубинина // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии* / под ред. И.Г. Щербака. — СПб.: Изд. СПбГМУ, 1998. — С. 386–398.
7. Жулев, Н.М. Невропатии: руководство для врачей — Н.М. Жулев. — СПб: МАПО, 2005. — 416 с.
8. Иванова, В.В. Характеристика липидного состава, интенсивности перекисного окисления липидов и АТФ-азной активности лимфоцитов. / В.В. Иванова [и др.] // *Вопр. мед. хим.* — 1987. — № 2. — С.132–136.
9. Говорова, Л.В. Механизмы метаболической адаптации и окислительный стресс при вирусных и бактериальных инфекциях у детей: автореф. докт. дисс. / Л.В. Говорова. — СПб, 2002. — 48 с.
10. Иванова, В.В. Варианты биохимического ответа лимфоцитов на инфекционный процесс / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, О.В. Тихомирова // *Мед. акад. журн.* — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 47–58.
11. Иванова, В.В. Особенности биохимических изменений в клетках и плазме крови у детей с ОРВИ и бактериальными пневмониями / В.В. Иванова [и др.] // *Педиатрия.* — 2004. — № 5. — С. 38–43.
12. Иванова, В.В. Изобретение. Способ определения показаний для антиоксидантной терапии у детей при инфекционной патологии / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, Е.Н. Вершинина // *Приоритетн. справка 2004122722/15(024445)* от 23.07.2004, решение о выдаче патента от 28.12.05.
13. Говорова, Л.В. Оценка интенсивности свободно-радикального окисления в клетках и плазме крови, для дифференцированного подхода к назначению антиоксидантной терапии: пособие для врачей / Л.В. Говорова [и др.]. — СПб, 2002. — С. 1–31.
14. Иванова, В.В. Применение витаминов антиоксидантного действия, коррекция процессов перекисного окисления липидов у детей при ОРВИ / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, О.В. Тихомирова // *Детские инфекции.* — СПб. — 1991. — Вып.3. — С. 45–54.
15. Корниенко, И.В. Микрометод измерения перекисной хемилюминесценции плазмы крови / И.В. Корниенко [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* — 1997. — № 4. — С. 41–45.
16. Урбах, В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков / В.Ю. Урбах. — М., 1963. — С. 132.

## Авторский коллектив:

*Говорова Людмила Владимировна* — старший научный сотрудник отдела клинической и лабораторной диагностики ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, тел. +7-911-178-79-48, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Скрипченко Наталья Викторовна* — заместитель директора по научной работе ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, тел. 8(812)234-10-38, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Пульман Надежда Федоровна* — младший научный сотрудник отдела капельных инфекций ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, тел. 8(812)234-19-01, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Голяков Дмитрий Александрович* — аспирант ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, врач Архангельской областной больницы, тел. 8(812)234-19-01, e-mail: nauka@niidi.ru

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МОЧЕПОЛОВОМ ТРИХОМОНИАЗОМ

А.А. Позняк<sup>1</sup>, С.Н. Сидорчук<sup>2</sup>, Ю.Ф. Захаркив<sup>2</sup>, Р.В. Гудков<sup>2</sup>, О.В. Хлопунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

### The use of extracorporeal etiotropic therapy in complex treatment of patients with chronic urogenital trichomoniasis

A.L. Poznyak<sup>1</sup>, S.N. Sidorchuk<sup>2</sup>, Yu.F. Zaharkiv<sup>2</sup>, R.V. Gudkov<sup>2</sup>, O.V. Hlopunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The federal government agency Research Institute childhood infections

FMBA of Russia, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

**Резюме.** Проанализированы недостатки существующей терапии больных с хроническим мочеполовым трихомониазом. Причиной неэффективности лечения может быть низкая концентрация антитрихомонадных средств в очагах хронического воспаления из-за нарушений микроциркуляции и развития рубцовых изменений в мочеполовых органах. Трудности достижения подавляющей концентрации химиопрепаратов в пораженных тканях объясняются закономерностями их фармакокинетики и отсутствием эффективных способов их направленного транспорта. С целью санации трихомонадной инвазии путем создания в воспалительных очагах мочеполового тракта максимально эффективной концентрации химиопрепаратов мы использовали способ направленного транспорта метронидазола в аутолейкоцитах, предварительно активированных излучением гелий-неонового лазера у пациентов с мочеполовым трихомониазом. Введение химиопрепарата в организм больного проводили по варианту лекарственного плазма-лейкоцитозфереза. Полученные данные сравнительной оценки эффективности традиционного и разработанного способов лечения свидетельствовали о том, что лекарственный плазма-лейкоцитозферез сокращал в 2 раза сроки нормализации основных клинических проявлений заболевания. За счет направленного транспорта метронидазола в очаги воспаления достигалась более высокая антипротозойная эффективность терапии, чем при использовании традиционного лечения. Санация очагов инвазии наблюдалась сразу же после завершения применения данного способа терапии. Высокая антипротозойная эффективность имела место и в отдаленном периоде наблюдения за пациентами.

**Ключевые слова:** *T. vaginalis*, мочеполовой трихомониаз, лечение, лекарственный плазмаферез.

### Введение

Хронический, в том числе осложненный, мочеполовой трихомониаз считался и продолжает

**Abstract.** Address deficiencies in the methods of treatment of patients with chronic trichomoniasis. The cause of ineffective therapy may be low concentration antitrichomonal drugs in foci of chronic inflammation in the urinary organs, because of microcirculatory disorders and the development of scarring. The difficulty in achieving therapeutic concentrations of chemotherapeutic drugs in the affected tissues due to the laws of their pharmacokinetics and the lack of effective methods for their directed transport. With a view to readjustment of the genitourinary system of trichomonas invasion, we used the method of directed transport of metronidazole in autoleukocytes, which was previously activated helium-neon laser, which created in inflammatory foci of urinary tract maximally effective concentration of the chemotherapy. The introduction of chemotherapeutic drugs in the patients was carried out by alternative drug-induced plasma exchange. The data of comparative evaluation of the effectiveness of traditional and developed ways to treat showed that the drug-induced plasma exchange shortened at 2 times the basic terms of the normalization of the clinical manifestations of disease. Due to the directed transport of metronidazole in inflammation was achieved by greater efficiency in treatment of trichomoniasis than using the traditional treatment. Foci of invasion sanitation was observed immediately after the application of this method of therapy. High antitrichomonal efficiency observed in the late period of observation for patients.

**Key words:** *Trichomonas vaginalis*, urogenital trichomoniasis, therapy, drug-induced plasma exchange.

считаться одним из самых трудно излечивающихся заболеваний мочеполовой сферы. Данный факт объясняется увеличением в человеческой

популяции штаммов влагалищных трихомонад, резистентных к действию метронидазола и его производных [9, 11, 12]. Свыше 300 лекарственных препаратов рекомендовались и применялись для лечения урогенитального трихомониаза, однако эффективность их была крайне низкой. Новую эру в лечении урогенитального трихомониаза можно исчислять с 1959 г. после сообщения о синтезировании нового трихомонацидного препарата 8823 RP метронидазола (гидрокси-2-этил-2-метил-5-нитроимидазола) [10]. На тот период он обладал высочайшей трихомонадоцидной активностью в разведении 1:400 000. Фармакинетическое действие препарата состоит в том, что он вызывает нарушения в молекуле ДНК трихомонад. За 50 лет использования препарата разработано множество схем его применения, которые неизменно были направлены на увеличение разовых и курсовых доз, что обуславливалось катастрофическим нарастанием устойчивости трихомонад к метронидазолу. По данным исследований Американского центра по контролю и предупреждению заболеваний (CDC, 1998), 61% штаммов трихомонад оказались высоко резистентными к метронидазолу, 24% – выявили среднюю резистентность и лишь 15% были чувствительны к данному препарату. Учитывая нарастание резистентности трихомонад к метронидазолу, не прекращаются поиски новых лекарственных средств с противотрихомонадной активностью. К сожалению, на современном этапе этот поиск возможен только среди изомеров 5-нитроимидазола, среди которых выделено и изучено более двухсот его производных. Применяемые сегодня ниморазол, тинидазол, секнидазол, орнидазол также являются его производными. По мнению большинства исследователей, методы этиотропной терапии трихомониаза в настоящее время недостаточно эффективны [5, 6, 13]. Частота рецидивов инвазии при использовании в терапии заболевания препаратов группы нитроимидазола, по сообщениям разных авторов, составляет 20–60% [7, 9]. Частое отсутствие клинических проявлений инвазии или их минимальные проявления, отсутствие воспалительных изменений в соскобном материале из уретры не позволяют достоверно определить сроки инфицирования, довольно проблематично исключить поражения трихомонадами парауретральных желез, простаты и т.д. Несмотря на использование современных антитрихомонадных препаратов в максимальных дозах и в течение длительных курсов терапии на фоне дополнительного применения различных вариантов местного и физиотерапевтического воздействия данные методы имеют множество недостатков:

– при длительном пероральном применении метронидазола в очагах размножения трихомонад не создаются высокие концентрации препарата

из-за развившихся в воспаленных тканях специфических изменений (склероз, фиброз), а также из-за разрушения препарата в общем кровотоке и печени;

– в отдаленном периоде наблюдения за переболевшими пациентами (через 3–6 месяцев после лечения) наблюдаются рецидивы трихомонадной инвазии;

– парантеральное введение метронидазола в кровотоки не приводит к уменьшению количества рецидивов трихомонадной инфекции;

– применение высоких доз метронидазола в течение длительных курсов лечения из-за резистентности трихомонад к данному препарату не способствует снижению частоты рецидивов у больных, а увеличивает частоту побочных эффектов и осложнений (металлический вкус или/и сухость во рту, тошнота, диарея, боли в животе, рвота, головная боль, головокружение, нарушение сна и координации движений, атаксия, раздражительность, а при передозировке – депрессивные реакции, периферические невропатии, судорожные реакции, сыпь, кожный зуд, лейкопения, нейтропения, кандидоз, дисбиоз кишечника, токсическое поражение печени) [1].

Высокая частота рецидивов трихомонадной инвазии обусловлена прежде всего преобладанием на практике эмпирических схем терапии больных (без учета определения чувствительности выделяемых трихомонад у конкретного больного к антипротозойным препаратам). Низкая эффективность терапии также связана с побочными эффектами антипротозойных препаратов и ассоциативным характером течения мочеполовой инфекции. Причиной неэффективности лечения может явиться также низкая концентрация антитрихомонадных средств, попадающих в очаги хронического воспаления в связи с нарушением васкуляризации и развитием рубцовых изменений в мочеполовых органах. Трудности достижения подавляющей концентрации химиопрепаратов в пораженных тканях объясняются закономерностями их фармакокинетики и отсутствием эффективных способов их направленного транспорта [3, 4].

М.В. Барышовой и соавт. (2000) дана оценка результатов традиционных методов применения препаратов метронидазола (энтерально и внутривенно) в комплексной терапии хронического трихомониаза. Впервые в комплексном лечении применена экстракорпоральная протистоцидная терапия [2]. Однако она обладает, на наш взгляд, рядом недостатков:

– при её реализации недостаточно активируется поглотительная и миграционная активность лейкоцитов аутокрови из-за применения в качестве их активации препаратов АТФ. В результате не реализуется максимальный эффект на-

правленного транспорта метронидазола в очаги воспаления с помощью клеток (фагоцитов);

- имеет место недостаточное использование циркулирующей крови (только 6–8% её общего объема), что не обеспечивает максимальную лечебную эффективность предложенного способа лечения;

- использование для сорбции одновременно всей выделенной центрифугированием клеточной массы крови, в состав которой входят лейкоциты, эритроциты и тромбоциты, что не обеспечивает максимальное поглощение метронидазола только лейкоцитарной массой крови. Известно, что только данные клетки крови способны максимально поглощать этиотропный препарат и обеспечивать его направленный транспорт в очаг воспаления;

- в качестве активатора метаболизма клеток крови, а также их миграционной активности в очаг воспаления авторы разработанного способа предлагают использовать АТФ, что, по нашему мнению, не является самым эффективным решением данной проблемы. Установлено, что самым адекватным и эффективным способом активации фагоцитарной, адгезивной, поглотительной и миграционной активности лейкоцитов (особенно нейтрофилов) является низкоинтенсивное лазерное излучение в диапазоне 0,63 нм мощностью 1–1,5 мВт/см<sup>2</sup>;

- авторы способа предлагают использовать в качестве этиотропного препарата метронидазол в суточной дозе 0,5 г через 1 сутки всего 6 раз, однако множество публикаций в отечественной и зарубежной литературе свидетельствуют о резистентности к метронидазолу большинства циркулирующих в человеческой популяции штаммов трихомонад;

- суточная доза 0,5 г, вводимая в организм с помощью клеточной массы крови, через 1 сутки является недостаточной из-за инактивации данного препарата в циркулирующей крови и печени.

- не учитывается чувствительность трихомонад к антитрихомонадным препаратам, что, по современным данным, является основной причиной неэффективности терапии мочевого трихомониаза;

- не обеспечивается эффект размягчения и рассасывания фиброзно измененных и склерозированных очагов воспаления в мочеполовом тракте (предстательная железа), в результате чего не обеспечивается максимальная концентрация этиотропного препарата в пораженных тканях;

- метод недостаточно эффективен, так как лишь у 82% пролеченных пациентов не наблюдалось отдаленных рецидивов трихомонадной инвазии.

Перечисленные технические и методические недостатки предложенной терапии являются при-

чинами её недостаточной лечебной эффективности в настоящее время. Для устранения этих недостатков нами разработан новый способ лечения хронического мочевого трихомониаза [8].

### Материалы и методы

С целью изучения клинической и антипротозойной эффективности разработанного нами нового способа лечения хронического мочевого трихомониаза нами были в динамике обследованы 2 группы больных одинакового возраста (20–35 лет) и пола (мужчины), проживающих в одинаковых климатических и социально-бытовых условиях, а также занимающихся одинаковой трудовой деятельностью (военнослужащие). Первую (контрольную) (n = 40) группу составили больные, для лечения которых применялась традиционная инфузионная терапия метронидазолом в течение 12 суток (внутривенная инфузия 2 раза в сутки утром и вечером в равные промежутки времени 10–12 часов, суточная доза препарата составила 1,0 г, курсовая – 12 г. Опытную группу (n = 20) составили больные с аналогичной формой и тяжестью хронического мочевого трихомониаза. Диагностику трихомониаза у всех больных проводили цитологическим, иммунофлюоресцентным (ПИФ) и культуральными методами. Культуральный метод одновременно использовался для определения резистентности трихомонад к антипротозойным препаратам, а также их комбинациям, которую проводили по разработанной ранее методике [9]. В качестве клинических материалов от больных использовались: центрифугат 1 порции мочи, соскобы из уретры, секрет предстательной железы и эякулят. Исследования проводились перед лечением, на 13–15-е сутки от начала лечения, через 3 месяца от начала лечения. Все больные контрольной и опытной групп получали лечение по одной программе, в состав которой входили 3 последовательных этапа:

- подготовительный (5 суток);
- этап этиотропной терапии (10–12 суток);
- реабилитационный этап (10 суток).

В подготовительном периоде (этапе) больные получали для профилактики дисбактериоза кишечника бифидум жидкий концентрат по 1 флакону (1000 доз) 2 раза в сутки, трентал 100 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки для улучшения капиллярного кровообращения в тканях, метадоксил по 1 таблетке в 2 раза в сутки для профилактики гепатопатии, вобензим по 5 таблеток 3 раза в сутки для обеспечения рассасывающего эффекта в предстательной железе, массаж предстательной железы и ультразвук 1 раз в сутки через день на мягкие ткани в области проекции предстательной железы. В периоде этиотропной терапии больные контрольной группы получали внутривенно

метронидазол 2 раза в сутки по 0,5 г на инфузию. Курс лечения — 12 суток, курсовая доза метронидазола 12 г. Пациенты опытной группы получали этиотропную терапию с учетом чувствительности трихомонад к антипротозойным препаратам. В основе её было применение лекарственного плазмоцитафереза. Курс лечения составил 8 ежедневных процедур. Суточная доза метронидазола составила 0,75 г (1,5 флакона). Курсовая доза составила 6 г препарата. Учитывая, что по результатам предварительных культуральных исследований максимальную антитрихомонадную активность *in vitro* оказывала комбинация препаратов метронидазол + нифуратель, нами дополнительно больным назначались 2 таблетки нифурателя на ночь в течение всего курса этиотропной терапии (8 суток). Курсовая доза нифурателя составила 3,2 г. Все больные контрольной и опытной групп продолжали получать препараты терапии подготовительного периода с целью обеспечения рассасывающего эффекта (вобензим), профилактики дисбактериоза (споробактерин), улучшения капиллярного кровообращения (трентал) и профилактики гепатопатии (метадоксил). Предложенный нами способ лечения хронического трихомониаза заключается в постановке диагноза, выделении возбудителя из очагов в мочеполовом тракте с последующим определением его чувствительности к комбинациям этиотропных препаратов, введение последних больному и отличается тем, что после изъятия крови у больного её разделяют на плазму, взвесь эритроцитов и лейкоконцентрат посредством последовательного вращения со скоростью 2100 об/мин в течение 10 минут при обычном температурном режиме

(20,0°C), токсическую плазму крови удаляют и замещают в равном количестве раствором Рингера с введением в этот раствор взвеси эритроцитов с последующим парантеральным введением в сосудистое русло больному, а взвесь лейкоцитов после облучения её гелий-неоновым лазером в терапевтическом режиме ( $\lambda = 0,63$  мкм) в течение 15 минут мощностью 18 мВт насыщают раствором этиотропного препарата (метронидазола) в дозе 0,75 г, выдержав последний раствор в течение 30 минут в термостате при  $t = 37,0^\circ\text{C}$ , парантерально (в/в) вводят больным на фоне одновременного перорального введения больному антипротозойного препарата макмирора в дозе 400 мг, повторяя лечебную процедуру ежедневно 8 суток. После завершения этиотропной терапии пациенты контрольной и опытной групп проходили в течение 10 суток реабилитационную (восстановительную) терапию с целью восстановления микрофлоры кишечника (трилакт по 2 дозы утром и вечером), витамины с микроэлементами (алфавит по 2 таблетки 2 раза в сутки).

### Результаты и обсуждение

Результаты сравнительной оценки клинической эффективности разработанного способа представлены в таблице 1, а антипротозойной — в таблице 2. В качестве критерия оценки клинической эффективности лечения больных применялись сроки купирования следующих основных клинических симптомов, характерных для данного заболевания: зуд, жжение, рези, чувство дискомфорта в уретре, выделения из уретры, учащенное мочеиспускание, отсутствие субъективных ощущений.

Таблица 1

### Сравнительная клиническая эффективность лечения хронического трихомониаза у больных контрольной и опытной групп (абс./%)

Клинические симптомы	Контрольная группа, n = 40				Опытная группа, n = 20			
	Периоды обследования							
	1	2	3	4	1	2	3	4
Зуд в уретре	10/25	6/15	2/5	2/5	6/30	1/5*	1/5	1/5
Жжение в уретре	2/50	0	0	0	1/5	0	0	0
Рези в уретре	1/2,5	0	0	0	1/5	0	0	0
Чувство дискомфорта в уретре	30/75	16/40	14/35	10/25	15/75	4/20*	3/15*	1/5*
Выделения из уретры	20/50	2/5	0	0	11/58,5	0*	0	0
Слипание губок уретры	10/25	6/15	2/5	2/5	5/25	1/5*	0*	0*
Учащенное мочеиспускание	10/25	24/60	26/65	30/75	5/25	16/80*	17/85*	19/95*
Отсутствие субъективных ощущений	8/20	6/15	5/12,5	5/12,5	4/20	1/5*	0*	0*

1, 2, 3, 4 — периоды обследования больных: 1 — перед лечением; 2 — 13–15-е сутки от начала лечения; 3 — через 2 месяца от начала лечения; 4 — через 3 месяца от начала лечения;

\* — достоверность различий опытной группы с контрольной в одинаковые периоды обследования ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Сравнительная бактериологическая эффективность лечения (санация) хронического трихомониаза у больных контрольной и опытной групп (абс./%)**

Клинические материалы	Контрольная группа, n = 40			Опытная группа, n = 20		
	Периоды обследования					
	2	3	4	2	3	4
Соскобы из уретры	33/82,5	35/87,5	40/100	19/95*	20/100*	20/100
Секрет предстательной железы	28/70	30/75	31/77,5	19/95*	20/100*	19/95*
Эякулят	25/62,5	28/70	31/77,5	20/100*	19/95*	19/95*

2, 3, 4 — периоды обследования больных: 2 — 13–15-е сутки от начала лечения; 3 — через 2 месяца от начала лечения; 4 — через 3 месяца от начала лечения; \* — достоверность различий с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Из представленных в таблице 1 данных видно, что у больных опытной группы данные симптомы купировались по сравнению с больными контрольной группы в более ранние сроки. Отличия были достоверны для вышеуказанных симптомов уже во втором периоде наблюдения за больными (на 13–15-е сутки от начала лечения). Данные статистические отличия были характерны также для 3 и 4 периода обследования больных. Через 3 месяца от начала лечения в контрольной группе зуд в уретре сохранялся у 5% пациентов, чувство дискомфорта в уретре — у 25%, слипание губок уретры — у 5%, учащенное мочеиспускание — у 12,5% лиц, а отсутствие субъективных ощущений — у 75% пациентов. В то же время обследование лиц опытной группы в данном периоде наблюдения выявило сохранение лишь нескольких симптомов (зуд в уретре, чувство дискомфорта в уретре) только у одного пациента (5%).

Таким образом, нами были выявлены существенные достоверные отличия показателей клинической эффективности разработанного нами способа лечения хронического трихомониаза у больных опытной группы по сравнению с контрольной группой пациентов.

В качестве дополнительных критериев эффективности разработанного способа использовали сроки нормализации антипротозойных показателей. В качестве основного критерия служили данные об отсутствии в слизистой передней уретры, секрете предстательной железы и эякуляте трихомонад. Для этих целей применяли весь комплекс лабораторных методов диагностики (цитологический, ПИФ, культуральный метод). Результаты исследования представлены в таблице 2.

Из представленных данных видно, что у пациентов опытной группы данный показатель был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы во всех периодах обследования. Через 3 месяца от начала лечения трихомонада была диагностирована культуральным методом в эякуляте у 9 пациентов контрольной

группы, и, соответственно, полная санация от возбудителя наблюдалась лишь у 31 больного (77,5%). У данной группы переболевших в 4 периоде наблюдения не удалось выявить трихомонад в секрете предстательной железы у 77,5% лиц. По сравнению с контрольной группой, у лиц опытной группы не наблюдалось полной санации мочеполового тракта лишь у 1 пациента, а у остальных 19 (95%) возбудитель не диагностировался различными методами, в том числе и в эякуляте. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой бактериологической эффективности разработанного способа лечения хронического трихомониаза у лиц молодого возраста. Для сравнительной оценки эффективности разработанного нами способа и традиционной терапии хронического трихомониаза мы использовали следующие критерии:

- 1) суточная доза этиотропных препаратов (г);
- 2) курсовая доза этиотропных препаратов (г);
- 3) длительность курса терапии (сут.);
- 4) полная санация мочеполового тракта от трихомонад (абс./%);
- 5) наличие побочных эффектов от проводимой терапии (после лечения и через 2 месяца после завершения лечения) (абс./%).

Результаты сравнительного исследования представлены в таблице 3.

Из данных, представленных в таблице 3, видно, что критерии оценки эффективности лечения у больных опытной группы существенным образом отличаются от таковых у лиц контрольной группы. Об эффективности разработанного способа свидетельствовали также уменьшение суточной дозы метронидазола с 1,0 до 0,75 г; его курсовой дозы — с 12,0 до 6,0 г.; снижение длительности курса лечения с 12 суток до 8 суток; высокий процент полностью санированных пациентов в группе сравнения (до 95%) по сравнению с контрольной группой (77,5%); низкое количество побочных эффектов от проводимой терапии у лиц опытной группы (30%) по сравнению с контрольной (51,3%).

**Сравнительная оценка эффективности разработанного способа  
и традиционной терапии хронического трихомониаза**

Критерии оценки эффективности лечения	Группы обследованных больных, n = 60	
	Контрольная группа, n = 40	Опытная группа, n = 20
Суточная доза этиотропных препаратов (г):		
– метронидазол	1,0	0,75
– нифуратель	–	0,4
Курсовая доза этиотропных препаратов (г) :		
– метронидазол	12,0	6,0
– нифуратель	–	3,2
Длительность курса терапии (сут.)	12	8
Полная санация мочевого тракта от трихомонад (абс./%)	31/77,5	19/95
Наличие побочных эффектов от проводимой терапии (после лечения и через 2 месяца после завершения лечения) (абс./%):		
– во 2 периоде наблюдения	25/51,3	6/30
– в 3 периоде наблюдения	4/10	0

### Клинические примеры

**Клинический пример 1.** Больной М., 33 лет. Клинический диагноз: хронический мочевого тракта трихомониаз, хронический простатит. Обратился с жалобами на скудные слизистые выделения из уретры по утрам, чувство дискомфорта в уретре, чувство тяжести в области промежности, ослабление эрекции и оргазма. Болен в течение трех лет. Амбулаторно получил три курса лечения по поводу трихомонадного уретрита (внутрь атрикан-250, тинидазол, тиберал, инстиляции в уретру антипротозойных средств) без эффекта. В результате углубленного обследования в клинике в соскобном материале из уретры, секрете предстательной железы, центрифугате мочи и эякуляте обнаружены *T. vaginalis*. Использование культурального метода позволило подтвердить наличие возбудителя. При двухстаканной пробе моча в первой порции содержала мелкие хлопья и нити, во второй — имелись мелкие хлопья. При ультразвуковом исследовании предстательной железы у пациента выявлены значительные фиброзные изменения, кальцинаты, увеличение объема железы, ее асимметрия, увеличение объема остаточной мочи. При микроскопии секрета — умеренный лейкоцитоз и уменьшение количества лецитиновых зерен. Проведенный курс терапии с использованием разработанного нами лекарственного плазма-лейкоцитафереза привел к купированию жалоб больного, что одновременно сопровождалось бактериологической 100% санацией мочевого тракта от трихомонад, что подтверждалось трехкратным лабораторным контролем. После проведенного курса антибактериальной терапии и санации от возбудителя была достигнута стойкая ремиссия (период наблюдения 3 мес.).

**Клинический пример 2.** Больной Д., 29 лет. Клинический диагноз: хронический мочевого тракта трихомониаз, тотальный уретрит, простатит, везикулит. Обратился с жалобами на чувство жжения и зуда в уретре, учащенное мочеиспускание, боли в промежности, отдающие в яички и надлобковую область, болезненные высыпания на головке полового члена и незначительные светлые выделения из мочеиспускательного канала. Болен в течение двух лет. Лечился амбулаторно в нескольких лечебных учреждениях. Неоднократно производились бактериологические посевы секрета предстательной железы или 3-й порции мочи (после массажа железы). Результаты бактериологических посевов были отрицательными. Амбулаторно получил два курса эмпирического лечения по поводу неспецифического уретрита (внутрь трихопол, внутримышечно циклоферон) без эффекта. При обследовании в мазках из уретры, секрете предстательной железы, эякуляте обнаружены трихомонады, количество лейкоцитов до 20 в поле зрения. При двухстаканной пробе моча в первом стакане содержала хлопья и нити, во втором стакане имелись мелкие хлопья. Культуральным методом была определена чувствительность выделенных трихомонад к комбинации метронидазола и макмирора. После лечения с использованием эфферентной протистоцидной терапии боли купировались, слизистая оболочка в области эрозий на головке полового члена приобрела нормальный вид, наступила эпителизация. Бактериологические исследования соскобного материала из уретры, секрета предстательной железы, центрифугата мочи и эякулята на возбудители, передающиеся половым путем, через 1 и 3 месяцев после лечения были отрицательными.



## Заключение

Применение реинфузии лейкоцитарной аутогенной клеточной массы крови после предварительной активации лазерным излучением в терапевтическом режиме и последующим соединением с раствором метронидазола на фоне перорального приема нифурателя повышает направленный транспорт этиотропного препарата в очаги хронического воспаления в мочеполовом тракте, вызванные трихомонадами. Разработанный способ введения метронидазола позволил снизить курсовую дозу в 2 раза (с 12,0 до 6,0 г.). Применение сниженных суточных и курсовых доз метронидазола существенным образом уменьшает риск появления побочных эффектов от проводимой терапии. Комбинированное применение двух антипротозойных препаратов (метронидазол + нифуратель) в отношении штаммов трихомонад, чувствительных к данной комбинации *in vitro*, обеспечивает максимальный saniрующий эффект *in vivo* у больных опытной группы (95%) по сравнению с контрольной (77,5%). Динамическое наблюдение за переболевшими через 13–15 суток от начала терапии, а также через 2 и 3 мес. от начала терапии выявили достоверное снижение количества побочных эффектов от проводимого лечения у лиц опытной группы по сравнению с контрольной.

Результаты проведенного исследования показали, что использование аутолейкоцитов для реализации метода направленного транспорта лекарственных веществ в очаги трихомонадного воспаления является наиболее эффективным и перспективным. Его можно рекомендовать для широкого клинического применения ввиду быстрого достижения клинических результатов, невысокой себестоимости проводимых процедур. Однако ряд вопросов, касающихся оптимизации условий проведения, перспектив использования данного метода требует дальнейшего изучения.

## Литература

1. Барышова, М.В. Экстракорпоральная протистоцидная терапия в лечении трихомониаза: Метод. реком. / М.В. Барышова, В.М. Крейнес, Л.А. Бульвахтер. — Ленинск-Кузнецкий, Новокузнецк, 1999. — 42 с.
2. Барышова, М.В. Оценка эффективности метронидазола у больных хроническим трихомониазом при различных способах его введения / М.В. Барышова; Л.А. Бульвахтер, В.М. Крейнес // Вестн. последиплом. мед. образования. — 2000. — № 1. — С. 17-18.
3. Барышова, М.В. Способ лечения хронического рецидивирующего трихомониаза / М.В. Барышова, Л.А. Бульвахтер, В.М. Иванов // Патент РФ №2180567 от 03.05.2001 г.
4. Бульвахтер, Л.А. Способ лечения хронического трихомониаза / Л.А. Бульвахтер, М.В. Барышова, В.М. Крейнес // Патент РФ №2154477 от 10.12.1998 г.
5. Дмитриев, Г.А. Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов) / Г.А. Дмитриев, Н.И. Сюч. — М.: Медицинская книга, 2005. — 128 с.
6. Ермоленко, Д.К. Урогенитальный трихомониаз: пособие для врачей / Д.К. Ермоленко [и др.]. — СПб — Великий Новгород, 2007. — 96 с.
7. Копылов, В.М. Урогенитальный трихомониаз: актуальные вопросы диагностики и лечения (пособие для врачей) / В.М. Копылов [и др.]. — М., 2001. — 40 с.
8. Лобзин, Ю.В. Способ лечения хронического трихомониаза / Ю.В. Лобзин [и др.] // Патент РФ №2331427 от 19.03.2007 г.
9. Захаркив, Ю.Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди социально адаптированных групп населения и роль *Trichomonas vaginalis* в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Ф. Захаркив. — СПб.: ВМедА, 2005. — 25с.
10. Падейская, Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — № 4. — С.110–117.
11. Cudmore, S.L. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* / S.L. Cudmore [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2004. — Vol. 17(4). — P. 783–793.
12. Dunne, R.L. Drug resistance in the sexually transmitted parasitic protozoan *Trichomonas vaginalis* / R.L. Dunne [et al.] // Cell Res. — 2003. — Vol. 13. — P. 239–249.
13. Swygard, H. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis, management / H. Swygard [et al.] // Sex. Transm. Infect. — 2004. — Vol. 80. — P. 91–95.

### Авторский коллектив:

*Позняк Алексей Леонидович* — доктор медицинских наук ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России», тел. + 7-921-937-93-89, e-mail: nii\_detinf@fmbamail.ru;

*Сидорчук Сергей Николаевич* — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел. + 7-901-300-23-62, e-mail: sergei\_sidorchuk@mail.ru;

*Захаркив Юрий Федорович* — преподаватель кафедры биологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57;

*Гудков Роман Владимирович* — адъюнкт преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел. + 7-906-263-19-13, e-mail: gudkoff@mail.ru;

*Хлопунова Ольга Владимировна* — старший научный сотрудник НИИ военной медицины МО РФ, тел. + 7-911-910-04-43, e-mail: ohlop56@mail.ru

## УРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ IDEAL

Э.З. Бурневич

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

### The experience of IDEAL

E.Z. Burnevich

Moscow Medical Academy by I.M. Setchenov, Moscow

**Резюме.** Современным стандартом лечения хронического гепатита С (ХГС) является комбинация пегилированного ИФН- $\alpha$  (Пег-ИФН- $\alpha$ ) и рибавирина [1–3], в том числе в Российской Федерации [4], обеспечивающая формирование стойкого вирусологического ответа (СВО) у 42–48% больных ХГС при инфицировании 1 генотипом HCV [5, 6]. Для определения наиболее эффективной ПВТ в этой категории больных было предпринято исследование IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) – рандомизированное, в параллельных группах, мультицентровое клиническое исследование IIIb фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b в двух дозировках (1,5 и 1,0 мкг/кг/нед) с рибавирином, назначаемом по массе тела (800–1400 мг/сут) в сравнении с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином 1000–1200 мг/сут у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, лечение, пегилированный интерферон- $\alpha$ , рибавирин.

### История исследования IDEAL

В исследовании K.L. Lindsay et al. была показана сравнимая частота формирования СВО при монотерапии Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед – 23% и 25% соответственно, что послужило основой для регистрации в режиме монотерапии Пег-ИФН- $\alpha$ 2b дозы 1,0 мкг/кг/нед [7]. Оказалось, что при равной частоте СВО частота непосредственного вирусологического ответа через 48 недель ПВТ была выше при дозе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед, чем при 1,0 мкг/кг/нед (49% и 41% соответственно), в том числе у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа (39% и 25% соответственно), однако через 24-недельный период наблюдения частота рецидивов оказалась выше в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед, чем при 1,0 мкг/кг/нед (66% и 46% соответственно). Принимая во внимание наиболее выраженную отрицательную динамику вирусной нагрузки при дозе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед с учетом хорошо известных противорецидивных свойств рибавирина в следующем исследовании M. Manns et al. по оценке эффективности и безо-

**Abstract.** Combination therapy with pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin is the modern standard of chronic hepatitis C treatment [1-3] in Russian Federation [4]. This particular regimen provides achieving of sustained virological response (SVR) in 42-28% of patient with genotype 1 chronic hepatitis C [5,6]. IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) study was designed to assess the most optimal and effective antiviral therapy regimen. IDEAL was randomized, in parallel groups, multicenter phase IIIb study to assess efficacy and safety of two combination regimen with pegylated interferon alfa-2b (dosing regimens: 1,5 and 1,0 mcg/kg/week) and ribavirin, administered according to body weight (800–1400 mg/day) compared with pegylated interferon alfa-2a 180 mcg/week in combination with ribavirin 1000–1200 mg/day in genotype 1 chronic hepatitis C patients.

**Key words:** chronic hepatitis C, treatment, pegylated interferon- $\alpha$ , ribavirin.

пасности комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирина была использована именно доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.

В исследовании M. Manns et al. в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед изучалась низкая фиксированная доза рибавирина 800 мг/сут, частота СВО у больных ХГС, инфицированных 1 генотипом HCV, составила 42% [5]. В данном исследовании также была показана зависимость частоты СВО от дозы рибавирина: при использовании дозы >10,6 мг/кг/сут в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед у больных ХГС, инфицированных 1 генотипом HCV, частота СВО составила 48% [5]. По результатам исследования M. Manns et al. в 2001 г. для лечения ХГС была зарегистрирована комбинация Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина >10,6 мг/кгсут (<65 кг – 800 мг/сут, 65–85 кг – 1000 мг/сут, >85 кг – 1200 мг/сут).

В то же время экспертами USA Food and Drug Administration было указано на ретроспективный характер выявленного в исследовании M. Manns et al. дозозависимого эффекта рибавирина ( $\geq 10,6$

мкг/кг/сут или  $13 \pm 2$  мг/кг/сут), в том числе неясной оставалась необходимая доза рибавирина у больных с высокой массой тела ( $>105$  кг) – 1200 или 1400 мг/сут. В связи с этим было рекомендовано проведение исследования по сравнительному изучению эффективности и безопасности дозирования рибавирина по массе тела (800 – 1400 мг/сут) в сравнении с фиксированной дозой рибавирина (800 мг/сут) в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2b$  [8]. Данные рекомендации легли в основу исследования WIN-R (Weight-based dosing of peglNterferon alfa-2b and Ribavirin), где была использована зарегистрированная доза Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед. Результаты исследования WIN-R, завершившегося в 2004 г., показали обоснованность использования дозирования рибавирина по массе тела (800 – 1400 мг/сут) у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, что позволило зарегистрировать новую схему назначения рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед (табл. 1) [9]. Кроме того, в данном исследовании впервые использовалась новая ступенчатая схема снижения рибавирина в случае развития рибавирин-индуцированной гемолитической анемии (Hb –  $85 < 100$  г/л): при исходной дозе рибавирина 800 – 1200 мг/сут – на 200 мг/сут, при необходимости – еще на 200 мг/сут, при исходной дозе рибавирина 1400 мг/сут – первоначально на 400 мг/сут, при необходимости – еще на 200 мг/сут.

Таблица 1

**Дозирование рибавирина согласно зарегистрированным схемам его назначения в комбинации с различными Пег-ИФН- $\alpha$**

Группы больных	Масса тела, кг				
	40 – 65	>65 – <75	75 – 85	>85 – 105	>105 – 125
Пег-ИФН- $\alpha 2b$ 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед + рибавирин	800	1000	1200	1400	
Пег-ИФН- $\alpha 2a$ 180 мкг/нед + рибавирин		1000	1200		

Совпадение дозы рибавирина – 51% больных, более высокая доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2b$  – 10% больных, более высокая доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2a$  – 39% больных.

Другой рекомендацией экспертов USA Food and Drug Administration после завершения исследования M. Manns et al. была необходимость сравнения эффективности и безопасности двух режимов дозирования Пег-ИФН- $\alpha 2b$  (1,5 и 1,0 мкг/кг/нед) в комбинации с рибавирином (800 мг/сут или 800 – 1400 мг/сут) [8]. Эти рекомендации реализовались в исследовании IDEAL, первичной целью которого

стало определение оптимальной дозы Пег-ИФН- $\alpha 2b$  в комбинации с рибавирином. К моменту разработки дизайна исследования IDEAL завершилось исследование WIN-R, что позволило изучать комбинацию Пег-ИФН- $\alpha 2b$  в дозах 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед с рибавирином, дозируемом по массе тела (800 – 1400 мг/сут). Таким образом, исследование IDEAL подразумевало в качестве первичной цели исследования изучение эффективности и безопасности двух режимов ПВТ: Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут и Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут.

Однако в дизайн исследования IDEAL была включена дополнительная группа больных ХГС, получавших Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и рибавирин в зарегистрированных для них дозах (180 мкг/нед и 1000 – 1200 мг/сут соответственно), что позволяло в проспективном характере исследования сравнить эффективность двух зарегистрированных режимов лечения ХГС: режима лечения, основанного на дозировании обоих противовирусных препаратов по массе тела – Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед и рибавирин 800 – 1400 мг/сут, и режима лечения с использованием фиксированной дозы Пег-ИФН- $\alpha 2a$  180 мкг/нед и двух доз рибавирина – 1000 – 1200 мг/сут). Таким образом, дополнительной целью исследования IDEAL стало определение оптимального из зарегистрированных режимов ПВТ больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа.

**Дизайн исследования IDEAL**

Исследуемая выборка больных составила 3070 человек (Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут – 1019 больных, Пег-ИФН- $\alpha 2b$  1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут – 1016 больных, Пег-ИФН- $\alpha 2a$  180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут – 1035 больных) от 18 до 70 лет с массой тела от 40 до 125 кг, страдающих ХГС, имеющих компенсированное поражение печени. Исследование проводилось в 118 академических и муниципальных центрах США. 82% больных имели высокую вирусную нагрузку (ВВН) ( $>600\ 000$  МЕ/мл), 11% – выраженный фиброз печени (F3) или цирроз печени (ЦП) (F4), 19% больных были представлены афроамериканцами. Демографические показатели больных, так же, как характеристики ХГС, были схожими между тремя исследуемыми группами.

Дозирование Пег-ИФН- $\alpha 2b$  осуществлялось по массе тела согласно зарегистрированным рекомендациям (табл. 2), Пег-ИФН- $\alpha 2a$  использовался в зарегистрированной фиксированной дозе, независимо от массы тела – 180 мкг/нед. Дозирование рибавирина производилось на основании массы тела согласно зарегистрированным дозам в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и Пег-ИФН- $\alpha 2b$  (см. табл. 1). Актуальная доза рибавирина высчитывалась на основа-

нии исходной массы тела, общего количества полученного рибавирина и срока лечения (общая доза/дни лечения/на массу тела = мг/кг/сут).

Таблица 2

**Дозирование Пег-ИФН-α2b по массе тела согласно зарегистрированным рекомендациям**

	Масса тела, кг				
	40–50	>50–<65	65–75	>75–85	>85
Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед	64	80	100	120	150

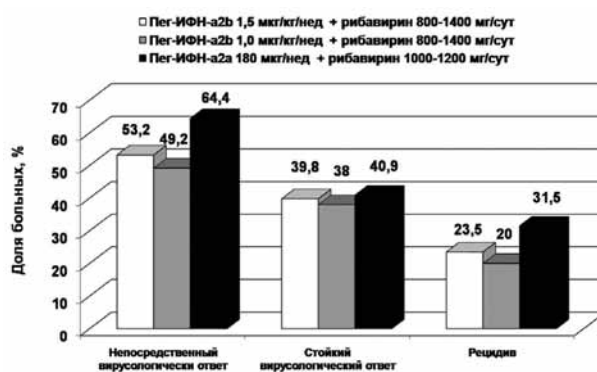
	Масса тела, кг					
	40–45	>45–56	>56–72	>72–88	>88–106	>106–125
Пег-ИФН-α2b 1,0 мкг/кг/нед	20	25	30	40	50	80

Снижение дозы рибавирина при снижении уровня Hb <10–85 г/дл в группах больных, получавших Пег-ИФН-α2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед, проводилось ступенчато, как в ранее проведенном исследовании WIN-R (см. выше). Снижение дозы рибавирина в группе Пег-ИФН-α2a проводилось по зарегистрированной схеме, то есть до 600 мг/сут. После первой коррекции дозы рибавирина в последующем на усмотрение клинических исследователей разрешалось использование эритропоэтина-α. Прекращение лечения во всех группах больных проводилось при снижении уровня Hb <85 г/л.

В анализ включены больные ХГС, которые получили хотя бы одну дозу исследуемых препаратов (анализ intention-to-treat). Для оценки влияния приверженности на эффективность ПВТ использовался анализ per protocol [10–16].

**Результаты исследования IDEAL**

Прежде чем говорить о сравнительной эффективности различных режимов ПВТ больных ХГС, необходимо указать на тот факт, что с 2001 по 2008 гг. при непрямом сравнении результатов ряда клинических исследований неоднократно указывалось на преимущество ПВТ Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина перед лечением Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином (табл. 3) у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа. В исследовании IDEAL при прямом сравнении различных режимов лечения ХГС показано, что при анализе intention-to-treat эффективность комбинации Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут является одинаковой (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота непосредственного и стойкого вирусологического ответов и частота рецидивов при различных режимах лечения в исследовании IDEAL. Примечания по стойкому вирусологическому ответу: p = 0,567 (сравнение Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед), p = 0,195 (сравнение Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и Пег-ИФН-α2b 1,0 мкг/кг/нед), p = 0,151 (сравнение Пег-ИФН-α2b 1,0 мкг/кг/нед и Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед)

Как известно, эффективность ПВТ больных ХГС значительно снижается, если суммарная полученная доза рибавирина составляет ≤60% от расчетной [17]. При определении частоты СВО в группах больных, получивших >60% от расчетной дозы рибавирина, частота СВО также оказалась одинаковой в I и III группах больных – 63,9% и 59,2% соответственно.

Таким образом, результаты исследования IDEAL позволяют утверждать, что существовавшее мнение о преимуществе ПВТ ХГС с применением комбинации Пег-ИФН-α2a и рибавирина над комбинацией Пег-ИФН-α2b и рибавирина не является обоснованным, или, другими словами, – эффективность ПВТ ХГС Пег-ИФН-α2b и рибавирином не уступает терапии Пег-ИФН-α2a и рибавирином.

Выполнение больными правила 80/80/80, отражающего высокую приверженность больных к лечению, характеризуется ростом результативности ПВТ [17]. При том, что в анализе intention-to-treat эффективность ПВТ комбинацией Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут оказалась одинаковой, показано, что в группе больных, приверженных к лечению, эффективность Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут выше, чем Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут – 70,0% и 61,4% соответственно.

В исследовании IDEAL продемонстрирована также равная безопасность использования Пег-ИФН-α2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800–1400 мг/сут и Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед в комбинации с рибавирином 1000–1200 мг/сут в

**Эффективность противовирусной терапии комбинацией Пег-ИФН-α и рибавирина**

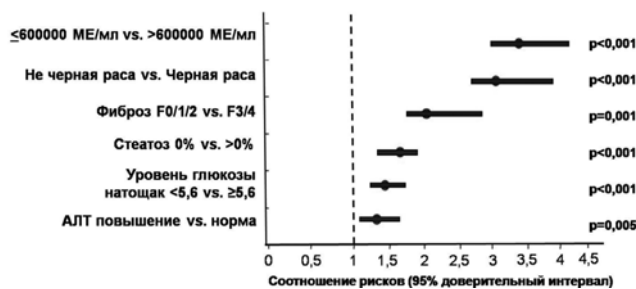
Клинические исследования	Частота стойкого вирусологического ответа, %
M. Manns et al. (2001): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 мг/сут 48 недель	54
1 генотип HCV + высокая вирусная нагрузка	30
1 генотип HCV + низкая вирусная нагрузка	68
M. Fried et al. (2002): Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут 48 недель	56
1 генотип HCV + высокая вирусная нагрузка	41
1 генотип HCV + низкая вирусная нагрузка	56
S. Hadziyannis et al. (2004): Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут 48 недель	52
1 генотип HCV + высокая вирусная нагрузка	35
1 генотип HCV + низкая вирусная нагрузка	53
S. Zeuzem et al. (2004): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут 48 недель	51
S. Zeuzem et al. (2005): Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000 – 1200 мг/сут 48 недель	66
S. Zeuzem et al. (2006): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут 24 недели при исходно низкой вирусной нагрузке	50
I.M. Jacobson et al. (WIN-R) (2007): Пег-ИФН-α2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800 – 1400 мг/сут 48 недель	34

анализе intention-to-treat. Во всех группах больных зарегистрированные нежелательные явления (НЯ) были традиционными, их частота была схожей. В этом аспекте важно подчеркнуть, что ранее при непрямом сравнении результатов исследований M. Manns et al. и M.W. Freid et al. указывалось на более частое развитие депрессии при применении Пег-ИФН-α2b в сравнении с Пег-ИФН-α2a [5, 6]. В исследовании IDEAL психиатрические НЯ отмечались у 59%, 56% и 59% больных в каждой группе соответственно. Наиболее часто отмечались депрессия (26%, 19% и 21%), беспокойство (11%, 12% и 11%), эмоциональная лабильность (3%, 2% и 2%), нарушения сна (39%, 38% и 41%). Большинство психиатрических НЯ были мягкими или умеренными и не требовали коррекции доз противовирусных препаратов. Только небольшое число больных прекратили лечение (2 – 3%), или потребовалось снижение дозы Пег-ИФН-α (2 – 3%) из-за депрессии и суицидальных мыслей.

Таким образом, результаты исследования IDEAL указывают на то, что утверждение о более высокой частоте психиатрических НЯ при применении Пег-ИФН-α2b, чем при использовании Пег-ИФН-α2a, неверно.

При регрессионном анализе всей популяции больных, принимавших участие в исследовании IDEAL, показано, что у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, к неблагоприятным факторам достижения СВО при применении комбина-

ции Пег-ИФН-α и рибавирина относятся высокая вирусная нагрузка, выраженный фиброз / цирроз печени, негроидная раса, гипергликемия, стеатоз печени и нормальный уровень АЛТ (рис. 2).



**Рис. 2.** Неблагоприятные факторы ответа на комбинацию Пег-ИФН-α и рибавирина при 1 генотипе HCV

Таким образом, результаты исследования IDEAL подтверждают, что к категории «сложных» больных ХГС относятся больные, имеющие набор немодифицируемых отрицательных прогностических признаков формирования СВО — 1 генотип HCV, высокую вирусную нагрузку, выраженный фиброз или сформированный ЦП, негроидную расу. В то же время ряд факторов, ассоциированных с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью — стеатоз печени и гипергликемия, позволяют обсуждать целесообразность коррекции данных изменений перед ПВТ для повышения шанса на формирование СВО.

При одинаковой эффективности и безопасности при анализе intention-to-treat комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800 – 1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000 – 1200 мг/сут у больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, необходимо отметить, что при разных режимах лечения больные получали разные дозы рибавирина. Исследование IDEAL критиковалось [18 – 20] в связи с возможным «привилегированным» положением больных в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b в сравнении с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a, поскольку складывалось впечатление о более высоких получаемых дозах рибавирина в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b согласно схемам его назначения (см. табл. 1), что могло отразиться на результатах лечения [16]. Однако в исследовании IDEAL показано, что больные в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a чаще получали более высокую актуальную дозу рибавирина, чем больные в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (1,5 и 1,0 мкг/кг/нед) (рис. 3). Указанная закономерность выявлялась также у больных, получивших наиболее оптимальную для 1 генотипа HCV дозу рибавирина – >13 мг/кг/сут.

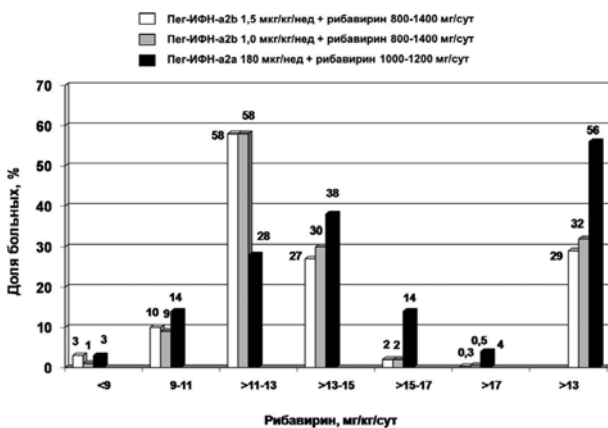


Рис. 3. Актуальные дозы рибавирина в группах больных с разными режимами лечения среди всех больных (n = 3070)

Применение различных схем снижения доз рибавирина (ступенчатое снижение дозы в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и стандартное в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a) при развитии рибавирин-индуцированной гемолитической анемии в исследовании IDEAL также подвергалась критике, поскольку теоретически могло способствовать более высоким дозам получаемого рибавирина в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b [18 – 20], что также могло отразиться на конечных результатах лечения [16]. Однако при использовании ступенчатой схемы снижения дозы рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b в сравнении со стандартной коррекцией дозы рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a больные в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a чаще получали более высокую актуальную дозу рибавирина, чем больные в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (1,0 и 1,5 мкг/кг/нед) (рис. 4).

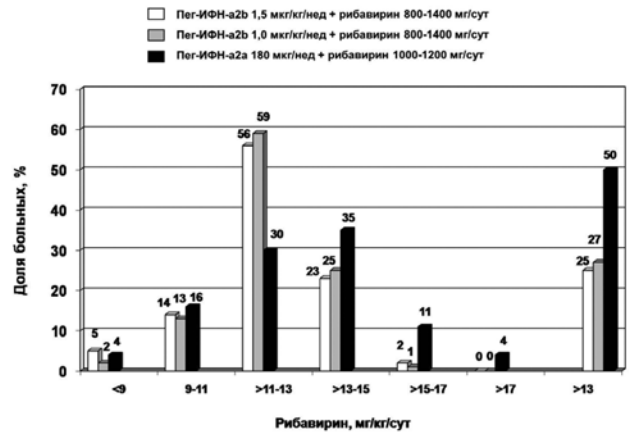


Рис. 4. Актуальные дозы рибавирина в группах больных в разных режимах лечения среди больных со снижением исходной дозы рибавирина (больные получили  $\leq$ 97% от назначенной дозы рибавирина) (n = 2091)

Таким образом, схема дозирования рибавирина при разных режимах лечения и схема снижения доз рибавирина не приводили к «привилегированному» положению больных в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b. Наоборот, использованные схемы дозирования и снижения доз рибавирина реализовывались в его большие актуальные дозы у больных в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a, при том, что общая эффективность трех режимов ПВТ ХГС оказалась сопоставимой.

В исследовании IDEAL показано, что в анализе intention-to-treat частота рецидивов была выше при использовании комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед и рибавирина 1000 – 1200 мг/сут, чем комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800 – 1400 мг/сут (см. рис. 1). Среди больных, выполнивших протокол исследования, частота рецидивов также была выше в группе больных, получавших Пег-ИФН- $\alpha$ 2a – 22,6% и 28,9% соответственно. В многофакторном регрессионном анализе показано, что, наряду с высокой вирусной нагрузкой, возрастом >40 лет, F3-F4 стадиями фиброза, гипергликемией, стеатозом печени и нормальным уровнем АЛТ к факторам риска рецидива относится использование Пег-ИФН- $\alpha$ 2a в сравнении с использованием Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (рис. 5).

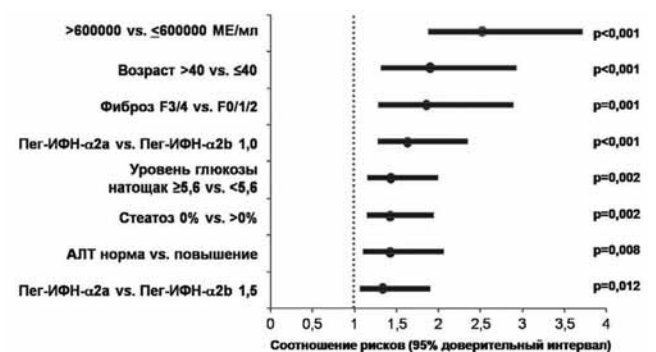


Рис. 5. Факторы риска рецидива в исследовании IDEAL

Таким образом, в связи с более высокой частотой рецидивов при применении Пег-ИФН- $\alpha$ 2а в наибольшей степени представлен феномен «ложной надежды», заключающийся в доле больных, у которых в ходе ПВТ наблюдается формирование авиремии (и следовательно, «надежды» на формирование СВО), однако по факту завершения лечения наблюдается рецидив ХГС. Феномен «ложной надежды» косвенно отражает неоправданные финансовые издержки на неэффективное лечение, которые в большей степени представлены при применении Пег-ИФН- $\alpha$ 2а.

Прогнозирование результатов лечения на как можно более ранних сроках терапии занимает все более важное место в клинической практике. Как известно, БВО и полный РВО обладают положительным прогностическим значением в отношении формирования СВО [21, 22]. Несмотря на более низкие актуальные дозы рибавирина в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед, анализ данных исследования IDEAL свидетельствует о том, что предсказуемость достижения стойкого вирусологического ответа в случае авиремии через 2 недели, БВО и полного РВО при лечении Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирином 800–1400 мг/сут выше, чем Пег-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг/нед и рибавирином 1000–1200 мг/сут (табл. 4).

Таблица 4

**Положительный предсказательный индекс вирусологического ответа на разных сроках при разных режимах лечения**

Вирусологический ответ	Положительный предсказательный индекс, %		
	Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут	Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут	Пег-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг/нед + рибавирин 1000–1200 мг/сут
Авиремия через 2 недели	95,6	90,5	84,1
Быстрый вирусологический ответ	92,2	87,3	79,7
Полный ранний вирусологический ответ	80,6	82,8	73,8
Частичный ранний вирусологический ответ	44,6	48,7	34,2

Таким образом, предсказуемость ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином выше, чем Пег-ИФН- $\alpha$ 2а и рибавирином в группе больных, демонстрирующих авиремию на начальных этапах лечения. Указанные обстоятельства могут отразиться на более значимых показателях затратной

эффективности в пользу комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирина.

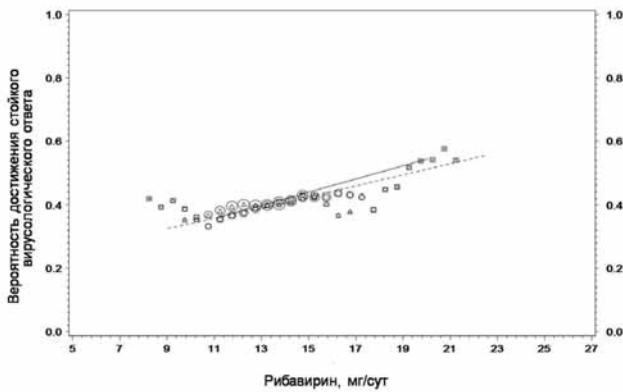
Как известно, для лечения ХГС в комбинации с рибавирином зарегистрирована доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед. В исследовании IDEAL показано, что при анализе intention-to-treat эффективность и частота рецидивов при использовании комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут и комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут оказались одинаковыми (см. рис. 1). При определении частоты СВО в группах больных, получивших >60% или  $\leq$ 60% от расчетной дозы рибавирина, частота СВО также оказалась одинаковой – 63,9% и 66,3% соответственно. Предсказуемость результата ПВТ была несколько выше при дозе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед в сравнении с 1,0 мкг/кг/нед при авиремии через 2 недели лечения и при БВО, в то время как была одинаковой при наличии полного или частичного РВО (см. табл. 4).

Представленные выше данные позволяют обсуждать возможность использования в лечении больных ХГС, инфицированных HCV 1 генотипа, комбинации Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут. Однако в определенных группах больных доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед характеризуется лучшей эффективностью, чем доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед. Так, с разницей в частоте СВО >5% между группами доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед оказалась лучше, чем 1,0 мкг/кг/нед у женщин, при возрасте больных  $\leq$ 40 лет (особенно в группе 18–30 лет), у больных ХГС негроидной расы (независимо от уровня вирусной нагрузки), у больных с малой массой тела (40–65 кг) и у больных с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), при смешанных подтипах 1 генотипа HCV (1a1b), при отсутствии фиброза (F0) и при выраженном стеатозе печени (>32–66% и >66%).

Таким образом, во многих клинических ситуациях доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед остается наиболее эффективной, однако с учетом анализа данных во всей популяции больных при необходимости (например, при развитии НЯ) возможно ступенчатое снижение дозы Пег-ИФН- $\alpha$ 2b с 1,5 до 1,0 мкг/кг/нед без потери в эффективности.

Обращает на себя внимание выраженная разница в частоте СВО между различными режимами лечения в группе больных 75–85 кг, при этом особенно выраженное снижение частоты СВО отмечено в группе больных с массой тела >80–85 кг. Необходимо обратить внимание, что этим больным назначались разные дозы рибавирина (см. табл. 1): в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b больные получали 1000 мг/сут рибавирина (11,8–12,5 мг/кг/сут), в то время как в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2а – 1200 мг/сут (14,1–15,0 мг/кг/сут). С учетом большого числа

таких больных (в исследовании IDEAL их доля составила 26%) и низкой эффективности обсуждается необходимость повышения дозы рибавирина на 200 мг/сут (до 1200 мг/сут) у больных с массой тела 75–85 кг при комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед. Это обстоятельство подтверждается выявленной в исследовании IDEAL зависимостью частоты СВО от актуальной дозы рибавирина (рис. 6).



**Рис. 6.** Зависимость частоты стойкого вирусологического ответа от актуальной дозы рибавирина.  $\Delta$  — актуальная доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.;  $\circ$  — актуальная доза рибавирина в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед.; диаметр кружка, в который заключены треугольники и квадратики, отражает число больных, получивших соответствующую дозу рибавирина; — — — — корреляция между актуальной дозой рибавирина и вероятностью достижения стойкого вирусологического ответа в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед.; - - - - корреляция между актуальной дозой рибавирина и вероятностью достижения стойкого вирусологического ответа в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед

Как известно, при использовании современного алгоритма ПВТ ХГС при отсутствии формирования РВО через 12 недель лечения (отсутствие снижения вирусной нагрузки  $>2 \log_{10}$  от исходной) или при отсутствии МВО (выявление виремии через 24 недели лечения при снижении вирусной нагрузки  $\geq 2 \log_{10}$  через 12 недель лечения, но сохранении виремии) больные относятся в группу лиц, не отвечающих на лечение и ПВТ должна быть прекращена ввиду низкого шанса на формирование СВО. В исследовании IDEAL показано, что выявление больных без ответа на противовирусную терапию Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином возможно уже через 4 недели лечения. Так, при анализе вирусологических данных через 4 недели лечения в исследовании IDEAL оказалось, что при снижении уровня вирусной нагрузки  $<1 \log_{10}$  от исходной наблюдаются высокие показатели ОПИ (95–97%) (табл. 5), позволяющие констатировать низкий шанс на излечение. Поэтому в клинической практике дополнительной целью определения уровня виремии через 4 недели также становится (помимо констатации возможного БВО) выявление больных без ответа на ПВТ.

**Уроки исследования IDEAL**

- Больные ХГС, инфицированные HCV 1 генотипа, относятся к категории «сложных», особенно при наличии, в первую очередь, немодифицируемых неблагоприятных факторов ответа на ПВТ — высокой вирусной нагрузки, выраженного фиброза печени / ЦП, негроидной расы. В меньшей степени частоту СВО снижают стеатоз печени, гипергликемия, нормальный уровень аминотрансфераз.
- При одинаковой эффективности и равной безопасности в intention-to-treat анализе режим лечения комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед и рибавирина 800–1400 мг/сут больных ХГС,

Таблица 5

**Частота стойкого вирусологического ответа у больных с разной массой тела**

Масса тела, кг	Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут		Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,0 мкг/кг/нед + рибавирин 800–1400 мг/сут		Пег-ИФН- $\alpha$ 2a 180 мкг/нед + рибавирин 1000–1200 мг/сут	
	Рибавирин, мг/сут	СВО, %	Рибавирин, мг/сут	СВО, %	Рибавирин, мг/сут	СВО, %
<b>40–65</b>	800	45,8	800	37,6	1000	43,1
<b>&gt;65–&lt;75</b>	1000	36,7	1000	40,0	1000	41,1
<b>75–85</b>	1000	36,4	1000	37,2	1200	45,6
<b>75–80</b>	1000	41,9	1000	45,1	1200	47,6
<b>&gt;80–85</b>	1000	29,8	1000	26,9	1200	43,2
<b>&gt;85–105</b>	1200	40,8	1200	36,6	1200	36,3
<b>&gt;105</b>	1400	42,1	1400	44,9	1200	38,9

**Жирный шрифт** — более высокая доза в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2a, *курсив* — более высокая доза в группах Пег-ИФН- $\alpha$ 2b, обычный шрифт — совпадение доз рибавирина, СВО — стойкий вирусологический ответ.



инфицированных HCV 1 генотипа, обладает рядом преимуществ над комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг/нед и рибавирина 1000–1200 мг/сут в связи с меньшей частотой рецидивов после завершения лечения (и следовательно, меньшим по выраженности феноменом «ложной надежды» и, возможно, лучшей затратной эффективностью), большей предсказуемостью конечных результатов терапии и, что наиболее важно, лучшей эффективностью в группе приверженных к лечению больных (per protocol анализ). Указанные закономерности отмечаются на фоне меньших актуальных доз рибавирина (согласно зарегистрированным схемам его назначения) в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b, чем с Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, в том числе при снижении доз рибавирина (согласно зарегистрированным схемам его снижения) в связи с развитием нежелательных явлений.

• При равной эффективности в комбинации с рибавирином 800–1400 мг/сут доз Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 и 1,0 мкг/кг/нед, среди ряда больных ХГС наиболее оптимальной является доза Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 мкг/кг/нед. В то же время с учетом лучшего профиля безопасности дозы 1,0 мкг/кг/нед при развитии нежелательных явлений (в первую очередь, гематологических и психиатрических) возможно ступенчатое снижение дозы Пег-ИФН- $\alpha$ 2b с 1,5 до 1,0 мкг/кг/нед без потери в эффективности ПВТ. При этом в комбинации с Пег-ИФН- $\alpha$ 2b 1,5 или 1,0 мкг/кг/нед группа больных с массой тела 75–85 кг, вероятно, должна получать дозу рибавирина не 1000 мг/сут, а 1200 мг/сут. При развитии нежелательных явлений (в первую очередь, гемолитической анемии) при ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином возможно использование ступенчатой схемы снижения дозы рибавирина.

• При ПВТ комбинацией Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина при отсутствии снижения вирусной нагрузки  $<1 \log_{10}$  от исходной шанс на формирование СВО крайне низок.

### Заключение

Исследование IDEAL не перечеркивает результаты предыдущих клинических исследований, а только их подтверждает, дополняет и позволяет более объективно выбирать оптимальную схему ПВТ ХГС при инфицировании HCV 1 генотипа. Исходя из названия исследования IDEAL – Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy – на основании представленных результатов можно сделать общий вывод, что в рамках одобренных в настоящее время режимов ПВТ наиболее оптимальной в клинической практике является стратегия лечения, основанная на применении Пег-ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирина.

### Литература

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. – 2002. 36(Suppl. 1). – S3–S20.
2. Strader, D.B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D.B. Strader [et al] // *Hepatology*. – 2004. – 39. – P. 1147–1171.
3. Dienstag, J.L. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C / J.L. Dienstag, J.G. McHutchison // *Gastroenterology*. – 2006. – 130. – P. 231–264.
4. Приказ министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 ноября 2004 г. № 260 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гепатитом В, хроническим гепатитом С».
5. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns [et al.] // *Lancet*. – 2001. – 358 (9286). – P. 958–965.
6. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347 (13). – P. 975–982.
7. Lindsay, K.L. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C / K.L. Lindsay [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – 34. P. 395–403.
8. <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2001/pegsche080701L.htm>
9. Jacobson, I.M. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial / I.M. Jacobson [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – 46. – P. 971–981.
10. Sulkowski, M.S. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase IIIb study / M.S. Sulkowski [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – 48 (Suppl. 2). – A. 991.
11. McHutchison, J.G. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. / J.G. McHutchison [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – 361. – P. 580–593.
12. McCone, J. Sustained virologic response and predictors of response in african american patients in the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy Versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase 3b study / J. McCone [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 268.
13. Nyberg, L.M. Predicting the ability to achieve a sustained virologic response in the first 12 weeks: results from the IDEAL study / L.M. Nyberg [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 1850.
14. Sulkowski, M. Probability of sustained virologic response is associated with the magnitude of HCV RNA reduction at week 4 of treatment with peginterferon plus ribavirin: results of the IDEAL trial / M. Sulkowski [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 1868.
15. Sulkowski, M. Treatment-related anemia but not epoetin use is associated with higher SVR rates among persons treated with peginterferon/ribavirin: results from the IDEAL study / M. Sulkowski [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – 48 (Suppl.). – A. 1851.
16. Reddy, K.R. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment / K.R. Reddy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – 5. – 124–129.
17. McHutchison, J.G. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients

with chronic hepatitis C / J.G. McHutchison [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – 123. – P. 1061–1069.

18. [http://www.hivandhepatitis.com/hep\\_c/news/2007/082207\\_ideal.html](http://www.hivandhepatitis.com/hep_c/news/2007/082207_ideal.html)

19. <http://www.roche.ru/content/ru/section-2006-03-28-22-09-12/publication-2008-01-31-10-00-55.html>

20. Сюткин, В.Е. Так ли идеален «IDEAL»? / В.Е. Сюткин // Инфекционные болезни. – 2008. – 2. – P. 100–103.

21. Jensen, D.M. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy / D.M. Jensen [et al.] // Hepatology. – 2006. – 43. – P. 954–960.

22. Zeuzem, S. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia / S. Zeuzem [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – 44. – P. 97–103.

---

*Автор:*

*Бурневич Эдуард Збигневич* – доцент кафедры нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, тел.: +7-903-661-13-98, e-mail: [eduard.z.burnevich@mtu-net.ru](mailto:eduard.z.burnevich@mtu-net.ru).

## ГИПЕРТОКСИЧЕСКИЙ ГРИПП

Д.Л. Сулима<sup>1</sup>, В.Е. Карев<sup>2</sup>, К.В. Жданов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

### Hypertoxic flu

D.L. Sulima<sup>1</sup>, V.E. Karev<sup>2</sup>, K.V. Zhdanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St.-Petersburg state medical university of I.P. Pavlov, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup> Scientific research institute of children's infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg;

<sup>3</sup> Military medical academy of S.M. Kirov, Saint-Petersburg

**Резюме.** В представленном наблюдении описывается неблагоприятный вариант течения сезонного гриппа у молодого мужчины, приведший к летальному исходу через 38 часов от момента начала заболевания. Характер установленных полиорганных патоморфологических изменений свидетельствует об ограниченных возможностях оказания специализированной медицинской помощи больным с гипертоксической формой гриппа в фазе уже развившегося заболевания.

**Ключевые слова:** гипертоксический грипп, отек легких, полиорганная недостаточность.

**Abstract.** In the presented supervision the adverse variant of a current of a seasonal flu at the young man, led to a lethal outcome in 38 hours from the moment of the beginning of disease is described. Character established pathomorphological changes testifies to the limited possibilities of rendering of specialised medical aid by the patient with the hypertoxic form of a flu in a phase of already developed disease.

**Key words:** hypertoxic flu, hypostasis of lungs, multiorgan insufficiency.

Давно известный и уносивший во времена пандемий миллионы людских жизней, грипп и в наши дни представляет потенциальную угрозу для человека. Подтверждением этому служит клиническое наблюдение гриппа, протекавшего в гипертоксической форме и закончившегося смертью больного менее чем через двое суток от момента начала заболевания.

Пациент 23 лет поступил в приемное отделение инфекционного стационара на второй день болезни по направлению врача неотложной помощи с диагнозом: «Грипп. Двухсторонняя пневмония, дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический шок». Доставлен в стационар реанимационно-хирургической бригадой скорой медицинской помощи в 18 ч 45 мин.

При поступлении общее состояние тяжелое. Сознание спутано, вынужденное полусидячее положение, тахипноэ (частота дыхательных движений (ЧДД) до 40 циклов в 1 мин) с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, артериальная гипотония (АД 85/40 мм рт. ст.), кожные покровы гиперемированные, влажные, пульс частый, слабого наполнения.

Со слов родственников, пациент заболел утром предыдущего дня: появились слабость, недомога-

ние, першение в горле и неприятные ощущения за грудиной. Температуру тела не измерял. С начала второго дня болезни самочувствие заметно ухудшилось: примерно в 11 часов утра у больного внезапно поднялась температура тела до 39,5°C, появились озноб, покашливание, сильная головная боль с преимущественной локализацией в лобной и височных областях, ощущение тяжести в груди. Пациент самостоятельно принимал аспирин, однако все проявления болезни сохранялись. Примерно с 14 часов дня (через 27 часов от момента начала заболевания) почувствовал себя еще хуже: появились и начали быстро нарастать одышка, ощущение нехватки воздуха и боли в груди с обеих сторон, которые усиливались при глубоком вдохе.

Около 18 часов (через 31 час от момента начала заболевания) пациент был осмотрен врачом бригады неотложной помощи и направлен в стационар. Медицинская помощь на догоспитальном этапе включала внутривенное введение кристаллоидов, глюкокортикостероидов и бронхолитиков.

В 18 ч 52 мин (через 32 часа от момента начала заболевания) больной поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного стационара. В момент поступления в клинической картине преобладали признаки острого отека

легких III – IV стадий, которые были представлены вынужденным положением, одышкой (ЧДД достигала 40 циклов в 1 мин), удушьем, цианозом лица и верхней половины туловища, гиперемией кожных покровов и слизистых оболочек, набуханием шейных вен, потливостью, отделением пенистой мокроты с примесью крови при кашле и большим количеством влажных хрипов над всеми легочными полями при аускультации. Результаты экстренного исследования КОС и газов артериальной крови свидетельствовали о наличии у пациента тяжелой артериальной гипоксемии и декомпенсированного дыхательного ацидоза. Уровень сознания больного составлял 12 баллов по шкале Глазго: пациент открывал глаза только на обращенную речь (3 балла), выполнял элементарные команды (6 баллов) и произносил непонятные слова (3 балла). Температура тела 38,7°C. Уровень АД не превышал 85/40 мм рт. ст. (среднее артериальное давление 55 мм рт. ст.), на кардиомониторе регистрировался синусовый ритм с ЧСС 120 – 130 в 1 мин и редкими парными желудочковыми экстрасистолами. При экспресс-лабораторном обследовании, кроме гипоксемии и дыхательного ацидоза, выявлены гемоконцентрация, лейкопения, креатининемия, гипонатриемия, гипокальциемия и нарушения в свертывающей системе крови (табл. 1).

Таблица 1

**Лабораторные показатели у больного при поступлении в ОРИТ**

Клинический анализ крови	Эритроциты $5,2 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин 172 г/л; гематокрит 50%; тромбоциты $193 \times 10^9/л$ ; лейкоциты $2,2 \times 10^9/л$ ; юные формы 56%; лимфоциты 38%; моноциты 6%
Биохимический анализ крови	Глюкоза 6,8 ммоль/л; общий билирубин 23 мкмоль/л; общий белок 61 г/л; креатинин 0,22 ммоль/л; калий 3,6 ммоль/л; натрий 132 ммоль/л; хлориды 97 ммоль/л; кальций 0,65 ммоль/л
Коагулограмма	Общий фибриноген 5,5 г/л; протромбиновый индекс 105%; этаноловый тест (+)
КОС и газы артериальной крови	pH 7,0; PaO <sub>2</sub> 35 мм рт.ст.; PaCO <sub>2</sub> 68 мм рт.ст.; BE – 18 ммоль/л

Результаты физикального, инструментального и лабораторного обследования свидетельствовали о наличии у пациента полиорганной недостаточности, которая была представлена дыхательной недостаточностью с нарушением газообменной функции легких (индекс оксигенации PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 167), недостаточностью функции сердечно-сосудистой системы (уровень среднего АД 55 мм

рт. ст.), недостаточностью функции ЦНС (уровень сознания 12 баллов по Глазго) и недостаточностью функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови 0,22 ммоль/л). Значение показателя балльной оценки тяжести общего состояния по шкале SOFA при поступлении в ОРИТ составило у пациента 10 баллов.

В течение первых 15 мин после поступления в ОРИТ были выполнены экстренная катетеризация правой подключичной вены для проведения инфузионной терапии под контролем центрального венозного давления, оротрахеальная интубация и подключение больного к аппарату ИВЛ (рис. 1). Основными направлениями начатой интенсивной терапии являлись коррекция нарушений внутрилегочного газообмена и гипонатриемической гиповолемии.

На фронтальной рентгенограмме грудной клетки, выполненной в положении больного лежа на спине после катетеризации правой подключичной вены и перевода на ИВЛ, отмечалась рентгенологическая картина отека легких – сосудистое полнокровие и распространенные диффузные инфильтративные изменения в обоих легких (рис. 2).

На фоне ИВЛ и введения миорелаксантов статическая податливость легких составила всего 32 мл/см вод. ст. при нормальных значениях этого показателя не менее 80 мл/см вод. ст. При аспирационной санации верхних дыхательных путей через эндотрахеальную трубку отделялось большое количество геморрагической пенистой мокроты. Совокупность указанных признаков свидетельствовала о наличии у больного геморрагического отека легких, развившегося вследствие тяжелого поражения эндотелия кровеносных сосудов малого круга кровообращения, ассоциированного с инфекцией вирусом гриппа.

Основной целью проводимой интенсивной терапии являлось обеспечение минимально необходимых уровней доставки (DO<sub>2</sub>) и потребления (VO<sub>2</sub>) кислорода. Это могло быть достигнуто при условии поддержания уровней SaO<sub>2</sub> не ниже 90% и среднего АД не ниже 70 мм рт. ст. Однако степень инвазивности параметров ИВЛ и объем волемиической нагрузки ограничивались гемодинамической нестабильностью пациента и риском усугубления отека легких.

В 21 ч 30 мин (через 35 часов от момента начала заболевания) у пациента внезапно возник пароксизм фибрилляции желудочков. Предпринятые реанимационные мероприятия оказались эффективными, были восстановлены синусовый ритм и пульс на магистральных артериях и начата патогенетическая терапия постреанимационной болезни.

Несмотря на проводившуюся в течение последующих 3 часов интенсивную терапию, отмечалось дальнейшее снижение уровня статической подат-



Рис. 1. Этап проведения интенсивной терапии

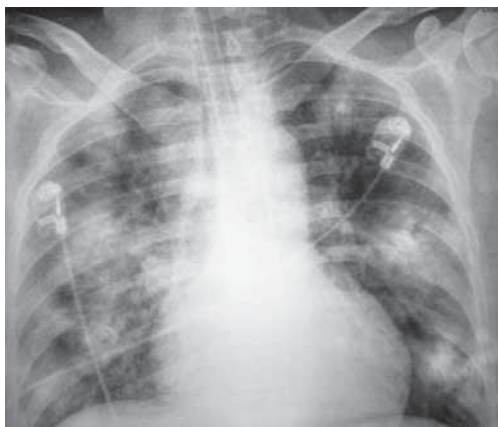


Рис. 2. Фронтальная рентгенограмма грудной клетки

ливости легких до 25 мл/см вод. ст. и ухудшение внутрилегочного газообмена. Технические характеристики применявшегося респиратора не позволяли проводить вентиляцию, контролируемую по давлению, поэтому для поддержания необходимого уровня  $\text{SaO}_2$  требовались «жесткие» параметры вентиляции, которая контролировалась по объему. Уровень фракционной концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси значительно превышал 60%, а уровень положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) – 12 см. вод. ст. Применение указанных мер сопровождалось ухудшением показателей центральной гемодинамики и угнетением лимфатического дренажа грудной клетки, что было связано с отрицательными эффектами ИВЛ.

В 00 ч 24 мин у пациента развился повторный пароксизм фибрилляции желудочков. Активные реанимационные мероприятия, проводившиеся в течение 40 мин, не привели к восстановлению самостоятельного сердечного ритма и в 01 ч 05 мин (через 38 часов от момента начала заболевания) была констатирована биологическая смерть больного.

Окончательный диагноз: грипп, гипертоксическая (молниеносная) форма, геморрагический

отек легких, паренхиматозная дыхательная недостаточность III ст., инфекционно-токсический шок, синдром ДВС I–III ст., постреанимационная болезнь, синдром полиорганной недостаточности.

В ходе аутопсии были выявлены катарально-геморрагический трахеобронхит и острая фолликулярная неспецифическая гиперплазия нижних трахеобронхиальных и перибронхиальных лимфатических узлов с макрофагальной реакцией ретикулоэндотелия (рис. 3).

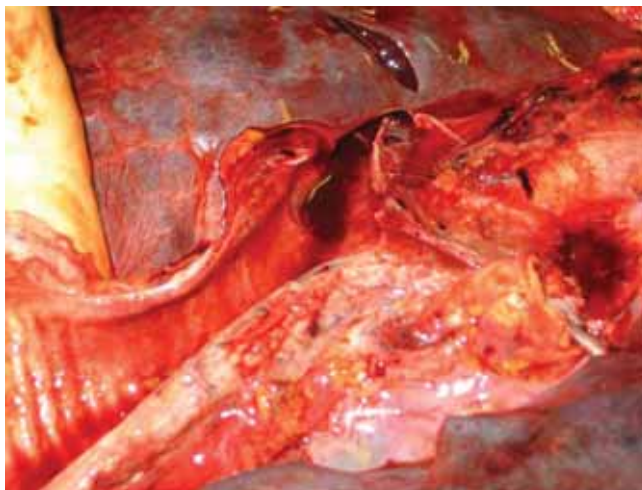


Рис. 3. Макропрепарат трахеи, бронхов и легких (катарально-геморрагический трахеобронхит, гиперплазия нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов)

Патологические изменения в легких соответствовали понятию «большое пестрое легкое» с неравномерной воздушностью и преобладающим полнокровием легочной ткани. С поверхности разреза легких отделялось большое количество кровянистой жидкости (рис. 4).



Рис. 4. Макропрепарат легкого (геморрагический отек легкого, резко сниженная воздушность легкого)

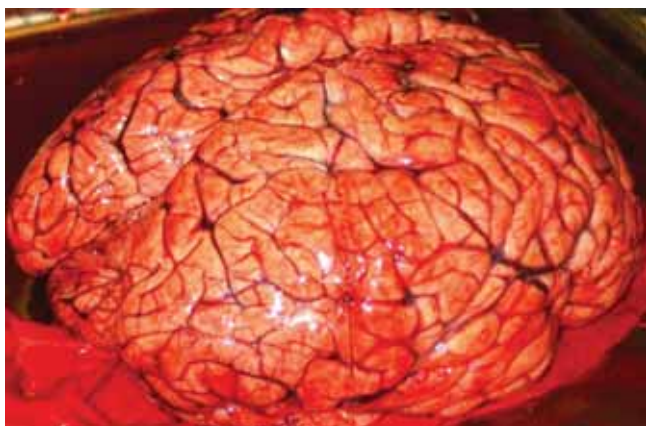
Плевральные полости содержали небольшое количество геморрагического выпота. Висцеральная плевро преимущественно в области нижних долей с массивными распространенными кровоизлияниями (рис. 5).



**Рис. 5.** Макропрепарат легкого (кровоизлияния под висцеральной плеврой)

Головной мозг — с явлениями отека и набухания, но без морфологических признаков вклинения стволовой части в большое затылочное отверстие (рис. 6). Гистологически отмечались глубокие дистрофические, вплоть до некробиотических, изменения нейронов с явлениями нейрофагии, распространенные явления периваскулярного и перичеллюлярного отека.

Паренхиматозные органы — печень (рис. 7) и почки (рис. 8) — с глубокими дистрофическими изменениями и явлениями острого венозного полнокровия.



**Рис. 6.** Полнокровие мягких мозговых оболочек и отек-набухание головного мозга

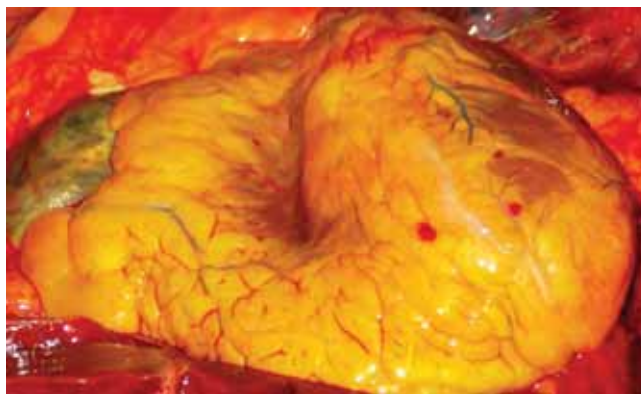


**Рис. 7.** Неравномерное венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия печени



**Рис. 8.** Неравномерное венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия почек

ДВС-синдром подтверждался выявлением свежих нежных фибриновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, а также наличием мелкоочаговых кровоизлияний в коже (см. рис. 1) и серозных оболочках (рис. 9).



**Рис. 9.** Субэпикардальные кровоизлияния

При гистологическом исследовании были обнаружены специфические патоморфологические признаки гриппозного поражения эпителия верхних дыхательных путей и легких в виде десквамации эпителиальных клеток, макрофагальной реакции клеток альвеолярного эпителия и их светлоклеточной пролиферацией («гриппозные» клетки в просвете альвеол). Легочная ткань была полнокровна, с явлениями геморрагического альвеолярного отека и скудной полиморфноклеточной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. На этом фоне отмечались участки с резко повышенной воздушностью и растяжением межальвеолярных перегородок. В просвете мелких бронхов и бронхиол находился клеточный детрит, эпителий бронхов и альвеол с выраженными явлениями светлоклеточной пролиферации и участками деструкции. При окраске мазков-отпечатков с поверхности рассеченного легкого по методу Павловского в цитоплазме эпи-

телиальных клеток были выявлены оксифильные включения. Результаты посмертной диагностики гриппа с помощью метода флюоресцирующих антител показали наличие вируса гриппа в слизистом отделяемом гортани и трахеи.

#### **Заключение**

В представленном наблюдении описывается неблагоприятный вариант течения сезонного гриппа у молодого мужчины, приведший к летальному исходу через 38 часов от момента начала заболевания. Серологически грипп не был расшифрован ввиду ранних сроков болезни. Характер

установленных на аутопсии полиорганных патоморфологических изменений свидетельствует об ограниченных возможностях оказания специализированной медицинской помощи больным с гипертоксической формой гриппа в фазе уже развившегося заболевания и побуждает направить усилия медицинской общественности на решение вопросов профилактики гриппа у населения. Данное сообщение может стать полезным в клинической практике участковых терапевтов, педиатров, инфекционистов, анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей, занимающихся проблемой гриппа.

---

#### *Авторский коллектив:*

*Сулима Дмитрий Леонидович* — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; руководитель отдела анестезиологии и реанимации ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий»; тел.: +7-905-252-55-77; e-mail: uncledimamed@mail.ru;

*Карев Вагим Евгеньевич* — заведующий лабораторией патоморфологии ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: +7-921-954-04-66; e-mail: kareev@fromru.com;

*Жданов Константин Валерьевич* — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; тел.: 8(812)542-92-14; e-mail: zhdanovkv@rambler.ru.

## ОПИСТОРХОЗ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ХОЛАНГИОГЕННЫМ СЕПСИСОМ

М.В. Яременко, С.С. Козлов, Д.А. Гусев, В.Ф. Крумгольц  
*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт Петербург*

**Opisthorchiasis, complicated by cholangiogenic sepsis**  
M.V. Yaremenko, S.S. Kozlov, D.A. Gusev, V.F. Krumgoltz  
Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Паразитарные инвазии в связи с их широким распространением имеют большое значение для практического здравоохранения в любом регионе мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, паразитарными болезнями в мире заражено более 4,5 млрд человек [5]. В РФ на территории Обь-Иртышского бассейна находится самый крупный в мире очаг описторхоза [1, 3], в котором поражение населения этим гельминтозом доходит до 1000 на 100 000 населения [5].

Среди клинических форм описторхоза, в основном, преобладают стертые и латентные формы (до 30 – 40%) [3, 5]. Описторхоз способствует развитию воспалительных заболеваний желчевыводящих путей, а в ряде случаев при длительном паразитировании может привести к канцерогенезу [4, 5, 6]. В связи с этим представляет интерес клинический случай описторхоза, осложненного холангиогенным сепсисом.

В октябре 2005 г. в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии поступил на обследование больной Я., 57 лет, с предварительным диагнозом «Хронический сепсис с множественными (метастатическими) очагами в печени».

При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, потливость.

Из анамнеза установлено, что считает себя больным с конца октября 2004 г., когда на фоне полного благополучия температура тела повысилась до 40° С, что сопровождалось ознобом и потливостью. «Скорой помощью» был доставлен в инфекционное отделение, а затем переведен в хирургическое отделение ЦРБ г. Сургут, где находился на лечении с 22.10.04 г. по 26.11.2004 г. с диагнозом «Множественные кисты печени и селезенки, осложненные нагноением. Сепсис. ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии». В ходе обследования в клиническом анализе крови определялся лейкоцитоз ( $12,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и ускоренная СОЭ (60 мм/ч), по данным компьютерной томографии органов брюшной полости обнаружены множественные жидкостные образования селезенки (поликистоз селезенки с нагноением), кисты печени,

гепатоспленомегалия. 27.11.2004 г. были выполнены: спленэктомия (результаты гистологического исследования – ткань селезенки с нарушением структуры за счет множественных абсцессов), а также вскрытие и тампонирование кист печени. Проведен курс антибактериальной терапии (цефотаксим, гентамицин, метрогил, сульперазон). После проведенного комплексного лечения температура тела нормализовалась, был выписан в удовлетворительном состоянии. В начале февраля 2005 г. больной вновь отметил повышение температуры до 39° С, озноб, общую слабость, потливость. С 11.02.05 г. по 15.03.05 г. повторно госпитализирован в хирургическое отделение ЦРБ г. Сургут с диагнозом «Постспленэктомический сепсис. Токсическая анемия средней степени тяжести. Эрозивный колит. Поликистоз печени. Послеоперационная вентральная грыжа». При обследовании выявлена анемия (эритроциты –  $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 94 г/л), лейкоцитоз ( $9,9 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – 10%), ускоренное СОЭ (55 мм/ч). В биохимическом анализе крови повышены АЛТ (1,6 ммоль/л.ч), АСТ (0,8 ммоль/л.ч), в коагулограмме – увеличение содержания фибриногена (6,4 г/л) и снижен протромбиновый индекс (64%). В посевах крови на стерильность однократно – рост эпидермального стафилококка. Компьютерная томография органов брюшной полости: гепатомегалия, объемные образования в печени. Колоноскопия: эрозии и дивертикулы толстой кишки. Эхокардиография и рентгенография грудной клетки – без патологии. После повторного курса антибактериальной (цефазолин, цефотаксим, метрогил, амикацин) и патогенетической терапии (глюкозо-солевые растворы, спазмолитики), сеансов ГБО, ультрафиолетового облучения крови температура тела нормализовалась, больной выписался в удовлетворительном состоянии. В течение 6 месяцев пациент чувствовал себя удовлетворительно, сохранялась работоспособность. С сентября 2005 г. вновь появились эпизоды периодического повышения температуры тела по вечерам (38 – 39°С), купирова-



ющиеся приемом жаропонижающих препаратов, появились слабость, потливость. В октябре 2005 г. для обследования и лечения был госпитализирован в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии.

Из эпидемиологического анамнеза было установлено, что последние 20 лет пациент проживал в эндемичной области по описторхозу, неоднократно употреблял в пищу термически не обработанную рыбу (строганину).

При поступлении в клинику состояние больного было оценено как удовлетворительное. Температура тела нормальная. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Пульс 78 в 1 мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 120/80 мм рт. ст. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца звучные, шумы не выслушивались. При аускультации легких — везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 14×12×10 см, край выступал из-под реберной дуги на 4 см, мягко-эластичный, безболезненный. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Со стороны нервной системы патологии не выявлено.

Учитывая наличие в течение года периодических эпизодов длительной фебрильной лихорадки (38–40°C), результатов стационарных обследований, данных эпидемиологического анамнеза был поставлен предварительный диагноз: «Хронический сепсис с множественными (метастатическими) очагами в печени, возможно, связанный с описторхозом».

В ходе обследования была выявлена анемия (эритроциты —  $3,1 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 83 г/л), лейкоцитоз ( $12,2 \times 10^9/л$ ), тромбоцитоз ( $810 \times 10^9/л$ ), ускоренная СОЭ (58 мм/ч). В биохимических показателях отмечалось повышение: щелочной фосфатазы (665,7 Ед/л), ЛДГ (363 Ед/л), глобулинов (51 г/л), фибриногена (5,5 г/л). Показатели АЛТ, АСТ, билирубина были в норме. Содержание альбуминов (28,7 г/л) и сывороточного железа (5,27 ммоль/л) было снижено. При иммунологическом исследовании крови выявлено повышение иммуноглобулинов всех классов, наиболее высокие показатели отмечались IgG (22,8 г/л). Определялась диспротеинемия (27,65%). По результатам лабораторных исследований были исключены эхинококкоз, туберкулез, бруцеллез, вирусные гепатиты В и С, псевдотуберкулез, иерсиниоз, шигеллез, сальмонеллез, сифилис и ВИЧ-инфекция. Методом ИФА с описторхозным антигеном обнаружили антитела в титре 1/800. При повторных анализах кала обнаружены яйца *Opisthorchis felinus* (рис. 1). Посевы крови, кала и мочи на питательные среды роста микроорганизмов не дали.

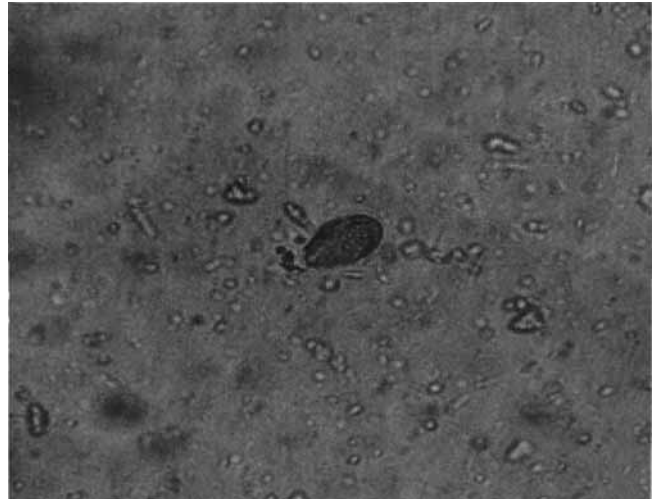


Рис. 1. Яйцо *Opisthorchis felinus*

Были выполнены инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа (без патологических изменений); ортопантомография (очагов хронической одонтогенной инфекции не выявлено); УЗИ органов брюшной полости (выраженная гепатомегалия, очаговые изменения в печени, вероятно, узлы (рис. 2, 3), деформация желчного пузыря, уплотнение поджелудочной железы); МРТ органов брюшной полости (множественные объемные образования в печени, вероятно, вторичного характера, МР-картина хронического панкреатита); КТ головы и придаточных пазух носа (без патологических изменений); ЭКГ (вариант нормы); ЭХОКГ (незначительное уплотнение стенок аорты); ФГДС (смешанный антральный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс); фиброколоноскопия (наружный геморрой вне обострения, дивертикулы сигмовидной кишки).



Рис. 2. Очаг в правой доле печени



Рис. 3. Очаг в левой доле печени

Больной был консультирован специалистом по хирургическим инфекциям, хирургом, офтальмологом, стоматологом, микологом и паразитологом.

В процессе комплексного обследования поставлен окончательный диагноз: «Описторхоз. Осложнение: холангиогенный сепсис, ремиссия».

Пациент получил противопаразитарное лечение (билтрицид в суточной дозе 6,0), инфузионно-детоксикационную терапию, желчегонный препарат (аллохол), спазмолитик (но-шпа), супрастин и как антиагрегантное средство — аспирин.

На фоне комплексного этиопатогенетического лечения купировался астенический синдром, лихорадка не возобновлялась.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 17-е сутки стационарного лечения под наблюдение врача-инфекциониста.

Данный клинический случай еще раз подтверждает, что несвоевременная диагностика и лечение описторхоза может приводить к развитию абсцессов печени и холангиогенного сепсиса. При этом следует отметить, что до развития сепсиса описторхоз у больного протекал в латентной форме. Практическому врачу, особенно в очагах описторхоза, в неясных клинических случаях необходимо консультироваться с паразитологом, неоднократно проводить исследование кала и желчи на яйца гельминтов в сочетании с серологическими исследованиями. Своевременное лечение описторхоза позволяет предупредить развитие осложнений со стороны желчевыводящих путей.

#### Литература

1. Бронштейн, А.М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы / А.М. Бронштейн, К.М. Токмаев. — М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2002. — 208 с.
2. Бычков, В.Г. Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемического очага / В.Г. Бычков. — Новосибирск: Наука, 1992. — 175 с.
3. Лепехин, А.В. Эпидемиология, клиника и профилактика описторхоза / А.В. Лепехин [и др.]. — Томск: Издательство Томского университета, 1992. — 232 с.
4. Николаева, Н.Н. Описторхоз (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) / Н.Н. Николаева [и др.]. // Врач. — 2005. — № 7. — С.17–21.
5. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 592 с.
6. Chapman, R.W. Risk factors for biliary tract carcinogenesis / R.W. Chapman // Ann Oncol. — 1999. — Vol. 10. — P. 308–311.

#### Авторский коллектив:

Яременко Михаил Васильевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Козлов Сергей Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Крумгольц Вячеслав Францискович — ассистент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Контактный телефон: 8(812)292-33-57.

## **РЕЦЕНЗИЯ НА РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ Н.В. СКРИПЧЕНКО, Г.П. ИВАНОВА «КЛЕЩЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ» (М.: МЕДИЦИНА, 2008. – 424 С.)**

Выход данной книги закономерен, поскольку XXI в. считается веком клещевых инфекций, характеризующихся повсеместным распространением и высокой заболеваемостью. Подобные издания, охватывающие клинические проявления, вопросы этиологии, эпидемиологии и патогенеза, в том числе иммунологические и биохимические его аспекты, а также сведения по патоморфологии, современным нейрофизиологическим и лучевым методам диагностики, усовершенствованным способам лечения и профилактики клещевых инфекций у детей, в отечественной литературе отсутствуют. Монография написана на основании анализа собственных клинических, лабораторных и инструментальных данных, полученных при наблюдении в остром периоде и при реконвалесценции более чем за 500 детьми с различными клиническими формами и вариантами течения иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) и клещевого энцефалита (КЭ), поступавшими в клинику нейроинфекций НИИ детских инфекций в течение последних 12 лет, а также содержит анализ литературных источников, посвященных редким формам клещевых инфекций.

Книга состоит из 4 частей: первая часть посвящена характеристике клещей, вопросам этиологии и лабораторной диагностики, передаваемых ими инфекций, а последующие три – различным нозологическим формам: иксодовому клещевому боррелиозу (часть 2), клещевому энцефалиту (часть 3), редким клещевым инфекциям (часть 4). Первая часть состоит из двух глав, одна из которых отражает морфофизиологические и эпидемиологические аспекты иксодовых и аргасовых клещей, а другая – этиологию и лабораторную диагностику. Название и содержание 3-й и 4-й глав полностью соответствует 2-й и 3-й частям книги. 4-я часть монографии представлена четырьмя главами (с 5-й по 8-ю), посвященными редким этиологическим формам клещевых инфекций: вирусам, бактериям, риккетсиям, простейшим.

Глава 1, характеризующая различные аспекты жизнедеятельности клещей, имеет не только ознакомительный интерес для практических врачей, но и позволяет разобраться в эпидемиологии клещевых инфекций, взаимоотношении возбудителей между собой в одном переносчике, что помога-

ет в понимании течения микст-форм заболевания. В главе 2 «Лабораторная диагностика клещевых инфекций» описаны современные методы диагностики клещевых инфекций, используемые в России и существующие только за рубежом. Следует отметить, что наибольший интерес вызывают 3-я и 4-я главы, представляющие собственные данные по основным нозологическим формам клещевых инфекций – иксодовому клещевому боррелиозу и клещевому энцефалиту. Каждая из глав содержит современные сведения по этиологии и эпидемиологии этих заболеваний, данные заболеваемости среди детей и взрослых. Существенный интерес представляют подглавы, касающиеся патогенеза, где особое место занимают иммунологические нарушения при различных клинических формах и вариантах течения этих заболеваний, отражающие как обзор литературных сведений, так и собственные данные, полученные в результате многолетних диссертационных исследований. Научно-практический интерес представляют и результаты, полученные при изучении патобиохимических механизмов, основанные на исследованиях белково-пептидного пула ЦСЖ и свободно-радикального окисления ЦСЖ и крови при нейроформах этих инфекций. Результаты, полученные авторами при исследовании патогенеза этих инфекций, позволяют по-новому посмотреть на механизмы формирования подострого и хронического течения, прогнозировать исходы заболевания и помогают обосновать некоторые терапевтические подходы. Большое практическое и научное значение имеют подглавы, характеризующие особенности клинических проявлений ИКБ и КЭ с учетом возраста. Эти разделы содержат большое количество собственных наблюдений, оформленные в клинические примеры, иллюстрированные значительным числом фотографий и МР-томограмм головного и спинного мозга в динамике заболевания. В главах имеются разработанные авторами и используемые в практической работе классификации этих нозологических форм. Большой интерес вызывают разделы, посвященные современным нейрофизиологическим методам, в том числе ЭНМГ, методике вызванных потенциалов, ЭЭГ, а также лучевой диагностике при формах КЭ и ИКБ, протекающих с поражением нервной системы.

В подглавах авторами предлагаются собственные дифференциально-диагностические лучевые критерии при этих инфекциях. Особое практическое значение представляют подглавы, посвященные дифференциальной диагностике как ИКБ, так и КЭ, а также описывающие новые подходы к лечению ИКБ и КЭ, содержащие как этиологические, так и патогенетические и симптоматические средства с указанием доз препаратов, длительности их назначения в зависимости от клинической формы, течения и возраста заболевшего ребенка. Предлагаемые авторами новые схемы терапевтической тактики с использованием современных препаратов являются высокоэффективными и позволяют существенно улучшить исходы этих инфекций у детей. В подглавах «Исходы и прогноз» авторами представлены параметры прогнозирования течения заболеваний и даны современные исходы в зависимости от терапии, возраста заболевших, длительности и клинической формы. Большое значение имеют разработанные в клинике вопросы диспансеризации и поэтапной реабилитации, позволяющие улучшить прогноз. В разделах, посвященных диспансеризации за переболевшими, предложены схемы клиничко-лабораторного и инструментального мониторинга в зависимости от форм, степени тяжести и течения для каждой из инфекций. Следует подчеркнуть, что обе главы содержат большое количество табличного материала, что существенно облегчает восприятие информации.

Важное значение имеют и четыре главы, посвященные редким инфекциям, передающимся человеку при укусе клеща. Большинство этих инфекций изучены достаточно давно, но отдельные формы являются пока новыми, например, бабезиоз. Разделение глав основано на разнообразии нозологических форм клещевых инфекций, вызываемых разными возбудителями. Так, глава 5 отражает этиологию, эпидемиологию, патогенез и клинику редких нозологических форм вирусных

клещевых инфекций, часть из которых вызывает развитие энцефалита, а другая — преимущественно расстройства гомеостаза. В главе 6 представлены 2 нозологические формы редких бактериальных инфекций: аргасовые боррелиозы или клещевые возвратные тифы и туляремия. Заболевания встречаются на территории России и знание их клиники и лечения необходимы каждому практикующему врачу. Глава 7 посвящена целой группе клещевых инфекций, вызываемых риккетсиями. Отдельные заболевания, например, гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз, в последние годы начали диагностироваться и на территории Северо-Западного региона России, а большая часть этих инфекций встречается только за рубежом (японский, австралийский, везикулезный риккетсиозы и т.д.). В главе 8 представлены современные данные о бабезиозе, вызываемом простейшими, диагностика которого у человека пока не налажена в России, но инфекция широко распространена на европейской территории, о чем свидетельствуют данные по исследованию клещей-переносчиков.

Следует отметить, что клинический полиморфизм клещевых инфекций делает эту проблему полидисциплинарной, затрагивающей профессиональные интересы дерматологов, ревматологов, окулистов, неврологов, терапевтов, паразитологов, микробиологов, эпидемиологов, кардиологов, гепатологов, педиатров, аллергологов. Это объясняет круг специалистов, для которых проблема клещевых инфекций является актуальной.

Монография «Клещевые инфекции у детей» является современным научно-практическим руководством и настольной книгой всех врачей, встречающихся с клещевыми инфекциями. Книга, основанная на собственном опыте авторов, бесценна и служит мощным стимулом для совершенствования профессиональных знаний и определяет пути дальнейшего изучения проблемы клещевых инфекций у детей.

*Заведующий кафедрой нервных болезней с основами нейрохирургии  
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета  
им. академика И.П. Павлова академик РАН,  
академик ЕА АМН, доктор медицинских наук,  
профессор А.А. Скоромец*

## НАУЧНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

**11 февраля 2010 г.** в Санкт-Петербурге в Научно-исследовательском институте детских инфекций в 6-й раз был проведен **Региональный научно-практический семинар «Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты у детей – 2010».**

Открывая научно-практический семинар, директор ФГУ «НИИДИ ФМБА России», заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор Ю.В. Лобзин отметил сохраняющуюся актуальность проблемы менингококковой инфекции. Среди всех инвазивных инфекций менингококковая инфекция требует особого подхода к организации диагностики и оказанию скорой и неотложной медицинской помощи. Генерализованные формы менингококковой инфекции, наиболее часто встречающиеся в детском возрасте, при поздно начатом лечении дают высокий процент летальности.

Участникам семинара была представлена доступная широкому кругу врачей научно-практическая информация по инфекционным поражениям центральной нервной системы бактериальной этиологии. Основные проблемы рассмотрены в возрастном аспекте. Обобщен опыт отечественных и зарубежных школ и личный опыт авторов сообщений. Также были заслушаны и обсуждены 6 докладов участников семинара, посвященных современным нозологическим формам бактериальных гнойных менингитов (БГМ) у детей, региональным особенностям их течения, выявлению факторов риска их развития; современной терапевтической тактике и реабилитации, противоэпидемическим мероприятиям, принципам специфической профилактики инфекций. Отдельным выступлением были представлены особенности течения и лечения инфекций у ВИЧ-инфицированных детей.

На конференции обсуждалась эпидемиологическая ситуация менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов у детей по итогам 2009 г. В возрастной структуре всех (в том числе и неуточненной этиологии) бактериальных гнойных менингитов преобладают дети старшей возрастной группы. Уровень заболеваемости детей превышает таковой среди взрослых. Именно для детского населения характерна высокая частота развития генерализованных форм менингококковой инфекции. В значительной степени риск развития летального исхода, например, при менингококковой инфекции, зависит от возраста ребенка: чем

младше, тем выше вероятность неблагоприятного исхода. Наиболее тяжело протекающие менингиты гемофильной природы поражают, главным образом, детей до 6 лет. В общей серогрупповой характеристике преобладают менингококки серогруппы В, в меньшей степени — С и А. Учет этих показателей важен ввиду увеличения миграционных потоков населения в Северо-Западном регионе за счет туризма, поиска мест трудоустройства и пр. Это имеет существенное эпидемиологическое значение в отношении распространения инфекции. Вниманию гостей и участников семинара были представлены обозначенные опорные пункты современных особенностей менингококковой инфекции, которые так или иначе являются причиной диагностических ошибок. Были рассмотрены мероприятия в очаге менингококковой инфекции, в отношении больных генерализованной формой, представлены тематические директивные документы.

Обсуждался этиологический пейзаж бактериальных гнойных менингитов у детей. Важный акцент был сделан на социально-экономической значимости менингитов, характеризующихся тяжелым течением и нередко неблагоприятным исходом; изменчивости, многообразии механизмов и причин изменчивости возбудителей; неполной регистрации случаев бактериальных гнойных менингитов или ее отсутствию; отсутствию микробиологического и эпидемиологического мониторинга слежения за БГМ в регионах; низким уровне бактериологической диагностики БГМ. Скачкообразный характер трансформации генома менингококка, а также обмен генетическим материалом являются основой для появления новых и формирования возбудителей с непредсказуемой патогенностью и эпидемическими последствиями. Была определена роль современных анализаторов и максимальная автоматизация всех процессов на всех диагностических этапах, а также внедрение метода серийных разведений для определения чувствительности, что является стандартом бактериальной диагностики гнойных менингитов, позволяющим гарантировать качество проводимых исследований. Механизмы антибактериальной резистентности возбудителей гнойных менингитов и ее клиническое значение определяются стандартами оценки чувствительности и интерпретации результатов (CLSI, EUCAST) — микробиологическими и клинически ориентированными критери-

ями чувствительности. Однозначная корреляция между клинической и микробиологической устойчивостью отсутствует. Клинические критерии чувствительности во многом субъективны и изменяются по мере накопления новой информации.

Регламентация оценки антибиотикочувствительности в нашей стране проводится государственным санитарно-эпидемиологическим нормированием Российской Федерации с использованием методических указаний по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Подчеркнуто, что регистрация неудач антибиотикотерапии является необходимым условием ее оптимизации. Были рассмотрены проблемы оценки и критериев чувствительности к пенициллину, фармакодинамическое обоснование доз пенициллина для лечения пневмококковой пневмонии, целенаправленная терапия *N. Meningitidis* менингита в зависимости от чувствительности флоры.

Необходимо отметить, что оценка эффективности антибиотикотерапии требует постоянного сотрудничества клиницистов и микробиологов, а стандартизация методов оценки антибиотикочувствительности и наблюдение за распространением резистентности на национальном и региональном уровне являются основой разработки стандартов антибиотикотерапии.

Широкое обсуждение получило сообщение о клинических особенностях гипертоксических форм менингококковой инфекции у детей. В выступлении была представлена структура острых нейроинфекций у детей за период 2007–2009 гг. с практически равным распределением бактериальных гнойных и серозных менингитов, вирусных энцефалитов, менингококковой и клещевой инфекции, поражения периферической нервной системы. В структуре менингококковой инфекции у детей за данный период 43,8% составляли большие гипертоксической формой. В возрастной структуре менингококковой инфекции, в том числе гипертоксических ее форм, отмечено преобладание детей раннего возраста.

Акцентируется внимание на опорно-диагностических признаках гипертоксической формы менингококковой инфекции: структуре осложнений гипертоксических форм – инфекционно-токсическом шоке, ДВС-синдроме, синдроме Уотерхауза – Фридериксена, синдроме полиорганной недостаточности. Ранний возраст детей (до 1 года) отмечен как прогностически неблагоприятный признак гипертоксической формы менингококковой инфекции. К прогностически неблагоприятным признакам отнесены также: быстрое нарастание геморрагической сливной сыпи с некротическим компонентом, преимущественное расположение сыпи на лице, низкое артериальное

давление, плохо поддающееся коррекции гормонами, гипотермия, отсутствие менингита, отсутствие лейкоцитоза в крови, тромбоцитопения. В возрастной структуре летальности при менингококковой инфекции в 2009 г. зарегистрирован высокий уровень летальности среди детей 3–7 и 12–18 лет, что не является характерным.

Ошибки на догоспитальном этапе являются следствием: поздней диагностики менингококковой инфекции при типичной клинической картине; неверной дозы вводимого на догоспитальном этапе преднизолона, несоответствующего степени инфекционно-токсического шока; неадекватного пути введения медикаментозных средств, отсутствия инфузионной терапии; небрежного ведения медицинской документации.

В заключение выступления предложена схема рекомендуемых мероприятий при гипертоксической форме менингококковой инфекции, сопровождающихся инфекционно-токсическим шоком и отеком головного мозга на догоспитальном этапе (согласно Приложению к распоряжению КЗ Администрации СПб и Центра ГСЭН в СПб № 322-р/29 от 7.09.2000 г. «О проведении эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами, их диагностики и профилактики»). Данная схема включает опорные диагностические признаки менингококковой инфекции, организационные мероприятия и манипуляции, последовательность терапии, дозы и способ применения, а также алгоритм стартовой этиотропной терапии менингококковой инфекции в стационаре.

Вакцинопрофилактика инфекций должна стать приоритетным направлением профилактической медицины. Современные особенности специфической профилактики менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов, представленные в одном из докладов, включали основные законодательные и нормативно-правовые документы по иммунопрофилактике менингококковой инфекции с определением тактики иммунизации по экстренным показаниям в очаге и профилактической вакцинации по эпидпоказаниям при угрозе эпидемического подъема.

В выступлении была представлена классификация менингококковых вакцин с освещением проблем вакцинопрофилактики менингококковой инфекции, заключающихся в отсутствии универсальной вакцины для профилактики менингококковой инфекции; трудностях в разработке вакцин для профилактики менингококковой инфекции серогруппы В; отсутствии данных о продолжительности специфического иммунитета после вакцинации, зависящей от групповой принадлежности менингококка, возраста и пр.; недооценкой всех факторов риска и показаний к вакцинации.

Показаны основные свойства вакцин против пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа В, зарегистрированных в России. Отмечена возможность этапности внедрения вакцинопрофилактики гемофильной инфекции.

Представлено влияние вакцинации против менингококковой инфекции и бактериальных гнойных возбудителей среди детей определенного возраста.

Вечернее заседание научно-практического семинара было посвящено разбору клинических случаев менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов у детей с обсуждением всех имеющихся и потенциально возможных диагностических ошибок в процессе ведения ребенка. Так, был представлен разбор клинического случая менингококковой инфекции у ВИЧ-инфицированного ребенка; гипертоксической формы менингококковой инфекции у подростка с представлением особенностей течения инфекции, обусловленной возрастным аспектом. Был рассмотрен клинический случай пневмококкового менингита у ребенка раннего возраста; случай субдуральной гематомы и опухоли головного мозга, имитирующие менингит, а также разбор клинического случая гемофильного менингита у подростка.

Участники семинара констатировали, что успех и эффективность действий врачей зависят от ряда существенных факторов:

- эффективности противoinфекционной вакцинопрофилактики;
- необходимости четкого клинико-эпидемиологического анализа и научного предвидения возможного течения инфекционного процесса, с учетом биологических свойств циркулирующих возбудителей, фонового состояния организма ребенка и наличия у него хронической соматической патологии;
- усовершенствования диагностических и дифференциально-диагностических приемов с использованием современных средств бактериологического и вирусологического контроля;
- оценки состояния иммуногенетического статуса организма ребенка, способности его защитных механизмов реагировать на воздействие инфекционных агентов и раннего определения прогностических критериев развития болезни;
- своевременного начала адресной терапевтической коррекции для предупреждения осложненного течения инфекционного процесса и неблагоприятных исходов заболевания;
- эффективности системы активной диспансеризации реконвалесцентов.

По итогам работы научно-практического семинара была принята резолюция:

1. Считать проведенный научно-практический семинар актуальным, чрезвычайно значимым для практического здравоохранения.

2. Обратить внимание медицинского сообщества города и области на остроту проблемы менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов, поиски решения которой позволят существенно улучшить качество жизни в стране, прежде всего – детского населения как репродуктивного и трудового потенциала государства.

3. Активно содействовать внедрению в работу детских стационаров, амбулаторных и других медицинских учреждений города новейших достижений медицинской науки по выявлению факторов риска развития, совершенствованию диагностической тактики для своевременных и экстренных мероприятий, направленных на предупреждение неблагоприятных исходов инфекционного процесса.

4. Представить современные сведения по проблеме менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов, их социальной и практической значимости по этиологическим и эпидемиологическим аспектам с учетом новых нормативных документов на ежегодном научно-практическом семинаре «Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты» в 2011 г.

**16 марта 2010 г.** в Санкт-Петербурге в Научно-исследовательском институте детских инфекций состоялась **XXXII Итоговая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2010»**, на которой были представлены результаты научной деятельности ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России» (ФГУ «НИИДИ ФМБА России») за прошедший год. Конференция прошла под председательством директора ФГУ «НИИДИ ФМБА России», заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН, профессора Ю.В. Лобзина и заместителя директора по научной работе профессора Н.В. Скрипченко. На конференции было представлено обоснование введения специальности «инфекционные болезни у детей» и ее социальное значение с обсуждением стандарта профессиональной деятельности детского инфекциониста. В ходе научного заседания были заслушаны и обсуждены 25 докладов участников конференции, посвященных современным нозологическим формам и распространенности инфекционных заболеваний у детей, региональным особенностям их течения, выявлению факторов риска их развития; современной терапевтической тактике и реабилитации, противоэпидемическим мероприятиям, патогенетическим принципам назначения иммуно-

модуляторов при специфической профилактике инфекций.

Следует отметить, что 70% докладов было посвящено обоснованию и совершенствованию методов ранней диагностики инфекционных заболеваний. Отмечалось, что включение молекулярных методов диагностики, а также основных критериев нарушений системы гемостаза при инфекционных заболеваниях у детей в алгоритм обследования перспективно в целях коррекции терапии и улучшения результатов лечения.

Одной из важных проблем, которые обсуждались на конференции, была проблема оценки риска врожденной ЦМВ-инфекции и ее диагностики на ранних сроках беременности. Предложено проведение полимеразной цепной реакции, наряду с серологическими методами исследования. При диагностике же внутриутробных инфекций и уточнении пути инфицирования подчеркнута значимость исследования последа. Широко обсуждались современные подходы к ультразвуковой диагностике инфекционного поражения головного мозга у детей, включающие комплексную оценку структуры головного мозга в режиме реального времени в сочетании с исследованием скоростных параметров кровотока, позволяющие оценить выраженность структурно-функционального дефицита в острый период заболевания, своевременно диагностировать осложненное течение процесса. Это дает более надежные критерии для прогнозирования течения инфекционного заболевания головного мозга у детей. Отдельное сообщение было посвящено электронейромиографической диагностике, в том числе повторной, невротий малоберцового нерва при острых вялых параличах у детей. Ее значимость заключается в возможности дифференцировать поражение, определить уровень, степень и характер нарушений, прогнозирования исходов невротии малоберцового нерва.

Кроме того, были показаны диагностические возможности для мониторинга восстановительных процессов ЦНС в период реабилитации при нейроинфекциях у детей с представлением алгоритма нейросонографической диагностики неотложных состояний и критериев оценки электроэнцефалографических показателей. Обсужден алгоритм терапевтической тактики и критерии прогнозирования исходов лейкоэнцефалитов у детей, представленный в одном из докладов. Данный алгоритм, как и критерии прогнозирования, определяется этиологическим фактором, объемом, глубиной и характером поражения, выявляемыми при различных лучевых обследованиях и исследовании вызванных потенциалов, отражающими этапы воспалительного процесса в ЦНС с развитием отека, демиелинизации и дегенерации. К кри-

териям прогноза трансформаций лейкоэнцефалитов в рассеянный склероз у подростков относят: возраст, пол, наличие ретробульбарного неврита, выявление более 10 очагов в белом веществе ЦНС и изменение продукции половых гормонов.

Практическому здравоохранению предложено: использование экспрессного метода диагностики сальмонеллезно-протозойной микст-инфекции, позволяющего оперативно осуществлять одновременное определение кислотоустойчивых кишечных простейших, лямблий, сальмонелл; с прогностической целью – исследование белков и белковых индексов при остром течении демиелинизирующих заболеваний, поскольку состав ЦСЖ при различных формах демиелинизирующих заболеваний характеризуется различной степенью отклонений в биохимическом аспекте.

Особое место на конференции было уделено уточнению причин хронизации инфекционных заболеваний. Так, был предложен способ определения степени тяжести хронического инфекционного мононуклеоза у детей, позволяющий стандартизировать его диагностику и оптимизировать терапию. Разработаны статистически достоверные информативные формулы линейно-классификационных функций, в которые включены показатели, наиболее значимые для оценки тяжести хронической ВЭБ и ЦМВ инфекции. Способ позволяет определить тяжесть заболевания с достоверностью 93%.

В выступлениях приведены доказательства того, что этиологические факторы рецидивирующих респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей представлены, главным образом, ассоциацией герпесвирусов в сочетании с бактериальными возбудителями с преобладанием *St. aureus* и *S. pneumoniae*.

Показано, что в период пандемии гриппа А (H1N1) в 2009 г. в возрастной структуре заболеваемости преобладали дети первых трех лет жизни. В 84,2% случаях грипп А (H1N1) протекал в среднетяжелой форме. В структуре осложнений пандемического гриппа у 26% детей выявляли поражения ЛОР-органов, с преобладанием общеинтоксикационных синдромов над катаральными. Отмечена большая длительность лихорадки, достоверно чаще – гипертермия выше 40°C, лейкопения. Показана неэффективность рутинных серологических методов диагностики (РТГА), особенно у детей раннего возраста.

Затрагивались и проблемы развития пневмоний. Выявлены достоверные различия в течении пневмоний у детей различных этнических групп Крайнего Севера с раскрытием особенностей развития оксидативного стресса (показателей свободного радикального окисления в эритроцитах, активности супероксиддисмутазы).



Предложенный к рассмотрению участниками конференции рациональный и комплексный подход к диагностике и терапии острых кишечных инфекций приводит к улучшению знаний о структуре инфекционных диарей у детей, позволяет избежать необоснованной антимикробной терапии, способствует сокращению сроков заболевания, предотвращает затяжное течение и длительное выделение возбудителя, являясь основой профилактики рецидивов заболевания.

В структуре диарейных заболеваний у детей в Санкт-Петербурге за период 2007 – 2009 гг. отмечены изменения за счёт роста вирусных диарей, что связано, в первую очередь, с внедрением современных методов диагностики. Отмечен рост количества больных с ротавирусной инфекцией, что, по всей вероятности, обусловлено сменой циркулирующего генотипа. Особенности течения бактериальных кишечных инфекций у детей представлены преобладанием эшерихиозов, повышением процента выделения кампилобактера.

Определение классических критериев синдрома системного воспалительного ответа при бактериальных гнойных менингитах у детей уже в первые часы от начала заболевания путем определения веществ с низкой и средней молекулярной массой может быть полезно для выявления групп высокого риска по развитию инфекционно-токсического шока и отека головного мозга. Однако отсутствие их в острый период заболевания у детей не может полностью исключить осложненное течение процесса. В сообщении по проблеме гетерогенности судорожного синдрома инфекционного генеза, в основе которого лежат разные причины и патогенетические механизмы развития судорог, подчеркнута необходимость дифференцированного подхода к диагностике пароксизмальных состояний при инфекционных заболеваниях у детей, выбору адекватной тактики терапии и диспансерного наблюдения. Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности иксодового клещевого боррелиоза определяются циркуляцией «нового» вида боррелий (*Borrelia miyamotoi*) – возбудителя безэритемных форм иксодового клещевого боррелиоза, что является основанием для включения в комплекс

методик обследования на клещевые инфекции тест-системы для ее выявления. У пациентов, инфицированных *B. miyamotoi*, в клинике доминируют выраженная общемозговая симптоматика в сочетании с судорожным и менингеальным синдромом на фоне высокой лихорадки и характерных изменений в гемограмме в виде тромбоцитопении и лейкопении со сдвигом формулы влево. Продолжительность инкубационного периода у школьников и подростков больше в сравнении с детьми младшего возраста и дошкольниками, снижена частота встречаемости регионарной лимфаденопатии вне зависимости от клинической формы инфекции и преобладание фебрильной лихорадки в сочетании с общемозговой симптоматикой.

Профессиональный интерес у специалистов вызвали доклады, в которых были представлены современные особенности течения отдельных заболеваний. Так, клинико-эпидемиологические особенности гепатита А у детей на современном этапе включают сохранение тенденции к снижению показателей заболеваемости, преобладание среди заболевших детей дошкольного и младшего школьного возраста в связи с повышением частоты инфицированности в детских учреждениях, увеличение частоты безжелтушных форм заболевания за счет улучшения качества диагностики. Имеется отчетливая тенденция к выявлению Ig G HAV у больных с различными аутоиммунными заболеваниями, включая АИГ, по сравнению с соматически здоровыми детьми.

Согласно представленным результатам исследований, включение в алгоритм диагностики неонатальных гепатитов проведения биопсии печени и МРТ-холангиографии, а также метода иммуногистохимии, позволяет безошибочно определить этиологический фактор и расширить возможности терапии, что улучшает прогноз и снижает летальность в данной возрастной группе.

При заключительном обсуждении и подведении итогов конференции отмечена приоритетность представленных результатов научных исследований, проводимых в ФГУ «НИИДИ ФМБА России», их практическая значимость, на что указывает их социальная и экономическая эффективность.

*Подготовила Л.Н. Степанова*

## II ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

**29–31 марта 2010 г.** в Москве под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Российской академии медицинских наук, Российского фонда фундаментальных исследований, Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Национального научного общества инфекционистов, Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов состоялся **II Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням.**

Работу Конгресса открыл председатель правления Национального научного общества инфекционистов академик РАМН профессор Валентин Иванович Покровский. С приветственным словом к участникам Конгресса обратился представитель Государственной Думы РФ, который выразил уверенность в том, что данный научный форум будет способствовать укреплению Национального научного общества инфекционистов (ННОИ) как структуры, определяющей стратегию развития науки и практики в области инфекционных болезней в нашей стране.

Состоялось общее собрание членов национального научного общества инфекционистов, которое отметило, что в Конгрессе приняло участие более 1200 делегатов из 61 региона РФ и 4 иностранных государств. За 3 дня работы Конгресса проведено 3 пленарных заседания, 48 симпозиумов, на которых было представлено 227 докладов.

В принятой единогласно Резолюции Конгресса сформулированы основные перспективные задачи в области научного обеспечения и оказания высококвалифицированной помощи инфекционным больным:

- проведение научных исследований по изучению патогенеза, клинических проявлений, профилактики и лечению инфекционных заболеваний и их осложнений;
- разработка отечественных диагностических средств, лекарственных и иммунобиологических препаратов для лечения распространенных инфекционных болезней;
- внедрение в практическое здравоохранение молекулярно-генетических методов диагностики и наследственной предрасположенности к инфекционным болезням;

- исследование молекулярных механизмов развития резистентности микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов, к применяемым лекарственным средствам и дезинфектантам;

- разработка научно обоснованных национальных рекомендаций и стандартов лечения инфекционных паразитарных и микологических больных на всех этапах оказания медицинской помощи;

- подготовка научно обоснованных рекомендаций по профилактике инфекционных заболеваний;

- оптимизация курсов до- и последипломной подготовки врачей по инфекционным, паразитарным болезням и микозам;

- развитие и внедрение дистанционных технологий обучения в виде непрерывно действующих семинаров и телеконференций;

- подготовка преподавателей кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии по современным методам диагностики, профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов;

- разработка и внедрение критериев оценки трудоспособности и качества жизни с последующей реабилитационной программой для больных, перенесших инфекционные болезни;

- разработка нормативных документов, регламентирующих работу инфекционной службы на современном этапе, в том числе порядка оказания помощи инфекционным больным;

- совершенствование регистрации и системы отчетности на основе современных информационных технологий и создание регистров по отдельным нозологиям; создание единой федеральной компьютерной сети с унифицированной базой данных больных ВИЧ-инфекцией, хроническими вирусными гепатитами и туберкулезом.

- подготовка и внедрение для врачей общей практики доступных алгоритмов диагностики основных инфекционных заболеваний.

- подготовка методических материалов для практического здравоохранения по медико-гигиеническому обучению населения профилактике инфекционных заболеваний и школ по лечению пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями.

Участники Конгресса считают целесообразным обратиться с предложениями:

1. В Федеральную службу по защите прав потребителей и благополучия человека по созданию во ФГУН ЦНИИЭ национальной базы данных генетических последовательностей актуальных возбудителей инфекционных болезней, в том числе новых и возвращающихся инфекций.

2. В Минздравсоцразвития РФ по:

– совершенствованию организации медицинской помощи инфекционным больным и профилактики инфекционных болезней;

– созданию Национального экспертного совета по вакцинопрофилактике, внесению изменений в Национальный календарь вакцинопрофилактики;

– пересмотру обучающего компонента по паразитарным болезням и микозам в процессе подготовки медицинских работников на додипломном этапе.

Рекомендовать редакционным коллегиям профильных журналов опубликовать материалы пленарных и актуальных секционных докладов.

Участники Конгресса считают необходимым проведение Конгресса по инфекционным болезням ежегодно, очередного Пленума правления ННОИ в октябре 2010 г. на базе Кубанского государственного медицинского университета.

*Подготовил В.М. Волжанин*

## АНОНСЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

В Санкт-Петербурге 6–7 октября 2010 г. пройдет всероссийский ежегодный конгресс «**Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика**».

### Научный комитет

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

НИИ детских инфекций

Ответственный секретарь Оргкомитета:

Валерий Михайлович Волжанин.

Телефон: 8(812) 347-64-53; 8(812) 234-10-38.

Факс: 8(812) 234-96-91; 8(812) 347-64-53.

E-mail: scs@niidi.ru.

### Научные направления:

- вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии;
- нейроинфекции;
- вирусные инфекции;
- бактериальные инфекции;
- паразитарные болезни;
- микозы;
- госпитальная инфекция;
- проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия;
- врожденные инфекции;
- профилактика инфекционных заболеваний у детей.

### Формы участия

- аккредитованный участник конгресса;
- устный доклад;
- стендовый доклад;
- публикация тезисов;

Срок подачи тезисов – до 15 июля 2010 г.

Тезисы докладов направлять только по e-mail: [наука@niidi.ru](mailto:наука@niidi.ru) вложенным файлом, выполненном в текстовом редакторе Word (каждый тезис отправляется отдельным файлом), вместе с от-

сканированной квитанцией об оплате публикационного взноса с пометкой в разделе «Тема» «Тезисы на конгресс, фамилия, инициалы первого автора».

Просим указывать контактный телефон и e-mail, а также сообщать о желании выступить с докладом на конгрессе!

После отправки материалов обязательно убедитесь в подтверждении получения Вашего сообщения Оргкомитетом конференции (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты).

Правила представления тезисов:

- параметры страницы: А4 (210×297 мм);
- объем: не более 1 страницы;
- поля страницы: все по 2,5 см;
- шрифт: Times New Roman;
- кегль шрифта: 12 пунктов;
- межстрочный интервал: одинарный;
- указываются фамилия и инициалы автора (строчными буквами), заглавие (прописными), город (строчными буквами).

Иллюстрации, таблицы и формулы не принимаются.

Тезисы, не соответствующие тематике конференции или оформленные с нарушением правил, к публикации не принимаются.

Стоимость одной публикации – 300 рублей.

Почтовый перевод с получением до 10 сентября 2010 г. направлять по адресу: 191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2, Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье», Островской Елене Аркадьевне.

Информационная поддержка: «Журнал инфектологии» ([www.niidi.ru](http://www.niidi.ru)), «Вестник инфектологии и паразитологии» ([www.infectology.ru](http://www.infectology.ru)).

В Санкт-Петербурге 1 – 3 декабря 2010 г. состоится **Первый конгресс Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням.**

**Рабочая группа оргкомитета:**

Ответственный секретарь оргкомитета:

Доцент *Валерий Михайлович Волжанин*

Тел/факс. 8 (812) 347-64-53

E-mail: [scs@niidi.ru](mailto:scs@niidi.ru)

Доцент *Сергей Михайлович Захаренко*

Тел. (812) 292-34-33

E-mail: [infectology\\_vma@mail.ru](mailto:infectology_vma@mail.ru)

Доцент *Михаил Федорович Лебедев*

8 (812) 640-26-94

E-mail: [lmf53@mail.ru](mailto:lmf53@mail.ru)

**Научные направления Конгресса:**

- бактериальные инфекции;
- вирусные инфекции;
- микозы;
- тропические и паразитарные болезни;
- госпитальные инфекции;
- проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия;
- интенсивная терапия инфекционных больных;
- патогенетическая терапия инфекционных и паразитарных заболеваний;
- вакцинопрофилактика.

**Тезисы**

Срок подачи тезисов – до 15 сентября 2010 г.

Тезисы докладов направлять только по e-mail: [market@igm-spb.ru](mailto:market@igm-spb.ru) вложенным файлом, выполненным в текстовом редакторе Word (каждый тезис отправляется отдельным файлом с указанием фамилии и инициалов первого автора), вместе с отсканированной квитанцией об оплате публикационного взноса. В поле сообщения «Тема» указать: «Конгресс».

Просим указывать контактный телефон и e-mail.

После отправки материалов обязательно убедитесь в подтверждении получения Вашего сообще-

ния редколлегией Конгресса (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты).

Правила представления тезисов:

- параметры страницы: А4 (210×297 мм);
- объем: не более 1 страницы;
- поля страницы: все по 2,5 см;
- шрифт: Times New Roman;
- кегль шрифта: 12 пунктов;
- межстрочный интервал: одинарный;
- указываются фамилия и инициалы автора (строчными буквами), заглавие (прописными), город (строчными буквами), страна (строчными буквами).

Иллюстрации, таблицы и формулы не принимаются.

Тезисы, не соответствующие тематике Конгресса или оформленные с нарушением правил, к публикации не принимаются.

Стоимость одной публикации – 300 рублей.

Оплата Банковским переводом.

Реквизиты для оплаты:

ООО ИНГИЛС, ИНН 7810092147, КПП 781001001.

р/с 40702810800000009098 в ОАО «Балтинвестбанк», г. Санкт-Петербург (для расчетов в рублях РФ).

к/с 30101810500000000705 БИК 044030705.

Назначение платежа: Тезисы – Первый Конгресс.

Квитанцию для оплаты можно распечатать на сайте [www.igm-spb.ru](http://www.igm-spb.ru)

**Доклады**

Заявки на доклады для включения их в программу Конгресса следует направлять в адрес Оргкомитета до 1 октября 2010 г. на адрес электронной почты: [infectology\\_vma@mail.ru](mailto:infectology_vma@mail.ru)

Информационная поддержка: «Журнал инфектологии» ([www.igm-spb.ru](http://www.igm-spb.ru)), «Вестник инфектологии и паразитологии» ([www.infectology.ru](http://www.infectology.ru)).

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует теоретические обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, сведения о защите диссертаций в профильных советах.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строками, со стандартными полями (слева — 3 см, справа — 1 см, сверху и снизу — 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на электронном носителе (CD-диск, дискета). Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов. Кроме того, все работы, за исключением оригинальных исследований, могут быть присланы по электронной почте на адрес: gusevden-70@mail.ru

2. Объем обзорных статей не должен превышать 30 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

3. На отдельной странице указываются фамилия, имя, отчество всех авторов, их место работы и должности, название статьи (**на русском и английском языках**), наименование учреждения, где выполнена работа, **телефонный номер и e-mail автора, ответственного за связь с редакцией**.

4. В начале первой страницы по центру указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), название учреждения (й) и города (для иностранных авторов — также страны) **на русском и английском языках**.

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не более 250 слов каждая). В резюме должны быть из-

ложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. В конце должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (не более 8)**. Далее следует текст статьи. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с первой.

6. Текст статьи, в которой представляются оригинальные материалы, должен состоять из введения и выделяемых заголовками разделов: «**Цель исследования**», «**Задачи исследования**», «**Материалы и методы исследования**», «**Результаты исследования**», «**Обсуждение**», «**Выводы**», «**Список литературы**». Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну.

7. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония).

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Под-

рисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

#### **Примеры:**

##### **Книга с одним автором**

Небылицын, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицын. — М. : Педагогика, 1990. — 144 с.

##### **Книга с двумя авторами**

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб. : Гиппократ, 1994. — 320 с.

##### **Книга с тремя авторами**

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов — СПб. : Наука, 2005. — 254 с.

##### **Книга с четырьмя авторами и более**

Теория зарубежной судебной медицины : учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М. : Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

##### **Автореферат диссертации**

Еременко, В.И. О центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб. : ВМедА, 1997. — 34 с.

##### **Из сборника**

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения : тезисы докл. науч. конф. — СПб. : ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жу-

ковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». — М. : Наука, 2003. — С. 17–19.

##### **Глава или раздел из книги**

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб. : ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1, гл. 2. — С. 124–169.

##### **Из журнала**

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

##### **Из газеты**

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — №8(1332). — С. 5.

Фомин Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

##### **Статья из продолжающегося издания**

Линденбратен, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбратен // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. — 1993. — Вып. 1. — С. 36–45.

##### **Патент**

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

15. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

Справки по телефону: +7-901-375-15-19, факс: 8(812)234-96-91, e-mail: gusevden-70@mail.ru