

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

Редколлегия «Журнала инфектологии» поздравляет кафедру инфекционных заболеваний у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии с двадцатилетним юбилеем. Ваша кафедра уникальна тем, что все ее сотрудники являются также сотрудниками Научно-исследовательского института детских инфекций. Это сплоченный и дружный коллектив единомышленников, тружеников. Труд педиатра — сам по себе бесценен, а труд педиатра — научного сотрудника — педагога уникален вдвойне, поскольку это не только ежедневная борьба за здоровье и жизнь детей, но еще и непрерывная научно-исследовательская, организационно-методическая и образовательная деятельность. Ваш энтузиазм, неиссякаемая энергия, работоспособность поражают. За прошедшие годы кафедра внесла значительный вклад в развитие здравоохранения страны, подготовив свыше

восемью тысяч высококвалифицированных специалистов в области детских инфекций, которые в своей деятельности сочетают глубокие фундаментальные знания и необходимые практические навыки при работе в лечебных учреждениях многих регионов Российской Федерации.

Сотрудники кафедры активно принимают участие в разработке медицинских стандартов и других проектов, разрабатываемых и курируемых Министерством. Слушатели кафедры участвовали и участвуют в формировании нового облика отечественной медицины.

Поздравляем коллектив и многочисленных выпускников с двадцатилетием кафедры. Желаем новых творческих идей, дальнейших успехов в подготовке высококвалифицированных кадров, столь необходимых для эффективного социально-экономического развития нашей страны, её регионов.

Редколлегия «Журнала инфектологии»

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА ИНФЕКЦИЮ

Г.Ф. Железникова

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

Regulatory t cells in immune response to infection

G.F. Zheleznikova

Research Institute of Children Infections, FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. Обзор содержит современные сведения о регуляторных Т-лимфоцитах (Treg), контролирующих воспалительные реакции и специфический иммунный ответ на внедрение инфекции. Описаны разновидности регуляторных Т-клеток, механизмы их активации и воздействия на клетки-мишени. Подчеркивается двойственная роль Treg в патогенезе инфекций.

Ключевые слова: инфекция, иммунитет, регуляторные Т-клетки.

Abstract. The review includes the contemporary information about regulatory T cells (Treg), that regulate the inflammatory responses and adaptive immune response in defense against infection. The different populations of Treg are described, their activation mechanisms, and the mechanisms of influencing target cells. The double role of Treg in infection pathogenesis is emphasized.

Key words: infection, immunity, regulatory T cells.

Общие сведения

Последнее 20-летие ознаменовалось возвращением Т-клеток с супрессорными функциями (Т-супрессоров), которые были заново открыты в экспериментальных условиях и на новом витке знаний обозначены как «регуляторные Т-лимфоциты» [1]. Описаны несколько субпопуляций регуляторных Т-клеток (Treg). Наибольшее число исследований посвящено так называемым натуральным (естественным) Treg, которые формируются в тимусе путем селекции, опосредованной высокоавидным взаимодействием Т-клеточного рецептора для антигена (ТКР) с соответствующим лигандом [2]. Скорость образования естественных Treg неизменна в течение всей жизни. Фенотип этих CD4+ Т-лимфоцитов характеризуется высокой экспрессией CD25 (α-цепь рецептора ИЛ-2) — CD25^{high}, которая развивается после их активации через ТКР. Несмотря на участие в активации ТCR, супрессорная активность естественных CD25+ CD4+ Treg не специфична к антигену. Следует особо отметить, что индукция CD25 на «наивных» CD4+ CD25^{low} Т-лимфоцитах требует в 10–100 раз большей концентрации антигена, чем активация CD25+ CD4+ Treg, происходит на более низком уровне (CD25^{low}) и не ведет к образованию субпопуляции с функциями и свойствами естественных Treg [2, 3].

Естественные Treg играют главную роль в механизмах системного гомеостаза, который кон-

тролирует общее количество лимфоцитов в организме. Кроме того, важной функцией естественных Treg является контроль толерантности к собственным антигенам через подавление аутореактивных Т-лимфоцитов, избежавших селекции в тимусе и вышедших на периферию. В условиях эксперимента показана способность естественного активированного CD25+ CD45RB^{low} CD4+ Т-клеток предотвращать аутоиммунный гастрит, воспалительное заболевание кишечника, отторжение аллотрансплантата, а также ограничивать размер пула активированных Т-клеток памяти. CD4+ CD25+ естественные Treg ингибируют способность клеточных линий обоих фенотипов (Th1 и Th2) вызывать в эксперименте *in vivo* аутоиммунное заболевание [2, 3]. В условиях *in vitro* CD4+ CD25+ естественные Treg не пролиферируют, но подавляют пролиферацию и активацию других субпопуляций Т-лимфоцитов, поэтому считают, что их основная функция состоит в ограничении активации CD4+ и CD8+ Т-клеток [4]. Подавление пролиферации опосредовано через снижение продукции ИЛ-2 Т-клетками на уровне транскрипции генов, причем этот эффект зависит от межклеточного контакта CD4+ CD25+ Treg с клетками-мишенями, в частности, дендритными клетками (ДК) как представляющими антиген Т-лимфоцитам [3].

Естественные CD4+ CD25+ Treg составляют примерно 2–3% от общего числа CD4+ Т-лим-

фоцитов. На мембране этих клеток экспрессирована молекула CTLA-4 (ингибирующая сигналы к активации), а также Toll-like рецепторы, распознающие консервативные структуры на поверхности бактерий или вирусов (TLR-4, TLR-5, TLR-7 и TLR-8). Благодаря наличию Toll-like рецепторов CD4+CD25+ Treg могут быть активированы непосредственно возбудителем инфекции, несущим соответствующий лиганд на своей поверхности. В опытах *in vitro* показано, что естественные Treg приобретают способность к пролиферации после стимуляции их TLR-лигандами микроорганизмов. Супрессорная активность CD4+CD25+ естественных Treg, как выяснилось, теснее всего связана с наличием молекулы Foxp3 – внутриклеточного фактора транскрипции [5]. CD4+CD25+Foxp3 Treg диссеминаруют из тимуса в периферические лимфоидные органы на 3–4-й день неонатального периода, выполняя свою роль сохранения иммунного гомеостаза, начиная с самого раннего периода постнатального онтогенеза. Естественные Treg подавляют функции не только Т-лимфоцитов – эффекторов адаптивного иммунного ответа, но и клеток врожденного иммунитета: ДК, моноцитов-макрофагов, естественных киллеров (ЕК), $\gamma\delta$ -Т-клеток, а также В-лимфоцитов, что и обеспечивает поддержание периферической толерантности [6].

Однако все эти клетки необходимы для защиты организма от инфекции, поэтому побочным негативным эффектом супрессорного действия CD4+CD25+Foxp3 Treg является снижение устойчивости к заражению патогенными микроорганизмами. При первичном иммунном ответе на инфекцию эти клетки ограничивают активность эффекторных патоген-специфических Т-лимфоцитов, подавляя их пролиферацию, цитотоксическую активность и секрецию цитокинов Th1- и Th2-типа. Повторные инфекции не только усиливают иммунитет, пополняя пул

Т-лимфоцитов памяти, но и повышают супрессорную активность CD4+CD25+Foxp3 Treg [7]. Особенно важна роль CD4+CD25+ Treg в мукозальной иммунной системе пищеварительного тракта, через который в организм поступает огромное количество чужеродных веществ. Мукозальная иммунная система кишечника предназначена для формирования толерантности к пищевым антигенам и безвредным микроорганизмам и одновременно для обезвреживания патогенных возбудителей. CD4+CD25+ Treg контролируют и толерантность, и иммунный ответ, причем тонкий баланс между этими иммунными реакциями, по-видимому, обеспечивает взаимодействие CD4+CD25+ Treg с главным иммуносупрессивным цитокином мукозальной иммунной системы – трансформирующим рост фактором- β (ТФР- β) [8].

Установлено, что иммунный ответ на любой антиген включает индукцию не только эффекторных Т-клеток, осуществляющих элиминацию антигена, но и регуляторных Т-лимфоцитов, специфичных к антигену и ограничивающих экспансию эффекторных Т-лимфоцитов и иммунный ответ в целом. Следовательно, необходимо различать естественные (антиген-неспецифические) Treg, априорно присутствующие в организме, и адаптивные (антиген-специфические) Treg, возникающие в ходе иммунного ответа [9]. Показано влияние патоген-специфических CD4+Treg на баланс Th1/Th2 в ходе иммунного ответа, с которым тесно связана его эффективность и исход инфекции [10]. В настоящее время известны три субпопуляции индуцированных антигеном CD4+Treg, различающихся между собой условиями активации, поверхностным фенотипом и механизмами супрессивного действия (табл. 1). Кроме адаптивных CD4+CD25+Foxp3+ Treg, которые не отличаются от естественных Treg ни поверхностным фенотипом, ни механизмом воздействия на клетку-мишень, выделены еще две

Таблица 1

**Субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов в иммунном ответе на инфекцию
(Воробьев А.А. и соавт., 2006, с дополнениями)**

Название	Фенотип	Индукция	Специфичность к АГ	Супрессия клетки-мишени
Естественные Treg	CD4+CD25+ Foxp3+	В тимусе	–	Контактное взаимодействие
Адаптивные Treg	CD4+CD25+ Foxp3+	АПК через ТКР	+	Контактное взаимодействие
Tr1	CD4+CD25– Foxp3–	ДК или CD4+CD25+ Foxp3+ Treg	+	Дистантное через продукцию ИЛ-10
Tr2 (Th3)	CD4+CD25– Foxp3–	ДК или CD4+CD25+ Foxp3+ Treg	+	Дистантное через продукцию ТФР- β

АГ – антиген, АПК – антигенпредставляющие клетки, ДК – дендритные клетки, ТКР – Т-клеточный рецептор для АГ

разновидности индуцированных Treg — Tr1 и Tr2 (последние обозначались ранее как Th3 [11]).

Особенностью Tr1 и Tr2 является продукция иммуносупрессивных цитокинов (ИЛ-10 и ТФР-β соответственно), посредством которых они оказывают дистантное воздействие на клетки-мишени. Индукция Tr1 и Tr2 может осуществляться непосредственно активированными антигеном ДК или вторично, под воздействием CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg [7].

Таким образом, иммунный ответ против возбудителя инфекции находится под контролем разных субпопуляций CD4 + Treg — вначале натуральных CD4 + CD25 + Foxp3 +, которые уже предсуществуют в организме, а затем индуцированных в ходе адаптивного иммунного ответа на инфекцию. Следует особо отметить, что практически все субпопуляции клеток, участвующих в иммунном ответе, содержат клетки с супрессорными, регуляторными свойствами. Так, среди эффекторных CD4 + Th1 при многих инфекциях обнаруживаются клетки, одновременно продуцирующие ИФН-γ и ИЛ-10. Это рассматривают как механизм самоконтроля ответа Th1 [12]. Описан потенциальный вклад в регуляцию иммунитета малой субпопуляции CD8 + Treg. Эти клетки распознают, в частности, аутореактивные CD4 + Т-лимфоциты через HLA-E на их поверхности [13]. Известны регуляторные свойства малой субпопуляции В-лимфоцитов. Регуляторные В-клетки идентифицированы в экспериментальных моделях аутоиммунитета, инфекций, рака, где они проявляют супрессию, взаимодействуя с потенциально патогенными Т-лимфоцитами прямо или посредством продукции ИЛ-10 и/или ТФР-β [14].

Многие разновидности регуляторных клеток могут влиять на течение инфекции. Однако наибольшим регуляторным потенциалом обладают CD4 + Treg, которые и являются главным предметом исследований. Одним из основных эффектов CD4 + Treg, позитивных для организма, является снижение воспалительных повреждений окружающих тканей, обусловленных провоспалительными цитокинами и цитотоксическим клеточным иммунным ответом Th1-типа.

Однако ослабление воспалительных реакций и протективного иммунного ответа Th1-типа способствует выживанию и длительной персистенции целого ряда возбудителей [7, 15]. Двойственная роль CD4 + Treg в патогенезе инфекций отражена в таблице 2.

Регуляторные CD4+ Т-лимфоциты при ряде инфекций

Вирусные инфекции

Изучение закономерностей индукции, фенотипа и механизма действия субпопуляций CD4 + Treg при конкретных инфекционных заболеваниях человека начато сравнительно недавно. Наибольшее практическое значение имеют исследования, посвященные возбудителям, обладающим способностью к длительной персистенции в организме человека. К таким возбудителям относится вирус герпеса простого (HSV), убиквитарный патоген, инфицирование которым клинически выражается в широком разнообразии форм — от бессимптомного носительства до тяжелых нейроинфекций с летальным исходом [16]. В опытах *in vitro* показано, что плазмацитоидные ДК человека, стимулированные HSV, вызывают дифференцировку аллогенных «наивных» CD4 + Т-клеток в цитотоксические CD4 + Treg, слабо пролиферирующие в ответ на повторную стимуляцию и ингибирующие пролиферацию «наивных» CD4 + Т-лимфоцитов. За индукцию анергии и регуляторных свойств этих адаптивных CD4 + Treg ответственны два цитокина — ИЛ-10 и ИФН-α, синтезируемые ДК. Цитотоксические свойства CD4 + Treg обеспечивает экспрессия гранзима В и перфорина, происходящая под влиянием ИЛ-10. Способность стимулированных HSV плазмацитоидных ДК индуцировать цитотоксические CD4 + Treg свидетельствует о том, что эта субпопуляция ДК может играть важную роль в подавлении избыточных воспалительных реакций, а также в формировании персистирующей вирусной инфекции [17].

Другим примером герпетической инфекции служит инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), который так же, как и HSV, обладает склонностью к длительной персистенции в ор-

Таблица 2

Участие регуляторных Т-лимфоцитов в патогенезе инфекции

Супрессия	Результат	Позитивная роль	Негативная роль
Врожденного иммунитета	Снижение локального и системного воспаления	Уменьшение патофизиологических проявлений	Ослабление локальной и системной защиты
Адаптивного иммунитета	Ограничение Т-клеток/эффекторов иммунного ответа	Ослабление побочного повреждающего действия Th1-ответа	Снижение эффективности иммунного ответа

организме человека. Однако дети, впервые инфицированные этим вирусом, переносят, как правило, острый ВЭБ-индуцированный инфекционный мононуклеоз. ВЭБ прямо инфицирует В-лимфоциты, индуцируя против них ответ CD8+ ЦТЛ, что может привести к серьезным иммунопатологическим нарушениям. Показано, что в иммунопатогенезе острой ВЭБ-инфекции существенную роль играет субпопуляция CD8+ CD28– Treg. Методом цветной цитометрии у детей с острым инфекционным мононуклеозом обнаружили значительно повышенные пропорции CD8+ CD28– Treg среди лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми того же возраста. Эти клетки экспрессировали также более высокий уровень цитокинов ИЛ-10, ИЛ-6 и ИФН- γ , чем CD8+ CD28– Т-клетки здоровых детей. Авторы предполагают, что экспансия CD8+ CD28– Treg у детей с инфекционным мононуклеозом представляет собой адаптивный механизм, позволяющий при этой инфекции избежать тяжелых воспалительных и аутоиммунных реакций [18]. Активно изучается роль CD4+ CD25+ Treg в патогенезе ВИЧ-инфекции, что отражено в обзоре [7].

Большое внимание исследователей привлекает хронический вирусный гепатит, вызываемый вирусом гепатита С (HCV) и ведущий к тяжелым осложнениям в виде цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. Ассоциированный с хроническим гепатитом С цирроз является наиболее частым показанием для трансплантации печени. Однако у 80% реципиентов развивается ускоренный рецидив болезни. С целью оценить роль разных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов в реактивации HCV-инфекции авторы одной из последних работ обследовали реципиентов через 1 год и 5 лет после пересадки печени. Иммуногистохимия образцов биопсии печени проводилась одновременно с оценкой экспрессии маркеров двух субпопуляций CD4+ Treg: CD4+ CD25+ Treg и CD49b+ CD18+ клеток (Tr1). Были выделены три группы пациентов – стабильно HCV-негативные, с легким и тяжелым рецидивом гепатита С. Повышенная экспрессия маркеров CD4+ CD25+ Treg была обнаружена через 5 лет у всех HCV+ реципиентов. Напротив, маркеры Tr1 (CD49b+ CD18+ клеток) были повышены только у реципиентов с тяжелым рецидивом. Уже через 1 год после трансплантации у пациентов с последующим тяжелым рецидивом отмечена тенденция к росту числа Tr1. У пациентов этой группы через 1 год и 5 лет была повышена также концентрация в сыворотке ИЛ-10 – цитокина Tr1. Авторы заключают, что рост Tr1 и высокий уровень ИЛ-10 в сыворотке крови через 1 год после трансплантации печени могут предсказывать развитие тяжелого рецидива, диктуя более интенсивную терапию [19].

Бактериальные инфекции

Характерным примером хронической бактериальной инфекции является туберкулез. В иммунной защите против *Mycobacterium tuberculosis* доминируют CD4+ Т-клетки фенотипа Th1 и CD8+ Т-клетки. Недавние исследования показали, что при этой инфекции провоспалительный клеточно-опосредованный Т-клеточный ответ, вызывающий повреждение окружающих тканей, подвергается сдерживающему влиянию CD4+ CD25high Treg. Установлено, что частота этих клеток у больных туберкулезом значительно превышает этот показатель у здоровых лиц. Дополнительная характеристика этих клеток методом проточной цитометрии выявила экспрессию молекул CTLA-4 и Foxp3, а также высокий уровень CD45RO (маркер клеток памяти) и HLA-DR (маркер активации). В опытах *in vitro* показано, что добавление CD4+ CD25high Treg в культуру ведет к значительной супрессии антиген-специфической продукции ИФН- γ , индуцированной стимулированными BCG CD4+ CD25– Т-клетками. Таким образом, антиген-специфические адаптивные CD4+ CD25high Treg формируются при туберкулезной инфекции и могут играть ключевую роль в контроле клеточного иммунного ответа [20].

Позже те же авторы обнаружили, что CD4+ CD25+ Treg подавляют также активность $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, играющих важную роль в механизмах врожденного иммунитета против *Mycobacterium tuberculosis*. В исследовании *in vitro* антиген *Mycobacterium tuberculosis* – ESAT-6 индуцировал продукцию ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами человека, а также активацию и пролиферацию этих клеток. Анализ секретирующих ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов выявил, что это эффекторные клетки памяти фенотипа CD45RA– CD62– CCR7–. Действительно, «наивные» $\gamma\delta$ Т-клетки из пуповинной крови не продуцировали ИФН- γ в ответ на ESAT-6. Дальнейшие исследования показали, что стимуляция ESAT-6 прямо индуцировала продукцию ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-клетками, независимо от присутствия антигенпрезентирующих (АПК) клеток и CD4+ Т-лимфоцитов. Мало того, удаление из культур CD4+ Т-клеток значительно усиливало продукцию ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-клетками, свидетельствуя, что CD4+ Т-лимфоциты негативно регулируют ответ $\gamma\delta$ Т-клеток. Установлено, что именно CD4+ CD25+ Treg, но не CD4+ CD25– Т-клетки отвечают за эффект подавления продукции ИФН- γ $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами. Эти данные впервые демонстрируют важную роль CD4+ Treg в регуляции ответа антиген-специфических $\gamma\delta$ Т-клеток памяти человека [21].

По-видимому, ограничение избыточной воспалительной реакции особенно важно при инициации иммунного ответа у новорожденных. В связи с этим показано, что эффективность вакцинации BCG в значительной мере обусловлена формированием механизмов иммунорегуляции, предотвращающих избыточное воспаление тканей и развитие тяжелой патологии при возникшем впоследствии туберкулезе. Исследуя *in vitro* эффект живой вакцины BCG на способность ДК к поляризации Т-клеточного ответа, культивировали ДК моноцитарного происхождения в присутствии или в отсутствие BCG. ДК, созревшие в присутствии BCG, продуцировали повышенные количества ИЛ-10 и сниженные — ИЛ-12. Эти клетки направляли «наивные» Т-лимфоциты к развитию в Т-клетки, продуцирующие ИЛ-10 и не обладающие свойствами Th1 или Th2. Эти результаты показывают, что вакцинация BCG может вести к развитию секретирующих ИЛ-10 ДК и Т-клеток (Tr1), которые способны ограничить избыточное воспаление у детей, инфицированных позднее *Mycobacterium tuberculosis*, что и ведет к снижению детской смертности [22].

Регуляторные клетки участвуют в патогенезе не только хронических инфекций, но и острых, включая сепсис и септический шок. Накапливаются доказательства того, что в развитии иммуносупрессии при сепсисе принимают участие различные субпопуляции лимфоцитов — ЕКТ (Т-клетки с маркерами ЕК), CD4 + Th2, CD8 + Т-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и CD4 + CD25 + Treg [23]. В экспериментальной модели полимикробного сепсиса показано значительное увеличение количества CD4 + CD25 + Treg и усиление их пролиферации уже через 24 часа после операции (лигатура и перфорация слепой кишки) мышей. Нарастания и активации CD4 + CD25 + Treg не происходило у оперированных мышей той же линии, лишенных гена ИЛ-10. Таким образом, при бактериальном сепсисе у мышей CD4 + CD25 + Treg накапливаются под влиянием ИЛ-10, но их роль в патогенезе инфекции не ясна [23]. В тех же экспериментальных условиях установлено нарастание при сепсисе не только CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg, но и CD4 + Т-клеток-продуцентов ИЛ-10 (Tr1). Однако удаление CD4 + CD25 + Т-клеток перед операцией или опыты с *knockout* мышами, лишенными CD25 или ИЛ-10, показали, что Treg не оказывают существенного влияния на выживаемость в этой модели сепсиса [24]. С другой стороны, адоптивный перенос CD4 + CD25 + Treg, стимулированных *in vitro*, значительно повышал выживаемость мышей с полимикробным сепсисом, одновременно с усилением клиренса бактерий. У мышей, получивших стимулированные Treg, значительно увеличивалось количество пе-

ритонеальных тучных клеток и перитонеальная продукция ФНО- α [25].

Моноциты играют центральную роль в патофизиологии септического шока, и потеря экспрессии CD14 служит маркером апоптоза этих клеток, наблюдающегося при сепсисе. Установлено, что естественные CD4 + CD25 + Treg человека *in vitro* отменяют сохранение моноцитами CD14, индуцированное липополисахаридом (ЛПС) бактерий, и снижают выживаемость моноцитов при сепсисе. Эффект опосредован, в основном, растворимым медиатором, который не идентичен ИЛ-10 или ИЛ-4, и зависит от взаимодействия Fas/Fas-лиганда. Вероятно, это один из важных механизмов иммуносупрессии, вызываемой септическим шоком [26].

В регуляции системного воспаления при бактериальной инфекции участвуют не только Treg, но и дендритные клетки (ДК). Субпопуляция потенциально толерогенных ДК (DCreg), в отличие от обычных ДК, продуцирует преимущественно ИЛ-10 вместо провоспалительных цитокинов. Мало того, DCreg подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, индуцированную ЛПС в макрофагах, и, как показано в эксперименте, снижают их уровень в сыворотке крови. Эти клетки защищают мышей от гибели при экспериментальной эндотоксинемии и бактериальном перитоните. С другой стороны, естественные толерогенные ДК (CD11^{clow}CD45RB^{high}) также подавляют воспалительные реакции, вызванные ЛПС. Таким образом, разные субпопуляции толерогенных ДК действуют как потенциальные регуляторы воспалительного ответа при системной бактериальной инфекции [27].

Грибковые, гельминтные и протозойные инфекции

В патогенезе генерализованного кандидоза CD4 + CD25 + Treg играют негативную роль, угнетая механизмы врожденного иммунитета. Так, удаление Treg в экспериментальной модели кандидоза значительно повышает устойчивость мышей к инфекции *Candida albicans*. Поскольку распознавание этого микроорганизма макрофагами происходит через TLR2, мыши, лишенные TLR2 (TLR2^{-/-}), становятся резистентными к генерализованной инфекции *Candida albicans*. Показано, что у инфицированных TLR2^{-/-} мышей продукция провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β сохраняется на том же уровне, что и у нормальных мышей той же линии, но синтез ИЛ-10 значительно ослаблен. Это сопровождается двукратным снижением числа CD4 + CD25 + Treg, так как ИЛ-10 необходим для выживания этих клеток. Макрофаги TLR2^{-/-} мышей проявляют усиленный хемотаксис и повы-

шенную способность к завершению фагоцитозу *Candida albicans*. Эти результаты показывают, что *Candida albicans* индуцирует сигнал к иммуносупрессии через связывание TLR2 на поверхности распознающих клеток, который опосредует рост продукции ИЛ-10 и выживаемость CD4+CD25+Treg [28].

У пациентов с паракокцидиомикозом изучали включение естественных Treg в контроль системного и локального иммунного ответа. Обнаружили среди мононуклеаров периферической крови больных повышенную частоту CD4+CD25+Treg, экспрессирующих Foxp3, CTLA-4, GITR (индуцированный глюкокортикоидами рецептор ФНО) и связанный с мембраной ТФР-β. Эти клетки проявляли более мощную супрессивную активность по сравнению с CD4+CD25+Treg, полученными от здоровых лиц. Кроме того, CD4+CD25+Treg пациентов, экспрессирующие рецепторы к хемокинам — CCR4 и CCR5, накапливались в повреждениях, вызванных *Parasoccidoides brasiliensis*. В самом деле, соответствующие хемокины CCL17 и CCL22 были обнаружены в пробах биопсии, в корреляции с миграцией Treg. Авторы рассматривают эти результаты как первое доказательство участия Treg в контроле локальных и системных иммунных реакций у пациентов с гранулематозной болезнью, вызванной грибковой инфекцией [29].

В контроле воспалительных реакций при филяриозе важную роль играет ИЛ-10. У пациентов с филяриозной инфекцией методом мультicolorной цветной цитометрии определяли частоту клеток, спонтанно продуцирующих ИЛ-10, среди разных субпопуляций лимфоцитов. У больных филяриозом частота клеток-продуцентов ИЛ-10 более чем в 4 раза превышала тот же показатель у здоровых лиц. Среди этих клеток у пациентов преобладали CD4+ Т-лимфоциты (48%), имелись также CD8+ Т-клетки (27%), CD19+ В-клетки (10%), CD14+ моноциты (8%) и CD56+ ЕК (7%). Абсолютное большинство (80%) CD4+ Т-клеток, продуцирующих ИЛ-10, не содержали ни ИЛ-4, ни ИФН-γ и имели фенотип CD4+CD25—, то есть принадлежали к субпопуляции индуцированных Treg — Tr1 [30].

Регуляторные ДК обнаружены не только при бактериальных инфекциях, но и при малярии. При острой малярии неконтролируемый провоспалительный иммунный ответ может вызвать тяжелое течение болезни с летальным исходом. В селезенке мышей, инфицированных *Plasmodium yoelii*, над обычными CD11c^{high} ДК преобладает субпопуляция регуляторных ДК фенотипа CD11c^{low}CD45RB^{high}. Кроме того, эти регуляторные CD11c^{low}CD45RB^{high} ДК индуцируют

появление CD4+ Т-лимфоцитов, синтезирующих ИЛ-10 (Tr1) [31].

На экспериментальной модели острой или хронической инфекции *Toxoplasma gondii* продемонстрированы различия экспрессии CD25 в этих условиях. Поскольку естественные Treg постоянно экспрессируют на своей поверхности α-цепь рецептора для ИЛ-2 (CD25), общепринятой техникой удаления этих клеток в эксперименте является введение анти-CD25 антител. Однако активированные эффекторные Т-клетки также транзитивно экспрессируют CD25 и могут стать мишенями для анти-CD25-антител с последующей редукцией иммунного ответа. В самом деле, мыши линии C57BL/6, обработанные анти-CD25-антителами в фазе острой инфекции *Toxoplasma gondii*, имели значительно сниженную продукцию ИФН-γ CD4+ Т-клетками, меньшую потерю веса и менее выраженные изменения в печени — маркеры ослабленного CD4+ Т-клеточного иммунного ответа. Рост числа паразитов в тканях подтверждал, что мыши, получившие анти-CD25-антитела в острую фазу инфекции, становятся более чувствительными к *Toxoplasma gondii* за счет редукции протективного Th1-ответа. Напротив, введение анти-CD25-антител в фазе установившейся хронической инфекции не влияло на рост паразита в тканях, свидетельствуя о том, что эффекторные Т-клетки не экспрессируют CD25 в хронической стадии инфекции и не являются мишенью для анти-CD25-антител. Этот результат показывает также, что CD4+CD25+Treg не оказывают существенного влияния на эффекторные механизмы иммунной защиты против *Toxoplasma gondii* в фазе хронической инфекции [32].

Заключение

Несмотря на то, что всестороннее изучение биологических свойств и функций регуляторных Т-клеток в ходе ответа на инфекцию начато сравнительно недавно, в настоящее время уже ясно, что комплекс негативных регуляторов иммунного ответа, включающий регуляторные клетки и иммуносупрессивные цитокины ИЛ-10 и ТФР-β, играет не менее важную роль в патогенезе инфекции, чем комплекс эффекторных механизмов защиты [7]. Описаны различные субпопуляции Treg, различающиеся происхождением, путями активации, поверхностным фенотипом и механизмом супрессивного воздействия на клетку-мишень (см. табл. 1). Наиболее изученной остается субпопуляция естественных CD4+CD25+Foxp3+Treg, постоянно присутствующая среди других Т-лимфоцитов и сдерживающая их экспансию как в острую, так и в хроническую фазу инфекции. В ходе разви-

вающегося иммунного ответа его избыточность ограничивается также дополнительными, индуцированными субпопуляциями Treg (Tr1 и Tr2), синтезирующими противовоспалительные цитокины ИЛ-10 и ТФР- β соответственно. Клетками-мишенями для CD4+CD25+Foxp3+Treg являются практически все клетки-участники иммунного ответа. Влияние Treg заключается в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и антигенпрезентирующих функций ДК и макрофагов, в индукции апоптоза, снижении генерации Th1 и Th2, а также продукции ими цитокинов, подавлении цитотоксической активности и продукции ИФН- γ естественными киллерами и CD8+ЦТЛ. Весь этот арсенал иммуносупрессии направлен на снижение повреждающего воздействия локальных и системных воспалительных реакций, сопровождающих иммунный ответ, но он же в ряде ситуаций снижает эффективность последнего, способствуя длительной персистенции возбудителя и развитию хронической инфекции. По-видимому, успешная элиминация возбудителя инфекции осуществляется в результате необходимого баланса между эффекторными и регуляторными механизмами защиты, а его нарушение лежит в основе неблагоприятного ее течения или исхода. Фактические данные показывают, что различные возбудители индуцируют преимущественно те или иные супрессорные механизмы, поэтому разные субпопуляции Treg, по-видимому, играют неодинаковую роль в патогенезе разных инфекций.

Литература

1. Chabenoud, I. Suppressor T cells — they are back and critical for regulation of autoimmunity / I. Chabenoud, B. Salomon, J. Bluestone // *Immunol. Rev.* — 2001. — V. 182. — P. 149–163.
2. Annacker, O. On the ontogeny and physiology of regulatory T cells / O. Annacker, R. Pimenta-Araujo, O. Burlen-Defranoux // *Immunol. Rev.* — 2001. — V. 182. — P. 5–17.
3. Sakaguchi, S. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance / S. Sakaguchi, N. Sakaguchi, J. Shimizu // *Immunol. Rev.* — 2001. — V. 182. — P. 18–32.
4. Shevach, E. Control of T cell activation by CD4+CD25+ suppressor T cells / E. Shevach [et al.] // *Immunol. Rev.* — 2001. — Vol. 182. — P. 58–67.
5. Ярилин, А.А. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // *Иммунология*. — 2006. — № 3. — С. 176–188.
6. Ralainirina, N. Control of NK cell functions by CD4+CD25+ regulatory T cells / N. Ralainirina, A. Poli, T. Michel // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — V. 81, № 1. — P. 144–153.
7. Воробьев, А.А. Роль клеток-регуляторов CD4+CD25+ в развитии хронических инфекционных заболеваний / А.А. Воробьев, С.Н. Быковская, Е.П. Пашков // *Вестник Рос. АМН*. — 2006. — № 9–10. — С. 24–29.
8. Chen, W. CD4+CD25+ T regulatory cells and TGF- β in mucosal immune system: the good and the bad / W. Chen, S. Perruche, J. Li // *Curr. Med. Chem.* — 2007. — V. 14, № 21. — P. 2245–2249.
9. Cassis, L. Natural versus adaptive regulatory T cells / L. Cassis, S. Aiello, M. Noris // *Contrib. Nephrol.* — 2005. — V. 146. — P. 121–131.
10. Gurk, P. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases / P. Gurk, K. Mills // *Trends in Immunol.* — 2002. — V. 23, № 9. — P. 450–455.
11. Weiner, H. Induction and mechanism of action of TGF- β -secreting regulatory cells / H. Weiner // *Immunol. Rev.* — 2001. — V. 182. — P. 207–214.
12. Trinchieri, G. Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self control / G. Trinchieri // *J. Exp. Med.* — 2007. — V. 204, № 2. — P. 239–243.
13. Lu, L. Generation and regulation of CD8+ regulatory T cells / L. Lu, H. Cantor // *Cell. Mol. Immunol.* — 2008. — № 6. — P. 401–406.
14. Mauri, C. The 'short' history of regulatory B cells / C. Mauri, M. Ehrenstein // *Trends Immunol.* — 2008. — № 1. — P. 34–40.
15. Rouse, B. Regulatory T cells and immunity to pathogens / B. Rouse, S. Suvas // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2007. — № 9. — P. 1301–1309.
16. Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М.Н. Сорокина [и др.]. — М.: Медицина, 2004. — 416 с.
17. Kawamura, K. Virus-stimulated plasmacytoid dendritic cells induce CD4+ cytotoxic regulatory T cells / K. Kawamura [et al.] // *Blood*. — 2006. — V. 107, № 3. — P. 1031–1038.
18. Zu, Y. Roles of CD8+CD28– T regulatory cells in acute infectious mononucleosis in children / Y. Zu [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2007. — V. 45, № 3. — P. 208–211.
19. Carpentier, A. Increased expression of regulatory Tr1 cells in recurrent hepatitis C after liver transplantation / A. Carpentier [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2009. — № 9. — P. 2102–2112.
20. Li, L. Increased frequency of CD4+CD25(high) Treg cells inhibit BCG-specific induction of IFN- γ by CD4+ T cells from TB patients / L. Li, S. Lao, C. Wu // *Tuberculosis (Edinb.)* — 2007. — V. 87, № 6. — P. 526–534.
21. Li, L. CD4+CD25+ Treg cells inhibit human memory $\gamma\delta$ T cells to produce IFN- γ in response to Mycobacterium tuberculosis antigen ESAT-6 / L. Li, C. Wu // *Blood*. — 2008. — V. 111, № 12. — P. 5629–5636.
22. Madura, L. BCG stimulated dendritic cells induce an IL-10 producing T-cell population with no T helper 1 or T helper 2 bias in vitro / L. Madura [et al.] // *Immunology*. — 2007. — V. 121, № 2. — P. 276–282.
23. Wisnoski, N. The contribution of CD4+CD25+ T-regulatory cells to immune suppression in sepsis / N. Wisnoski [et al.] // *Shock*. — 2007. — V. 27, № 3. — P. 251–257.
24. Scumpia, P. Increased natural CD4+CD25+ regulatory T cells and their suppressor activity do not contribute to mortality in murine polymicrobial sepsis / P. Scumpia [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — V. 177, № 11. — P. 7943–7949.
25. Heuer, J. Adoptive transfer of in vitro-stimulated CD4+CD25+ regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis / J. Heuer [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — V. 174, № 11. — P. 7141–7146.
26. Venet, F. Human CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism / F. Venet [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — V. 177, № 9. — P. 6540–6547.
27. Fujita, S. Regulatory dendritic cells act as regulators of acute lethal systemic inflammatory response / S. Fujita [et al.] // *Blood*. — 2006. — V. 107, № 9. — P. 3656–3664.

28. Netea, M. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells / M. Netea [et al.] // J. Immunol. — 2004. — V. 172, № 6. — P. 3712–3718.

29. Cavassani, K. Systemic and local characterization of regulatory T cells in a chronic fungal infection in humans / K. Cavassani [et al.] // J. Immunol. — 2006. — V. 177, № 9. — P. 5811–5818.

30. Mitre, E. CD4+ (and not CD25+) T cells are the predominant IL-10-producing cells in the circulation of filaria-

infected patients / E. Mitre, D. Chien, T. Nutman // J. Infect. Dis. — 2008. — V. 197, № 1. — P. 94–101.

31. Wong, K. Plasmodium infection and endotoxic shock induce the expansion of regulatory dendritic cells / K. Wong, A. Rodriguez // J. Immunol. — 2008. — V. 180, № 2. — P. 716–726.

32. Couper, K. Anti-CD25 antibody-mediated depletion of effector T cell populations enhances susceptibility of mice to acute but not chronic *Toxoplasma gondii* infection / K. Couper [et al.] // J. Immunol. — 2009. — V. 182, № 7. — P. 3985–3994.

Автор:

Железникова Галина Федоровна — руководитель отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

ХРОНИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Э.В. Бойко¹, А.Л. Позняк², Д.Ю. Якушев¹, С.Н. Сидорчук¹,
И.В. Нуралова³, О.В. Хлопунова³

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

2 — Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург;

3 — Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ

Chronic infection is as one of a possible risk factors in development open angle glaucoma

E.V. Boiko¹, A.L. Poznyak², D.Ju. Yakushev¹, S.N. Sidorchuk¹,

I.V. Nuralova³, O.V. Hlopunova³

¹ — Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg;

² — St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg;

³ — The state research test institute of military medicine

Резюме. В обзоре представлен анализ сведений по оценке возможной роли инфекционного фактора в развитии открытоугольной глаукомы. Важной ролью в повышении внутриглазного давления является обструкция путей оттока. Причиной ее могут служить различные инфекционные агенты, в том числе *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *B. fragilis*. В последние годы появились публикации, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов, указывающих на роль воспалительного фактора в патогенезе глаукоматозного процесса. О роли инфекций свидетельствуют литературные сведения, указывающие на связь между инфицированием *Helicobacter pylori* и развитием глаукомы. Имеются данные, что у больных с открытоугольной глаукомой в 63 % случаев обнаруживается высокий уровень титров антител к *Chlamydia pneumoniae*. Это связывают с нарушением питания диска зрительного нерва в результате воздействия *C. pneumoniae* на его сосудистую систему.

Ключевые слова: хронические инфекции, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *B. fragilis*, *Helicobacter pylori*, открытоугольная глаукома, цитокины.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — одна из главных причин слепоты и слепоты среди населения. Частота потери зрения вследствие глаукомы в нашей стране и в других развитых странах устойчиво держится на уровне 15–20% от общего числа всех слепых. Остается высоким и уровень инвалидности по зрению среди больных глаукомой. В настоящее время во всем мире насчитывается около 67–70 млн человек, теряющих зрение от глаукомы [6, 19, 47].

Abstract. This review is about analysis of data possible role of the infectious factor in development open-angle glaucoma. The obstruction of ways of outflow is an important role in increase of intraocular pressure. The reason can be various infectious agents, including *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *B. fragilis*. There were separate publications during last years, which are devoted to studying a role of proinflammatory cytotoxicants, they show the role of the inflammatory factor in pathogenesis of glaucomatous process. In the literary data we can see role of infections which are show communication between contamination of bacterium *Helicobacter pylori* and glaucoma development. There is data that patients with open-angle glaucoma in 63 % have high level of shooting galleries of antibodies IgG in blood to *C. pneumoniae*. It is connected with infringement of optic disc food as a result of influence *C. pneumoniae* on its vascular system.

Key words: chronic infections, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *B. fragilis*, *Helicobacter pylori*, an open angle glaucoma, cytokines.

По мнению большинства исследователей, существующими факторами риска открытоугольной глаукомы (ОУГ) являются: наследственность, возрастная биохимическая перестройка тканей диска зрительного нерва (ДЗН), нарушения глазной гидродинамики и оптико-невральной ликворогемодинамики [6].

В настоящее время выделяют три основных гипотезы патогенеза ПОУГ. Основной гипотезой является ретенционная, в основе которой лежат

данные об изменениях морфофункциональных структур глаза, приводящих к динамическому повышению внутриглазного давления (ВГД) и апоптозу аксонов ганглиозных клеток зрительного нерва (АГК). Сосудистая гипотеза основывается на постулате о наличии системных нарушений в гемодинамике глаза, приводящих к ишемии, деструктивным изменениям различных глазных структур и АГК [19, 20]. Метаболическая гипотеза основывается на повышении внутриглазного давления на фоне развития глаукоматозной оптической нейропатии под воздействием свободных радикалов, пептидов, аутоиммунных процессов на структуры глаза и зрительного нерва, а также рассматривает нарушения в питании АГК как основу для развития дефектов в поле зрения [1, 13].

Цель настоящего литературного обзора заключается в анализе сведений по оценке возможной роли инфекционного фактора в развитии ОУГ.

В 1913 г. П. Рёмер описал одну из форм глаукомы, назвав ее хронически-воспалительной. В начальных стадиях развития при этой форме глаукомы в качестве постоянного клинического признака находили отечное состояние задних отделов глаза, в соске, в сетчатке и хороидее. Часто обнаруживались атеросклеротические изменения в сосудах сетчатки. Венозные эмиссарии вортикозных вен были инфильтрированы клетками и сужены, отмечались явления клеточной воспалительной пролиферации, приводившие к сужению просвета. В хориоидальных сосудах иногда определяли эндартериит, также приводивший к полной облитерации сосудов. Описывалось блокирование угла передней камеры при сращении корня радужной оболочки с роговично-склеральной шпорой и сужение Шлеммова канала, обусловленного воспалительным процессом. Повышение ВГД вследствие повышения секреции внутриглазной жидкости также объяснялось воспалительными процессами и изменениями сосудов цилиарного тела. В склере находили атрофические изменения во внутренних слоях [22]. Однако возбудителя, обуславливающего причину изменений сосудов и наличие хронического воспалительного процесса, в тот момент времени не выявили. Все вышеперечисленные описания в какой-то степени соответствуют существующим на сегодняшний день ретенционной и сосудистой гипотезам развития ОУГ.

Что лежит в основе каждой из патогенетических гипотез, какова этиология заболевания, известно не в полной мере. В настоящее время имеются лишь единичные косвенные данные, свидетельствующие, что все указанные звенья патогенеза (ретенционные сосудистые и метаболические изменения) могут быть вызваны инфекционными агентами [37, 39, 42, 46, 50].

В 1960-е гг. описаны случаи сочетанного течения трахомы, которая, как известно, вызывается *Chlamydia trachomatis* (серовары А, В, Ва, С), и глаукомы [10, 32, 44]. Клиническая картина глаукомы у таких больных имела ряд отличительных особенностей. Отмечался больший процент необратимых форм данной патологии (48,2%), некомпенсированной (75,9%) и декомпенсированной форм глаукомы (19,7%) [10]. Преобладающей формой глаукомы у трахомных больных являлась застойная, а, по мнению других авторов — воспалительная форма данного заболевания [10, 44]. Было выявлено, что повышение давления зависело от глубоких поражений, происходящих в области лимба, образования гониосинехий, отложения большого количества пигмента в области трабекулы. При изучении количества водянистых вен и ВГД в глазах у больных с трахомой и без нее в первой группе их оказалось значительно меньше, а средние значения ВГД выше, чем в глазах у больных без трахомы [44].

Ежегодно в мире инфицируется *S. trachomatis* более 90 млн человек, продолжают сохраняться очаги с высокой частотой диагностики трахомы (Северная Африка, государства Африки, расположенные южнее Сахары, Ближний Восток, Южная Америка и некоторые страны Азии) [36]. Довольно часто поражение хламидиями (урогенитальные серовары) органа зрения протекает в различных клинических формах [17, 18]. Однако офтальмохламидиоз часто протекает без выраженной клинической симптоматики, лабораторно довольно трудно диагностируется [18, 26].

Важным фактором повышения внутриглазного давления является обструкция путей оттока, что является основой ретенционной гипотезы развития ОУГ. Причиной такой обструкции могут служить различные инфекционные агенты: вирусы герпеса, хламидии, бактероиды, микоплазмы, уреаплазмы и другие возбудители. Механизмами ее развития является: блокада межтрабекулярных пространств воспалительными клетками, детритом и пигментом, а также повышение вязкости влаги в результате скопления в ней воспалительных белков. Этот механизм характерен для передних увеитов, ассоциированных с *herpes zoster* и *herpes simplex* [3].

Действие хламидий заключается в развитии иммунных реакций, вызывающих миграцию и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, усиливающих освобождение медиаторов иммунных реакций (цитокины, простагландины и др.), биохимически и фармакологически активных веществ, приводящих в конечном итоге к инфильтрации увеа, цитотоксическому эффекту, а также отеку. В данном случае присутствует уже совокупность компонентов ретенционной и метаболической гипотезы. В тканях глаза, инфицированных хламидиями, на-

ряду с активацией миграции Т- и В-лимфоцитов из крови, осуществляется местный синтез антител [14, 23]. В последнее время отмечается тенденция к повышению частоты выявления активной хламидийной инфекции у пациентов с хроническими конъюнктивитами, иридоциклитами, кератитами, отслойками сетчатки и воспалительно-демиелинизирующими процессами [4, 14, 17, 18]. Патогенные формы бактероидов также участвуют в воспалительных реакциях, так как их диагностируют в различных клинических материалах из очагов воспаления [12].

Описан вариант офтальмохламидиоза у больных с микст-инфекцией. Он характеризуется диссеминированным характером поражения хориоидеи с вовлечением в процесс переднего отдела глаза, стекловидного тела, сетчатки и зрительного нерва [14, 17, 23, 43]. Считается, что наиболее частыми вариантами микст-инфекций являются сочетания хламидии с патологическими формами бактероидов [2, 17].

Установлено, что *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *B. fragilis* могут выступать в роли этиологического фактора субклинически протекающих хронических конъюнктивитов и являться одной из причин развития искусственного синдрома сухого глаза (ССГ) [2]. Поражение конъюнктивы хламидиями проявляется клинической картиной хронического вялотекущего воспаления с последовательным развитием ССГ после латентного периода длительностью около 2 лет [2]. В работе В.Б. Мальханова и соавт. (2001) показано, что при хронических конъюнктивитах неясной этиологии диагностируется микоплазменная инфекция в 15% случаев, которая определяет хроническое течение заболевания.

В последние годы появились отдельные публикации, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов, а также других биологически активных веществ, указывающих на роль воспалительного фактора в патогенезе глаукоматозного процесса. Так, В.В. Черных, С.В. Евсеев, О.М. Горбенко (2006) определяли воспалительно-деструктивные и иммуно-метаболические нарушения на местном уровне у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением для оценки активности патологического процесса. Они показали, что в начальной и развитой стадиях ПОУГ с нормализованным уровнем ВГД на местном уровне (в слезной жидкости) тестируются достоверно высокие концентрации тиобарбитуровой кислоты (ТБК), которая в настоящее время рассматривается как реактивный продукт основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , а также острофазового белка лактоферрина на фоне снижения

содержания сульфгидрильных групп (SH-групп). Полученные данные свидетельствуют о развитии воспалительно-деструктивных процессов в переднем отрезке органа зрения. Было сделано заключение о том, что выявленные воспалительно-деструктивные процессы, вероятно, протекают с участием инфекционных агентов. Выявление их этиологической структуры требует дальнейшего изучения [27–30]. При этом установлено, что эндотелиальные клетки в ответ на проникновение *Chlamydia pneumoniae* увеличивают экспрессию генов цитокинов (интерлейкин-1), хемокинов (интерлейкин-8 и моноцитарный хемотаксический протеин 1) [33, 34]. Цитокиновый ответ на проникновение *C. pneumoniae*, по-видимому, может играть роль в развитии локального воспаления в местах инфекции [31, 33].

Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и фактора некроза опухолей (ФНО) у больных с первичной глаукомой повышены в десятки раз (до 50 пкг/мл и 500 пкг/мл соответственно) по сравнению с содержанием у здоровых лиц [27]. Повышенное содержание ИЛ-1 в слезной жидкости при различных заболеваниях глаз не коррелирует с типом болезни, размером дефекта и глубиной поражения, а зависит от поражения лимбальной области [28]. Для ПОУГ и посттравматической глаукомы общим является ослабление антипролиферативных эффектов на местном и системном уровне [9]. В 25% случаев у пациентов с ПОУГ во влаге передней камеры выявляется ИЛ-17, участвующий в стимулировании и развитии провоспалительных реакций (индукции выработки цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6). При этом в послеоперационном периоде после антиглаукоматозной операции у этих пациентов клинически отмечаются признаки рубцевания. Вероятность избыточного рубцевания в зоне оперативного вмешательства повышается при исходной концентрации ИЛ-17 в СЖ более 300 пкг/мл [8]. Использование коллагеновых имплантов (КИ), обработанных комплексом цитокинов, за счет влияния на содержание и баланс ИЛ-1 β и TGF- β 2 предупреждает развитие процессов избыточного рубцевания после проведения антиглаукоматозных операций [25]. Однако использование комплекса цитокинов не устраняет саму причину, вызывающую их дисбаланс.

При определении (Курмангалиева М.М., 2002) среднего значения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных глаукомой оно оказалось выше, чем у больных катарактой. Повышенные уровни ЦИК ($2,17 \pm 0,18$ г/л) отмечались у глаукомных больных с осложненным послеоперационным течением, сопровождавшимся фибринозно-пластическим иридоциклитом, а также у больных, которым была выполнена повторная гипотензивная операция ($2,35 \pm 0,3$ г/л) [16].

В работах В.А. Чеховой, А.Н. Трунова (2002), В.В. Черных, С.В. Евсеева (2004) было установлено, что у пациентов с ПОУГ на фоне нормализованного ВГД определяются достоверно высокие уровни маркеров клеточной деструкции и развития аутоиммунного реагирования: аутоантитела к антигенам нативной и денатурированной ДНК и циркулирующие иммунные комплексы в слезной жидкости [27, 30]. Авторы сделали вывод, что, несмотря на наличие нормализованного внутриглазного давления воспалительно-деструктивные процессы иммунного (аутоиммунного) реагирования являются причиной нестабилизированной глаукомы [29, 30]. Этот механизм характерен уже для метаболической гипотезы, однако причину изменений показателей авторы не указывают.

Таким образом, агентами, вызывающими воспалительные, деструктивные и иммунометаболические нарушения вполне могут быть возбудители хронических инфекций.

Среди множества гипотез глаукомы определенное место принадлежит гипотезе о роли местной инфекции (одонтогенной, тонзиллогенной, риногенной) в происхождении глаукомы. Так, И.В. Валькова (1966) показала, что заболевания ЛОР-органов обнаружены у 32% больных глаукомой, из которых только 10% страдали гайморитами. Заболевания полости рта в виде гранулом, кист корней зубов, пульпитов, кариеса были отмечены у 45% больных глаукомой. Отмечено, что санация очагов инфекции в большинстве случаев не оказывала влияния на течение глаукоматозного процесса, по мнению авторов, это объяснялось наличием сформировавшихся выраженных необратимых изменений в органе зрения. В ряде случаев у некоторых больных с заболеваниями носа, придаточных пазух и полости рта часто наблюдались случаи расстройств регуляции внутриглазного давления, исчезавших после завершения лечения. Поэтому при обследовании больных предлагалось проводить санацию выявленных очагов инфекции [5, 11].

Роль инфекций в сосудистой гипотезе подтверждается литературными сведениями, указывающими на связь между инфицированием бактерией *Helicobacter pylori* (HP) (Galloway P., Kountouras J., Myloropoulos N., 2003) и развитием глаукомы. Они предполагают, что взаимосвязь состоит в том, что микроорганизм HP, выделяющий экзотоксины, воздействует на сосудистую стенку и реологию крови в диске зрительного нерва (ДЗН) и тем самым приводит к гемоциркуляторным нарушениям. [35, 39–41, 45]. Однако механизмы проникновения самих микроорганизмов и их токсинов в сосудистую сеть ДЗН не описаны [39].

В литературе имеются данные, что у больных с открытоугольной глаукомой в 63% случаев обнаруживается высокий уровень титров антител

IgG в крови к *C. pneumoniae*. По мнению С. Hong, R. Ayala (2002), данная инфекция является фактором риска развития ПОУГ [37]. Это связывают с нарушением питания ДЗН в результате воздействия *C. pneumoniae* на его сосудистую систему [50]. Антиген *C. pneumoniae* обнаруживается в атеросклеротических тканях [24, 38, 49]. Показана возможность инфицирования и размножения *C. pneumoniae* в клетках-мишенях атеросклероза (эндотелий, макрофаги, мышечные клетки) [48]. Установлено, что инфекция, вызываемая *C. pneumoniae*, ведет к репрессии антикоагулянтного протеина — тромбомодулина на поверхности эндотелиальных клеток, выстилающих стенки сосудов. Нарушение гомеостаза эндотелия в ответ на инфекцию по отношению к прокоагулянтам может приводить к увеличению локального тромбообразования [38], что подтверждает роль инфекции в сосудистой гипотезе. Среди больных с коронарным атеросклерозом у основной массы больных выявляются IgA или IgG к *C. pneumoniae*, свидетельствующие о хронической инфекции [49]. Следует отметить, что у больных с ОУГ отмечается стенозирующий атеросклероз, часто отмечаются рыхлые бляшки, потенциально опасные в плане сосудистых эмболий, сердечная недостаточность, гемодинамически значимые нарушения ритма, стенозирующий атеросклероз брахицефальной артерии [7, 15, 21]. На сердечно-сосудистую систему влияют и бактериоиды. Они могут вызывать внутрисосудистое свёртывание крови, которое становится причиной тяжёлых флебитов, тромбозов, а в тяжёлых случаях могут наблюдаться эндокардиты [12]. Аневризма стенки сосуда характеризуется дегенерацией эластина и коллагена, а у изолятов *C. pneumoniae* установлена протеазная активность, которая способствует деструктивному действию. Так же как *C. pneumoniae* воздействует на коллаген стенки сосуда [38], она, возможно, может аналогично действовать на коллаген склеры и решетчатую мембрану, основную опору анатомической структуры головки ДЗН, являясь дополнительным фактором риска развития и прогрессирования глаукомы.

Таким образом, на основании анализа литературных сведений можно сделать заключение о том, что в развитии глаукомы определенное место должна занимать гипотеза о роли инфекционного фактора. Даже если рассмотреть тот факт, что в возрастной группе из пациентов среднего возраста с ОУГ присутствуют явления атеросклеротического поражения сосудов, то на их фоне при повышении уровня интерлейкинов и наличии инфекционных агентов, которые и нарушают дисбаланс цитокинов, происходят изменения, способствующие развитию глаукомы. А использование цитокиновых комплексов для уменьшения рубцевания не

устраняет саму причину повышения уровня провоспалительных цитокинов. Не исключено, что определенную роль в развитии ОУГ могут играть такие актуальные возбудители, как хламидии, микоплазмы, уреоплазмы и бактериоиды, которые могут участвовать в этиопатогенезе воспалительного процесса по варианту моно- или микст-инфекции и оказывают влияние на все звенья патогенеза глаукомы. Большинство исследователей, изучающих данную научную проблему, указывают на целесообразность активации исследований в данном направлении для совершенствования алгоритма обследования и программ лечения больных с глаукомой. (Yuki K., Kimura I., Shiba D., 2002; Hong C., Ayuala R., Patel R., 2010). Необходимо выявить инфекционные агенты, которые и приводят к повышению провоспалительных цитокинов, а затем провести санацию.

Литература

1. Алексеев, В.Н. Морфологический взгляд на роль метаболических факторов в развитии глаукомы / В.Н. Алексеев, Е.Б. Мартынова, И.А. Самусенко // Офтальмология на рубеже веков : сб. научн. трудов ВМА. — СПб., 2001. — С. 128–129.
2. Бойко, Э.В. О роли хламидийной инфекции в развитии синдрома сухого глаза / Э.В. Бойко [и др.] // Вестник офтальмологии. — 2008. — № 4. — С. 16–19.
3. Бунин, А.Я. Патологические факторы деструктивного процесса в трабекулярных тканях при первичной открытоугольной глаукоме / А.Я. Бунин // Вестн. офтальмологии. — 2000. — № 5. — С. 24–27.
4. Вайншенкер, Ю.И., Хроническая хламидийная инфекция ЦНС как причина демиелинизирующего поражения головного мозга / И.Ю. Вайншенкер, Ю.А. Неустроева // Неврологический вестник. — 2007. — Т. 39. — С. 62–65.
5. Валькова, И.В. О распространенности глаукомы среди больных с фокальной инфекцией носа и придаточных пазух / И.В. Валькова // Ученые Рижского медицинского института — практике здравоохранения. — 1966. — № 2. — С. 15–19.
6. Волков, В.В. Глаукома / В.В. Волков. — М., 2008. — 352 с.
7. Григорьева, Е.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой с нормальным давлением / Е.Г. Григорьева // Глаукома. — 2003. — № 3. — С. 11–14.
8. Еричев, В.П. Интерлейкин-17 и его возможное участие в репаративных процессах при глаукоме / В.П. Еричев, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук // Глаукома. — 2009. — № 1. — С. 23–26.
9. Еричев, В.П. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной и вторичной посттравматической глаукоме как иммунологическое прогнозирование избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций / В.П. Еричев, О.С. Слепова, Дж. Н. Ловпаче // Глаукома. — 2001. — № 1. — С. 11–17.
10. Каменецкая, Ц.Ю. Глаукома в сочетании с трахомой / Ц.Ю. Каменецкая. — М., 1965. — 144 с.
11. Клименко, А.Г. Влияние затрудненного носового дыхания на величину внутриглазного давления и слепого пятна у больных глаукомой / А.Г. Клименко // Глаукома (этиология и патогенез). — 1965. — С. 93–95.
12. Колесов, А.П. Анаэробные инфекции в хирургии / А.П. Колесов, А.В. Столбовой, В.И. Кочеровец. — Л., 1989. — 156 с.
13. Кошиц, И.Н. Биомеханический анализ традиционных и современных представлений о патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / И.Н. Кошиц, О.В. Светлова, К.Е. Котляр // Глаукома. — 2005. — № 1. — С. 41–62.
14. Кричевская, Г.И. Значение Chlamydia trachomatis в этиопатогенезе передних увеитов / Г.И. Кричевская, Е.С. Вахова, Ю.Ф. Майчук // Вестник офтальмологии. — 2008. — № 4. — С. 48–51.
15. Кунин, В.Д. Состояние кровоснабжения глаз у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормальным давлением / В.Д. Кунин // Вестник офтальмологии. — 2003. — № 1. — С. 10–13.
16. Курмангалиева, М.М. Клинико-иммунологические параллели у больных катарактой и глаукомой / М.М. Курмангалиева, С.Г. Шуратова // Глаукома. — 2002. — № 1. — С. 26–27.
17. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк. — СПб., 2003. — 396 с.
18. Майчук, Ю.Ф. Хламидийные заболевания глаз / Ю.Ф. Майчук, Е.С. Вахова // Врач. — 1993. — № 11. — С. 15–17.
19. Нестеров, А.П. Глаукома / А.П. Нестеров. — М., 2008. — 360 с.
20. Нестеров, А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? / А.П. Нестеров // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1. — № 4. — С. 63–67.
21. Петрухин, А.Н. Исследование скорости кровотока в орбитальных сосудах при глаукоме / А.Н. Петрухин, И.А. Лоскутов // SonoAce-Ultrasound. — 1999. — № 5. — С. 16–18.
22. Румер, П. Руководство по глазным болезням / П. Румер. — СПб., 1913. — 806 с.
23. Серов, В.Н. Хламидиоз (клиника, диагностика, лечение) / В.Н. Серов. — М., 1996. — 46 с.
24. Сумароков, А.Б. Изучение Chlamydia pneumoniae при атеросклерозе / А.Б. Сумароков, В.Н. Панкратова, А.А. Лякишева // Клиническая медицина. — 1999. — № 10. — С. 4–7.
25. Ходжаев, Н.С. Клинико-патогенетическое обоснование использования коллагеновых имплантатов в хирургии первичной открытоугольной глаукомы / Н.С. Ходжаев, Л.В. Ганковская, Ю.Э. Нерсесов // Бюллетень СО РАМН. — 2009. — № 4 (138). — С. 56–61.
26. Ченцова, О.Б. Новые клинические формы и диагностика офтальмохламидиоза / О.Б. Ченцова, И.Ю. Межевова // Вестник офтальмологии — 2003. — № 5. — С. 76–80.
27. Черных, В.В. Выраженность воспалительных, иммунных, деструктивных процессов в патогенезе открытоугольной глаукомы / В.В. Черных, С.В. Евсеев, О.М. Горбенко // Аллергология иммунология. — 2004 — № 1. — С. 169.
28. Черных, В.В. Диагностическое значение определения некоторых иммунобиохимических показателей слезной жидкости у пациентов с открытоугольной глаукомой / В.В. Черных, В.А. Чехова, С.В. Евсеев // Бюллетень СО РАМН. — 2004. — прил. №1. — С. 15–18.
29. Черных, В.В. Особенности патогенеза начальной и развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы / В.В. Черных, А.П. Шваюк, О.М. Горбенко // Аллергология и иммунология. — 2006. — № 1. — С. 129–130.
30. Чехова, Т.А. Иммунобиохимические исследования слезной жидкости на стадии преглаукомы и развитой открытоугольной глаукомы / Т.А. Чехова, А.Н. Трунов, О.М. Горбенко // Патология глазного дна : материалы конференции, посвященные 100-летию со дня рождения О.И. Шершевской. — Новокузнецк, 2002. — С. 113–114.

31. Шаимова, В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз / В.А. Шаимова // Офтальмохирургия и терапия. — 2004. — № 3. — С. 30–32.
32. Aouchiche, M. Surveillance of trachoma and glaucoma in areas of endemic trachoma. Evaluation (1966-1987) and perspectives / M. Aouchiche, M. Kebbouche, M. Tiar // Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique. — 1988. — V. 65, Issue 3–4. — P. 83–106.
33. Coombes, B. DNA array analysis of altered gene expression in human endothelial cells in response to Chlamydia pneumoniae infection / B. Coombes, J. Mahony // Infect. Immun. — 2001. — № 69. — P. 1420–1427.
34. Cubbit, C. IL-8 Gene Expression in cultures of Human Corneal Epithelial Cells and Keratocytes / C. Cubbit, Q. Tang, C. Monteiro // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1993. — V. 34. — P. 3199–3306.
35. Galloway, P. Helicobacter pylori infection and the risk for open-angle glaucoma / P. Galloway, S. Warner, M. Morshed // Ophthalmology. — 2003. — V. 110. — P. 922–925.
36. Gerbase, A. Global epidemiology of sexually transmitted diseases / A. Gerbase, J. Rowley, T. Mertens // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 2–4.
37. Hong, C. Assessment of Chlamydia pneumoniae as Possible Risk Factor for Open-Angle Glaucoma / C. Hong, R. Ayyala, R. Patel // Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — V. 43. — P. 345–348.
38. Karlsson, L. Detection of viable Chlamydia pneumoniae in abdominal aortic aneurysms / L. Karlsson, J. Gnarp, J. Naas // Abstracts of Proceedings of the IV Meeting of the European Society for Chlamydial Research. — P. 266.
39. Kountouras, J. Eradication of helicobacter pylori may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma / J. Kountouras, N. Mylopoulos, D. Chatzopoulos // Arch. Intern. Med. — 2002. — V. 162. — P. 1237–1244.
40. Kountouras, J. Increased levels of helicobacter pylori igg antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma / J. Kountouras, N. Mylopoulos, A. Konstas // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2003. — V. 241. — P. 884–890.
41. Kountouras, J. Normal-tension glaucoma and alzheimer's disease: Helicobacter pylori as a possible common underlying risk factor / J. Kountouras, C. Zavos, E. Gavalas // Med. Hypotheses. — 2007. — V. 68. — P. 228–229.
42. Libby, P. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis / P. Libby, D. Egan, S. Skarlatos // Circulation. — 1997. — V. 96. — P. 409–410.
43. Marckhan, R. Severe persistent infection conjunctivitis in a young child / R. Marckhan, S. Richmond, N. Walshaw // Am. J. Ophthalmol. — 1977. — V. 83. — P. 414–416.
44. Nema, H. Trachoma as an aetiological factor in glaucoma / H. Nema, H. Saiduzzafar, K. Nath // Br. J. Ophthalmol. — 1964. — V. 48. — P. 563–566.
45. Neville, N. Hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma / N. Neville, M. Jose, C. Glyn // Br. J. Ophthalmol. — 2001. — V. 85. — P. 1252–1259.
46. Pietroiusti, A. Cytotoxin-associated gene-a-positive helicobacter pylori strains are associated with atherosclerotic stroke / A. Pietroiusti, M. Diomed, M. Silvestrini // Circulation. — 2002. — V. 106. — P. 580–584.
47. Quigley, H. The number of persons with glaucoma worldwide / H. Quigley // Br. J. Ophthalmol. — 1996. — V. 80. — P. 389–393.
48. Quinn, T. In vitro infection and pathogenesis of Chlamydia pneumoniae in endovascular cells / T. Quinn, C. Gaydos // Am. Heart J. — 1999. — № 138. — P. 507–511.
49. Tiran, B. LPS IgG antibodies are a marker for endovascular presence of Chlamydia pneumoniae in the atherosclerotic carotid artery / B. Tiran, K. Tiesenhhausen, E. Karpf // Abstracts of Proceedings of the IV Meeting of the European Society for Chlamydial Research. — P. 295.
50. Yuki, K. Elevated Serum Immunoglobulin G Titers Against Chlamydia pneumoniae in Primary Open-Angle Glaucoma Patients Without Systemic Disease / K. Yuki, I. Kimura, D. Shiba // Journal of Glaucoma. — 2010. — Vol. 19. — P. 535–539.

Авторский коллектив:

Бойко Эрнест Витальевич — начальник кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заслуженный врач РФ, главный офтальмолог МО РФ; тел. 8(812)542-92-64, e-mail: boiko111@list.ru;

Позняк Алексей Леонидович — профессор кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, д.м.н.; тел. 8-921-937-93-89;

Якушев Дмитрий Юрьевич — адъюнкт кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(950)025-64-99, e-mail: yakushevdimetri@mail.ru;

Сидорчук Сергей Николаевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8(901) 300-23-62, e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru;

Нуралова Ирина Васильевна — старший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ, к.м.н.; тел. 8(812)527-78-24;

Хлопунова Ольга Владимировна — научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ, к.б.н.; тел. 8(812)527-78-24, e-mail: ohlop56@mail.ru.

ПИТАНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Д.А. Гусев, Ю.П. Финогеев, М.В. Яременко

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

Nutrition of Infectious Patients

D.A. Gusev, Yu.P. Finogeev, M.V. Yaremenko

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

Резюме. В статье обобщены литературные данные по лечебному питанию, в том числе инфекционных больных. Приведены варианты диет по Певзнеру в соответствии с вариантами стандартных диет, применяемых при лечении инфекционных больных. Дана краткая характеристика искусственного лечебного питания в терапии пациентов с различными инфекционными заболеваниями. Особое значение уделяется научному обоснованию лечебного питания в комплексной терапии, реабилитации инфекционных больных. Правильный выбор лечебного питания способствует нормализации утраченных функций и скорейшему восстановлению организма человека после инфекционного заболевания.

Ключевые слова: лечебное питание, диета, инфекционный больной.

Abstract. The paper summarizes the published data on clinical nutrition, including infectious diseases. The variant of diets on Pevzner into line with the standard diet used in the treatment of infectious patients. A brief description of artificial nutritional therapy in the treatment of patients with various infectious diseases. Particular importance is given to scientific substantiation of nutritional therapy in the treatment, rehabilitation of infectious patients. The correct choice of clinical nutrition contributes to the normalization of the lost functions and the speedy restoration of the human body after infection.

Key words: clinical nutrition, diet, infectious patient.

Лечебное питание является основой для успешной комплексной этиопатогенетической терапии инфекционных больных. С.П. Боткин впервые указал на необходимость при инфекционных заболеваниях давать смешанную пищу, так как одностороннее питание утяжеляет течение болезни. Научными исследованиями академик И.П. Павлов и его ученики впервые раскрыли основные закономерности процессов пищеварения в организме. Работы И.П. Павлова явились основой для плодотворной разработки отечественными физиологами и клиницистами (М.И. Певзнером, О.П. Молчановым) принципиально новых методов лечебного питания при заболеваниях [5, 8, 14]. Основоположник отечественной диетологии М.И. Певзнер рекомендовал не допускать, чтобы лихорадящий больной голодал, а давать ему достаточное количество пищи маленькими порциями за один час [5, 15]. Он был против перекармливания больного, даже при сохранении аппетита. В начале XX в. была сформулирована теория сбалансированного питания, которую в нашей стране успешно и детально развивал академик А.А. Покровский [5, 8]. В 1980-е гг. основоположник трофологии академик А.М. Уголев, открывший мембранное пищеварение, сформулировал основные положения тео-

рии адекватного питания [21]. В последние годы развиваются новые концепции «оптимального» и «функционального» питания [20, 24].

Питание здорового и больного человека не может быть определено как простое снабжение организма некоторым набором химических элементов. Это — сложный процесс, в котором желудочно-кишечный тракт осуществляет взаимодействие с остальными органами и системами организма и служит источником огромного количества гормональных сигналов. Регуляция деятельности желудочно-кишечного тракта осуществляется центральной и периферической нервной системой, с участием ряда эндокринных желез организма и клетками APUD-системы желудочно-кишечного тракта [5, 23].

Назначение лечебного питания требует анализа потребности организма больного в питательных веществах. Согласно принятым физиологическим нормам питания, для взрослого человека наиболее благоприятным соотношением белков, жиров и углеводов является 1:1:4, то есть на 1 г белков должны приходиться 1 г жиров и 4 г углеводов [5, 8, 17, 19].

В 1985 г. ВОЗ/ФАО установила суточную потребность в белке в размере 0,75 г/кг массы тела

как минимальное количество белка, которое может употребляться человеком без нанесения ущерба здоровью [5].

Для оценки потребности белка определяют азотный баланс по следующей формуле:

Азотный баланс (г/сут) = (потребляемый белок/6,25) – (АМ + 4),

где АМ (азот мочевины) = $0,466 \times \text{мочевина (г/сут)}$,

6,25 – коэффициент (1 г азота эквивалентен 6,25 г белка).

При положительном азотном балансе не менее 4–6 г в сутки достигается увеличение массы тела.

Суточная потребность в жирах составляет в среднем 80–90 г, из которых 30% должно обеспечиваться растительными жирами. В питании человека оптимальным считается сочетание 30% насыщенных, 60% мононенасыщенных и 10% полиненасыщенных жирных кислот. По принятым в РФ нормативам рекомендуется потребление насыщенных жиров 25 г/сут, полиненасыщенных жирных кислот – 11 г/сут. Для здорового человека соотношение полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот составляет 0,3 (1/3 растительных и 2/3 животных жиров). В некоторых диетах содержание растительных жиров должно составлять 40–50% [5, 17, 19].

Углеводы являются основным источником энергии в пище. В среднем суточная потребность в углеводах составляет 350–500 г. Основным углеводным мономером, поставщиком энергии является глюкоза. Целлюлозу с примесью гемицеллюлозы и лигнина (не углеводов) объединяют под названием «пищевая клетчатка». Клетчатка, пектины и другие неперевариваемые некрахмальные полисахариды являются пищевыми волокнами. Потребность в пищевых волокнах составляет – 25–30 г в день [5, 17, 19].

Немаловажную роль в жизни человека играют витамины и витаминоподобные вещества. Витамины бывают водорастворимые (витамины С, В1, В2, В6, В12, витамин РР, фолаты, пантотеновая кислота, биотин) и жирорастворимые (витамины А, D, Е, К). К витаминоподобным веществам относятся: холин, инозит (мезоинозит), парааминобензойная кислота, липоевая кислота, оротовая кислота, пангамовая кислота (витамин В15), витамин U [5].

Наряду с белками, жирами, углеводами и витаминами, жизненно важными компонентами пищи являются минеральные вещества. Четких критериев для разделения минеральных веществ на макро- и микроэлементы не существует. Микроэлементами принято считать минеральные вещества, концентрация которых в тканях невелика и измеряется в микрограммах на 1 г или 1 л. Концентрации макроэлементов на несколько порядков выше. К макроэлементам относят кальций, фосфор, маг-

ний, калий, натрий, хлор и серу. К микроэлементам относят железо, медь, марганец, цинк, кобальт, йод, фтор, хром, молибден, ванадий, никель, стронций, кремний, селен [5].

Потребность в питательных веществах тесно связана с потребностью энергии для организма. Основным поставщиком энергии для организма являются углеводы и жиры, а при их недостаточном потреблении – белки. 1 г усвояемых углеводов при окислении в организме дает 4 ккал (16,7 кДж). При окислении в организме 1 г жира дает 9 ккал (37,7 кДж), 1 г белка – 4 ккал (16,7 кДж). Для сохранения стабильной массы тела потребление энергии должно соответствовать ее расходу. Потребность здорового человека в энергии составляет в среднем 35–40 ккал/кг массы тела (2500–2800 ккал при массе 65–70 кг) и в основном зависит от уровня физической активности. Потребность в энергии больного определяется степенью метаболического стресса и наличием лихорадки. Расход энергии определяется уровнем основного обмена (УОО). В клинической практике для расчета УОО используют формулу Харриса – Бенедикта (Ккал/сутки).

УОО (мужчины) = $66,5 + (13,7 \times \text{масса тела, кг}) + (5 \times \text{рост, см}) - (6,8 \times \text{возраст, г})$

УОО (женщины) = $65,5 + (9,6 \times \text{масса тела, кг}) + (1,8 \times \text{рост, см}) - (4,7 \times \text{возраст, г})$

Расход энергии (РЭ) = УОО × ФА × ФП × ТФ или

Расход энергии (РЭ) = УОО × ФА × ФП × ТФ × ДМТ

Энергопотребность инфекционного больного рассчитывают по формуле:

РЭ (расход энергии) = УОО × ФА × ТФ × ДМТ, где

ФА – фактор активности (двигательный режим): постельный режим – 1,1, палатный режим – 1,2, общий режим – 1,3.

ТФ – температурный фактор: 38°C – 1,1, 39°C – 1,2, 40°C – 1,3, 41°C – 1,4.

ДМТ – дефицит массы тела: 10–20% – 1,1, более 20–30% – 1,2, более 30% – 1,3.

При инфекционных заболеваниях энерготраты возрастают не менее чем на 10% на каждый градус повышения температуры тела. Следовательно, при лихорадке, соответствующей 39°C, энергозатраты повышаются на 30% и энергообеспечение должно равняться в упомянутых случаях 3250–3600 ккал. В зависимости от нутриционных показателей скорости метаболических процессов и выраженности азотистых потерь потребности больного человека в энергии колеблются от 25 до 45 ккал на 1 кг массы тела в сутки. При этом также необходимо учитывать специфическое динамическое действие пищи. Специфическое динамическое действие пищи (СДД) – это затраты энергии на переваривание, всасывание, транспорт и

усвоение пищевых веществ. Примерно через 15–30 минут после приема пищи происходит повышение обмена энергии, достигая максимума через 3–6 часов, и сохраняется в течение 10–12 часов. Наиболее выраженное специфически-динамическое действие присуще белкам. Они повышают основной обмен до 30–40% общей энергетической ценности белков, введенных в организм; причем белки животного происхождения оказывают более выраженное действие. Повышение обмена наступает при этом через 1,5–2 ч и продолжается еще спустя 6–7 ч после еды. Специфически-динамическое действие углеводов составляет соответственно всего лишь 4–7% и длится до 4–5 ч, а жиров 2–4% и продолжается до 12 ч. Энергетические затраты организма в связи со специфически-динамическим действием смешанного пищевого рациона в среднем увеличиваются на 10% от его общей энергетической ценности [5, 23].

В комплексной терапии больных с инфекционными заболеваниями важно учитывать преморбидный фон и, в частности, исходный нутриционный (трофологический, пищевой) статус пациента. В большинстве случаев на фоне недостаточности питания (белково-энергетической) инфекционное заболевание протекает тяжелее. В связи с этим важно оценивать пищевой статус пациента до заболевания и корректировать его при необходимости на разных периодах болезни. В нашей стране оценка пищевого статуса регламентируется приказом Министерства здравоохранения РФ № 330 от 5 августа 2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации». Методик оценки нутриционного статуса существуют много, среди них наиболее простыми, позволяющими с достаточно высокой точностью оценивать нутриционные показатели, являются: анализ анамнеза и диеты, физикальный осмотр, антропометрические измерения, оценка состава тела, биохимические методы, иммунологическая оценка, функциональные исследования, они подробно рассматриваются в курсе клинической нутрициологии [5].

Суть инфекционного процесса (Покровский В.И. и соавт., 1979) — комплекс приспособительных реакций, возникающих в результате внедрения и размножения патогенного микроорганизма в макроорганизм, в котором данный процесс направлен на восстановление нарушенного гомеостаза и равновесия с окружающей средой [16]. В развитии большинства адаптационных реакций прослеживаются два этапа: начальный — срочной, но несовершенной адаптации; последующий — долговременный, совершенной адаптации [18]. В этой связи перенапряжение систем регуляции может привести к срыву адаптации с неадекватным изменением уровня функционирования основных

систем организма и появлением патологических синдромов и заболеваний [1]. А.М. Уголев (1985) писал: «Способность систем приспосабливаться к изменению внешних условий может рассматриваться как важнейшая характеристика ее нормального функционирования, тогда как потеря такой способности, как правило, свидетельствует о возникновении патологического состояния». Канадский ученый Ганс Селье обратил внимание, что, несмотря на разнообразие стрессоров (травма, инфекция и т.д.), все они приводят к однотипным изменениям в вилочковой, надпочечной железах, в лимфатических узлах, составе крови и обмене веществ. Стресс проявляется в виде общего адаптационного синдрома, который состоит из трех последовательных стадий: реакции тревоги, стадии резистентности и стадии истощения. В реакции тревоги преобладают процессы катаболизма. В стадии резистентности гипертрофируется корковое вещество надпочечных желез и секретирует большое количество гормонов, активизируются анаболические процессы, усиливается глюконеогенез (Бутенко Г.М., 1994). Исход стресса зависит от соотношения силы и длительности действия стрессора и потенциальных возможностей сил организма. При остром инфекционном заболевании в различной степени выраженности происходит нарушение обмена веществ (белкового, энергетического, водно-электролитного), кислотно-щелочного состояния. Причинами этих нарушений являются катаболическое действие адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов, адреналина и вазопрессина. Кроме потери белка, угнетается его синтез, азотистый баланс становится отрицательным. Потребность в энергии у острого инфекционного больного увеличивается, при ее невосполнении запасы гликогена истощаются в течение суток, происходит активация глюконеогенеза, в первую очередь — за счет белков скелетных мышц. Это приводит к белковой недостаточности и дальнейшему утяжелению протекания инфекционного заболевания. Кроме того, наряду с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно при диарейных инфекциях, баланса минеральных солей, отмечается полигиповитаминоз. Полигиповитаминоз, с одной стороны, обусловлен повышенной потребностью в витаминах организма, с другой — уменьшением их поступления с пищей, ухудшением всасывания и нарушением синтеза в кишечнике. Поэтому возникает повышенная потребность в витаминах, особенно витаминов А, С, РР, группы В [10, 11, 22].

Назначая диету пациенту, следует учитывать, что большинство острых инфекционных заболеваний характеризуется интоксикацией организма, лихорадкой, ухудшением или потерей аппетита, обезвоживанием, изменением функций ряда орга-

нов и систем [7, 22]. Своевременное восполнение питательных веществ и достаточное энергетическое обеспечение страждущего организма благоприятно сказываются и на лечении инфекционного больного специфическими методами. В этой связи необходимо назначение лечебного питания (диетотерапии) — применения с лечебной или профилактической целью специально составленных пищевых рационов и режимов питания для больных с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями. Если раньше диетотерапия строилась по принципу щажения пораженного органа или системы, то современная диетотерапия базируется прежде всего на патогенетических принципах и направлена на коррекцию нарушенных функций организма [17].

В последние годы сотрудниками Института питания РАМН номерная система диет по М.И. Певзнеру была модифицирована и разработана новая номенклатура стандартных диет, в основу которой положены особенности химического состава и энергетической ценности рационов, технологии приготовления пищи, среднесуточного набора продуктов. Новая номенклатура стандартных диет утверждена Министерством здравоохранения РФ 5 августа 2003 г. для применения в лечебно-профилактических учреждениях страны (приказ № 330 от 05.08.03 г.).

Всего предложено 5 вариантов стандартных диет. В эти варианты вошли все диеты номерной системы по Певзнеру, а также специализированные диеты: хирургические, разгрузочные, вегетарианская, калиевая, магниевая и другие.

Принцип построения каждой диеты определяется, с одной стороны, физиологической потребностью организма в пищевых веществах и энергии, а с другой — фазой и стадией заболевания, степенью функциональных расстройств и уровнем нарушения метаболических процессов. При построении лечебного питания необходимо принимать во внимание ряд факторов: ритм приема пищи, калорийность рациона, степень химической обработки продуктов питания, степень измельчения, выбор продуктов и их химический состав [13].

Основными принципами построения пищевого рациона являются (Тутельян В.А., Самсонов М.А., 2002):

1. Соблюдение диетического режима, обеспечение достаточного введения белков, жиров, углеводов, витаминов, микронутриентов, минеральных солей и воды.

2. При определении калорийности рациона, помимо учета возраста, пола, общего состояния больного, патогенетических особенностей болезни, необходимо принимать во внимание общий режим, предписанный больному (постельный, палатный, общий).

3. В пищевом рационе должно быть достаточное количество белка и витаминов, так как дефицит этих нутриентов особенно отрицательно влияет на репаративные процессы.

4. В рацион больного необходимо включать продукты, богатые пищевыми волокнами, минеральными веществами.

5. При назначении диеты необходим строгий учет и выбор продуктов по их химическому составу и биологической ценности, способу кулинарной обработки.

6. При ряде заболеваний имеет место дефицит основных макронутриентов (ожоговая болезнь, нефротический синдром — значительная потеря белка; синдром мальабсорбции). Необходима своевременная коррекция недостающих компонентов пищи.

В настоящее время лечебное питание инфекционных больных организуют применительно к трем группам заболеваний [2, 5]:

Болезни, протекающие с выраженным инфекционно-токсическим синдромом без поражения желудочно-кишечного тракта (грипп, ОРЗ, пневмония, риккетсиозы, туляремия, орнитоз и др.).

Болезни с преимущественным поражением органов пищеварения (дизентерия, тифо-паратифозные заболевания, сальмонеллез и др.)

Болезни, протекающие с преимущественным поражением центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, ботулизм, столбняк и др.).

В целом, лечебное питание инфекционному больному должно назначаться с учетом характера патологического процесса и нозологической формы инфекционного заболевания.

Диета инфекционного больного должна включать 80 г белков (65% — животных), а при удовлетворительном аппетите — до 100 г. Жиры (около 70 г) должны состоять из легко усвояемых молочных жиров, при переносимости следует включать до 10 г рафинированного растительного масла. Избыток жиров может способствовать развитию метаболического ацидоза. Потребление углеводов ограничивают до 300—350 г [19]. По данным приказа Министерства здравоохранения РФ № 330 от 05.08.03 г. при острых инфекционных заболеваниях химический состав основного варианта стандартной диеты включает: белков — 85—90 г (40—45 г — животных), жиров — 70—80 г (25—30 г — растительных), углеводов — 300—330 г (30—40 г — простых), а варианта диеты с механическим и химическим щажением — белков — 85—90 г (40—45 г — животных), жиров — 70—80 г (25—30 г — растительных), углеводов — 300—350 г (50—60 г — простых). Энергетическая ценность рационов основного варианта стандартной диеты составляет 2170—2400 ккал, а варианта диеты с механическим

и химическим щажением — 2170—2480 ккал. Суточное потребление белков при инфекционных заболеваниях примерно составляет 1 г на 1 кг массы тела. В условиях белково-энергетической недостаточности в зависимости от ее степени выраженности количество белка увеличивают (легкая — 0,8—1,0 г/кг, средняя — 1,0—1,5 г/кг, тяжелая 1,5—2,0 г/кг). Содержание жиров уменьшают до нижней границы физиологической нормы в связи с их трудным перевариванием. На долю растительных жиров приходится 25—30%. При недостаточности питания потребность в жирах составляет: при легкой степени — 1,0—1,5 г/кг, при средней — 1,5—2,0 г/кг, при тяжелой — 2,0—3,0 г/кг. Содержание углеводов также должно соответствовать физиологической норме, при этом долю простых углеводов целесообразно увеличить (в стандартной и щадящей диетах их недостаточно) за счет домашних передач (соки, компоты и др.). Сложные углеводы в рационе представлены овощами, фруктами, крупами и мучными изделиями. Ограничивают продукты, усиливающие процессы брожения в кишечнике и содержащие грубую клетчатку [2, 5, 17].

Основную часть пищи дают в часы снижения температуры. Питание должно быть дробным: 5—6 разовым. Пища должна быть механически, химически, термически щадящей. Температура холодных блюд не ниже 15°C, горячих — не выше 65°C. При кулинарной обработке продуктов используют только варку в воде или на пару. Запрещено жаренье, тушение и запекание. Не следует перекармливать больного или стремиться к очень быстрому восстановлению массы тела. Конечно, в домашних условиях трудно соблюдать точно определенную диету. Однако примерный состав продуктов, технологию приготовления той или иной диеты, противопоказания к приему отдельных продуктов при некоторых инфекционных болезнях можно освоить и дома [2, 5, 22].

При инфекционных болезнях особое внимание следует уделять восполнению недостатка витаминов, прежде всего витаминов С, А, В₂, В₆, D, которое вполне возможно приемом продуктов, их содержащих. Необходимо обращать внимание на точное определение дозы жирорастворимых витаминов (А, Д, Е), так как их передозировка может вызвать интоксикацию. Следует также учитывать, что при лечении антибактериальными средствами некоторые из них являются авитаминами: тетрациклин, левомицетин — авитамины рибофлавина (В₂), изониазид — авитамин витаминов В₆, РР, сульфаниламидные препараты — авитамины для парааминобензойной кислоты [2, 5, 22].

Поскольку течение острой инфекции всегда сопровождается значительными потерями жидкости, необходимо уделять особое внимание своевременному адекватному восполнению водного

баланса, прежде всего за счет питья. Потребление жидкости является составным компонентом комплексной дезинтоксикационной терапии инфекционного больного [2, 7, 22].

Суточная потребность в воде организма здорового взрослого человека составляет 2300—2700 мл. Расчет производится таким образом: вода питьевая (чай, кофе и т.д.) — 800—1000 мл; супы — 500—600 мл; вода, содержащаяся в твердых продуктах, — 700 мл; вода, образующаяся в организме, — 300—400 мл («метаболическая вода»). «Метаболическая вода» образуется: при окислении 1 г белка — 0,41 мл, 1 г углеводов — 0,6 мл, 1 г жира — 1,07 мл, 1 г алкоголя — 1,17 мл. Необходимо помнить, что количество образующейся в организме воды возрастает при голодании и стрессе, на каждый грамм уменьшающейся массы тела образуется 1 мл воды. В условиях нормальной температуры воздуха и умеренных физических нагрузок человек должен выпивать за сутки не более 1 л воды. Существует прямая зависимость между величиной основного обмена (рассчитывается по формуле Харриса — Бенедикта) и потребностью организма в воде: 1 мл воды на 1 ккал основного обмена. Содержание воды (СВ) в организме можно рассчитать, зная содержание жира:

$$СВ = 0,73 \times (100 - СЖ),$$

где СВ — содержание воды в организме (%);

СЖ — содержание жира в организме (%).

Содержание воды в организме зависит от общего содержания жира: чем больше жира — тем меньше воды. У лиц с ожирением содержание воды в организме снижается до 50%, у лиц с пониженным питанием — увеличивается до 70%. Вот почему при длительном голодании и истощении часто отмечаются отеки [8].

Следует помнить, что между количеством потребляемой и выделяемой жидкости в норме существует строгое равновесие, которое может значительно колебаться при различных инфекционных заболеваниях. В связи с этим крайне важно проводить суточный баланс жидкости больного (соотношение жидкости вводимой — энтерально, парентерально и выводимой — диурез, потоотделение, рвота, дыхание) для своевременной коррекции. В обычных условиях с мочой выделяется около 1,5 л в сутки, через легкие — около 0,5 л и через кожу — около 0,6 л [5, 8, 23].

Для утоления жажды больного имеет значение не только количество жидкости, но и её вкусовые свойства. Хлебный квас, компот из сухих фруктов, ягодные морсы лучше утоляют жажду, усиливая слюноотделение. Могут применяться столовые минеральные воды без газа, натуральные соки — по показаниям. Не следует употреблять сильно газированные напитки, содержащие красители, а также нектары из концентратов сока.

Для питания инфекционных больных в остром периоде заболевания, когда наблюдается повышение температуры тела (грипп, ОРЗ, ангина, пневмония и др.), во время вирусного гепатита, лептоспироза, инфекционного мононуклеоза и других инфекций с поражением печени в зависимости от тяжести заболевания показаны основной вариант стандартной диеты и стандартная диета с механическим и химическим щажением. При острых кишечных заболеваниях, сопровождающихся сильными поносами, целесообразно назначение стандартной диеты с механическим и химическим щажением. В методических рекомендациях «Организация лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях» от 2005 г. определен выбор лечебного рациона, а именно необходимо учитывать: состояние больного, больничные режим, стадию заболевания, степень выраженности нарушения функции органов пищеварения (наличие синдрома мальабсорбции, диспепсии), степень выраженности нарушения функции почек, наличие сопутствующей патологии [5, 13, 22].

Наряду с новой номенклатурой стандартных диет, в настоящее время продолжают использовать номерную систему диет по Певзнеру. В терапии инфекционных больных используют следующие номерные диеты по Певзнеру.

Диета № 0а (вариант диеты с механическим и химическим щажением) — назначается при тяжелом течении инфекционного заболевания, протекающего с высокой лихорадкой, выраженным синдромом общей инфекционной интоксикации, с выраженными расстройствами функции органов и систем (грипп, менингококковая инфекция, сальмонеллез, дизентерия, брюшной тиф и др.).

Диета № 2 (основной вариант стандартной диеты) — назначается при гриппе и других острых респираторных заболеваниях, ангине, менингококковой инфекции, псевдотуберкулезе, кори, краснухе, эпидемическом паротите, ветряной оспе и др. в период ранней реконвалесценции.

Диета № 4 (вариант диеты с механическим и химическим щажением) — назначается при дизентерии, брюшном тифе, паратифах А и В, сальмонеллезе и других диарейных заболеваниях в период разгара.

В практике врача-инфекциониста также может использоваться разгрузочная чайная диета, применяемая при острых инфекционных заболеваниях с диарейным синдромом в период разгара — 7 раз в день по стакану чая с 10 г сахара.

Диета № 4б (вариант диеты с механическим и химическим щажением) — назначается при дизентерии, брюшном тифе, паратифах А и В, сальмонеллезе и других диарейных заболеваниях в период ранней реконвалесценции.

Диета № 4в (вариант диеты с механическим и химическим щажением) — назначается при дизентерии, брюшном тифе, паратифах А и В, сальмонеллезе и других диарейных заболеваниях в период реконвалесценции.

Диета № 5 (основной вариант стандартной диеты) — назначается при острых вирусных гепатитах, инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением печени (лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, псевдотуберкулез и др.) в период реконвалесценции, хронических вирусных гепатитах вне обострения, хронических вирусных гепатитах с исходом в компенсированный цирроз печени без признаков ее недостаточности.

Диета № 5а (вариант диеты с механическим и химическим щажением) — назначается при острых вирусных гепатитах, инфекционных заболеваниях, протекающих с поражением печени (лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, псевдотуберкулез и др.) в период разгара, ранней реконвалесценции, обострения хронических вирусных гепатитов, хронических вирусных гепатитов с исходом в компенсированный цирроз печени.

Диета № 13 (основной вариант стандартной диеты) — назначается при гриппе и других острых респираторных заболеваниях, ангине, менингококковой инфекции, псевдотуберкулезе, кори, краснухе, эпидемическом паротите, ветряной оспе и др. в период разгара.

Диета № 15 (основной вариант стандартной диеты) — назначается при инфекционных заболеваниях в период реконвалесценции.

Более подробная характеристика номерных диет, примерных меню представлена в руководствах по диетологии, справочниках по лечебному питанию [5, 17, 19].

К стандартным диетам с целью коррекции потребности в белке, жирах, углеводах, витаминах, минеральных веществах при необходимости могут добавляться инпиты, энпиты, смеси для энтерального питания.

В последние десятилетия с целью решения проблемы рационализации питания, восполнения дефицита нутриентов, влияния на различные органы и системы органов стали применяться биологически активные добавки (БАД). В России на основании статьи 1 Федерального закона РФ 2000 г. «О качестве и безопасности пищевых продуктов» БАД являются пищевыми продуктами. БАД подразделяют на две большие группы: нутрицевтики и парафармацевтики. Нутрицевтики — это БАД, применяемые для коррекции химического состава пищи человека с целью оптимального достижения содержания естественных эссенциальных макро- и микронутриентов до уровня их содержания в суточном рационе, соответствующем физиологической потребности здорового человека в них. К ним

относятся витамины А, С, Е, D и группы В или их предшественники (β -каротин, другие каротиноиды), полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3, ω -6), фосфолипиды (лецитин, фосфодитилхолин), минеральные вещества (калий, натрий, кальций, магний, фосфор, хлориды). В лечении инфекционных больных широко применяются поливитаминные комплексы в сочетании с микроэлементами. Парафармацевтики — это биологически активные вещества, которые регулируют процессы жизнедеятельности и применяются для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки в физиологических границах функциональной активности органов и систем в количестве, не превышающем суточной терапевтической дозы. Парафармацевтики — это натуральные продукты, которые содержат биофлавоноиды, алкалоиды, гликозиды, сапонины, органические кислоты, эфирные масла, полисахариды, биогенные амины и др. К ним относят растительные экстракты с высокой концентрацией физиологически активных веществ (женьшень, элеутерококк, золотой корень — радиола, лимонник, различные морские водоросли), минеральные и органические субстраты (мумие), продукты жизнедеятельности животных и пчел (панты, животные и растительные яды, желчь, мед, прополис), различные фиточаи и травяные сборы. Парафармацевтики достаточно широко используются в комплексной терапии инфекционных больных, среди них эубиотики, пре- и пробиотики, пищевые волокна, адаптогены, растительные сборы. В методических рекомендациях 2.3.1.1915—04 «Рациональное питание. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ» определены величины суточного потребления пищевых и биологически активных веществ для взрослых в составе продуктов диетического (лечебного и профилактического) питания.

Искусственное лечебное питание инфекционных больных

Особое значение придается питанию больных при тяжелом течении острых инфекций. При лечении больных, находящихся в критическом состоянии, нередко требуется искусственное лечебное питание (ИЛП).

По данным Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN, 2000), в активной нутриционной поддержке нуждается не менее 60% инфекционных больных. Нутриционная (или питательная) поддержка — комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на своевременное выявление, предупреждение и коррекцию недостаточности питания (гипоалиментозов) с помощью специальных методов парентерального и энтерального питания [8, 25, 26]. Парентеральное питание назначается

больным в критических состояниях, при невозможности организации доставки основных микро- и макронутриентов через желудочно-кишечный тракт. Энтеральное питание является переходным от парентерального к лечебному питанию (диетотерапии).

Энтеральное питание — вид нутритивной терапии, при которой питательные вещества вводятся перорально или через желудочный зонд при невозможности адекватного обеспечения пластических и энергетических потребностей организма естественным путем при ряде заболеваний (приказ Министерства здравоохранения РФ № 330 от 05.08.2003 г.). Различают раннее и позднее (отсроченное) энтеральное питание. В настоящее время энтеральное питание назначается, если больной в состоянии усвоить не более 50% энергии и белка суточного рациона. При снижении потребления пищи менее 75% от рекомендованного назначается дополнительное пероральное питание смесями для энтерального питания (500—1000 мл в сутки) [8, 12, 26].

Показания для энтерального питания впервые сформулированы А. Wretling, А. Shenkin (1980): пациент не может есть пищу (отсутствие сознания и др.); пациент не должен есть пищу (острый панкреатит и др.); пациент не хочет есть пищу (нервная анорексия, инфекции и др.); питание не адекватно потребностям (травмы, ожоги и др.).

Противопоказаниями для энтерального питания являются: кишечная непроходимость; продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение; перфорация кишечника или желудка; мезентеральная ишемия; псевдомембранозный колит; неукротимая рвота, профузная диарея; высокий тонкокишечный свищ с продукцией более 500 мл в сутки; застойное содержимое в желудке, сброс по зонду, превышающий 1200 мл за сутки. Для раннего энтерального питания противопоказанием является: острый тяжелый панкреатит, панкреонекроз; обширная резекция тонкой кишки (более 75%); перитонит.

По своему составу и показаниям смеси подразделяют на: стандартные; высокоэнергетические смеси; полуэлементные смеси; модули; специальные смеси; иммунные смеси [5, 8].

Показанием для назначения стандартных смесей является недостаточность питания (истощение) на фоне любых заболеваний и травм в случае неудачного обеспечения потребностей организма обычными диетами. К стандартным смесям относятся: «Берламин Модуляр» (Берлин-Хеми, Германия), «Клинутрен Оптимум» (Нестле, Швейцария), «МД мил Климпит» (Летри де Краон, Франция), «Нутризон Стандарт» (Нутриция, Нидерланды), «Фребузин Оригинал» (Фрезениус-Каби, Германия), «Нутриэн Стандарт» и «Унипит» (Нутритек, Россия) и др. [5, 8].

Высокоэнергетические смеси отличаются от стандартных повышенным содержанием энергии (обычно 1,5 ккал на 1 мл смеси), применяются при ожогах, тяжелых травмах, респираторном дистресс-синдроме, отеке легких, циррозе печени с асцитом, отеком синдрома. К ним относят: «Нутризон Энергия», «Нутризон Энергия с пищевыми волокнами», «Нутридринк», «Фортикер», «Фортикрем» (все — Нутриция, Нидерланды), «Нутриэн Форт» (Нутритек, Россия), «Фребузин ВП энергия», «Фребузин Энергия с пищевыми волокнами», «Суппортан» (все — Фрезениус — Каби, Германия) и др. [5, 8].

Полуэлементные смеси назначаются при непереносимости стандартных смесей (при выраженной диарее мальабсорбции, усиливающейся на фоне приема стандартных смесей) на короткий период времени, не более одной-двух недель [25]. В нашей стране применяются следующие полуэлементные смеси: «Нутриэн элементар» (Нутритек, Россия), «Пептамен» (Нестле, Швейцария) и др. [5, 8].

Модульные смеси служат дополнением к основному энтеральному питанию с целью коррекции в потребностях белка, жиров, углеводов («Протеиновый модуль», «Энергетический модуль» — Б. Браун, Германия и др.).

Состав специальных смесей модифицирован соответственно метаболическим изменениям в организме при органной патологии — почечной, печеночной, дыхательной, сахарном диабете и др. При заболеваниях печени, в том числе печеночной недостаточности, для энтерального питания используют смеси: «Нутрикомп Гепа» (Б. Браун, Германия), «Нутриэн гепа» (Нутритек, Россия) и др. Особенностью модификации данных смесей является увеличение аминокислот с разветвленной цепью (изолейцина, лейцина и валина) и уменьшение содержания ароматических аминокислот (фенилаланина, триптофана и тирозина), что помогает снизить индекс Фишера в сыворотке крови. При почечной недостаточности применяют энтеральные смеси с пониженным содержанием калия, натрия, фосфора, хлоридов, витаминов А и D, с высоким содержанием незаменимых аминокислот и гистидина («Нутриен Нефро» — Нутритек, Россия и др.) При сахарном диабете применяют: «Нутрикомп Диабет» (Б. Браун, Германия), «Нутриэн Диабет» (Нутритек, Россия) и др. При дыхательной недостаточности используют «Нутриен Пульмо» (Нутритек, Россия). При наличии выраженного синдрома энтеральной недостаточности (диарея, тяжелая мальабсорбция) применяется смесь с высоким содержанием глутамина, трибутина, антиоксидантов — «Интестамин» (Фрезениус, Германия) [5, 8].

К иммунным питательным смесям относят: «Нутриэн Иммун» (Нутритек, Россия), «Нутрикомп иммунный» (Б. Браун, Германия) и др.

Введение питательных смесей осуществляют через назогастральные, назоэнтеральные и перкутанные зонды. Питательные смеси вводятся двумя способами: пассивным (гравитационно-капельным: через стандартные инфузионные системы, регулируемые дозатором) и активный (ручной или аппаратный: болюсно при помощи шприца Жане, насосов — дозаторов Питон 101, Flexio, Nutromat и др.). Перкутанный зонд наиболее часто ставят при проведении чрескожной эндоскопически контролируемой гастростомии с помощью разовых приборов: Freka PEG, Compact PEG и др. Энтеральное зондовое питание может осуществляться следующими режимами: с постоянной скоростью (40–60 мл/ч), контролируя переносимость введения смеси каждые 8–12 ч, циклично (чаще через гастростому), периодически (сеансы введения по 4–6 ч), болюсно (наиболее физиологично подобно обычному приему пищи). Болюсно смесь вводят капельно или шприцом со скоростью не более 240 мл за 30 мин 3–5 раз в день. Первоначальный прием не должен превышать 100 мл. При хорошей переносимости вводимый объем ежедневно увеличивают на 50 мл. Перед каждым кормлением проводят контрольную аспирацию содержимого желудка. Если его объем превышает 50 мл, желудок промывают, а кормление пропускают либо вводят препараты, способствующие его опорожнению (диметпрамид или метоклопрамид). Для определения способности пищеварительной системы к перевариванию и всасыванию проводят 10-минутный тест на усвоение питательной смеси. Если после введения 200 мл питательной смеси через 10 мин остается менее 100 мл, то это свидетельствует об активном (удовлетворительном) ее переваривании и усвоении. В таких случаях при капельном введении определяется темп 3–5 мл в минуту. Интенсивность введения питательных смесей определяется ощущениями больного, частотой дефекации (отсутствие болей, вздутия и урчания, а также повторного жидкого стула). Для зондового питания могут применяться гомогенизат обычной пищи или специальные энпиты, разбавленные теплой кипяченой водой и прокипяченные. Целесообразна их предварительная ферментная обработка путем добавления официальных препаратов или желудочного сока. Критериями эффективности энтерального питания являются: увеличение или стабилизация массы тела, повышение общего белка, альбумина крови, купирование диареи и мальабсорбции, улучшение витаминной обеспеченности организма, повышение иммунной защиты, нормализация состава кишечной микрофлоры [5, 8].

При парантеральном питании питательные вещества вводятся, исключая желудочно-кишечный тракт, как правило в сосудистое русло. Выделяют

следующие способы введения: внутривенный, внутриартериальный, подкожный. Различают три вида парентерального питания: полное (все суточные потребности в питательных веществах за счет парентерального питания), частичное (неполное, потребности удовлетворяются частично в питательных веществах), смешанное (парантеральное питание в сочетании с энтеральным). Существуют два способа проведения парантерального питания: центральный (доступ через центральные вены) и периферический (доступ через периферические вены). В клинической практике используются как многофлаконная, так и «все-в-одном» методики проведения парантерального питания. При наличии абсолютных показаний (когда невозможно проведение энтерального питания) проводится, как правило, полное парантеральное питание. Полное парантеральное питание при интенсивной терапии инфекционных больных применяется очень редко, чаще проводится частичное или смешанное парантеральное питание. Парантеральное питание противопоказано в следующих случаях: острая фаза шока, нестабильная гемодинамика, отек легких, выраженные водно-электролитные нарушения, уровень лактата крови выше 4 ммоль/л, тяжелая гипоксия ($pO_2 < 50$ мм рт. ст.) и гиперкапния ($pCO_2 > 80$ мм.рт. ст.), декомпенсированный ацидоз ($pH < 7,2$) [5, 8, 12].

Для проведения парантерального питания используют концентрированные растворы глюкозы (глюкозо-калиево-магниевого смеси), растворы аминокислот, жировые эмульсии, многокомпонентные препараты. В качестве источников пластических материалов используют следующие растворы синтетических аминокислот: «Аминоплазмаль», «Аминосол», «аминостерил», «Инфезол 100» и др. Питательные смеси для парантерального питания должны состоять из незаменимых и заменимых аминокислот, причем с большей долей (более 40%) незаменимых аминокислот, иметь оптимальное соотношение лейцин/изолейцин (1,6 и более), более высокое содержание азота, высокий индекс Фишера (более 2). При парантеральном введении растворов синтетических аминокислот важно определить требуемое количество белка, необходимое для лечения тяжелого инфекционного больного. В среднем аминокислотные коктейли, содержащие полный набор заменимых и незаменимых аминокислот, содержат в 100 мл 0,8 г азота; 1 г азота эквивалентен 6,25 г белка. Таким образом, умножив количество азота (0,8 г), содержащегося в 100 мл аминокислотного раствора, на коэффициент 6,25, получим содержание условного белка в 100 мл раствора (5 г). Объем необходимого количества раствора (мл) для удовлетворения пластических потребностей получим по формуле: требуемое количество белка в граммах $\times 100$ /5. Пример:

при потребности в белке 50 г требуется $(50 \times 100/5)$ 1000 мл аминокислотного раствора. При использовании многофлаконной методики парантерального введения необходимо, чтобы аминокислотные коктейли вводились в сочетании с энергетическими растворами, витаминами и кристаллоидными растворами. С целью равномерного смешивания веществ система для введения должна состоять из двух емкостей, соединенных через тройник с общей капельницей. Все аминокислотные растворы должны вводиться подогретыми до температуры тела и медленно (не более 30–40 капель в 1 мин при самостоятельном введении и не более 50–60 капель в 1 мин при совместном введении с энергетическими и кристаллоидными растворами). В качестве поставщиков углеводов как основного источника энергии применяют растворы глюкозы, фруктозы, сорбитола, ксилитола. Глюкоза применяется в сочетании с инсулином (на 1 г глюкозы 3–4 ЕД инсулина) и 11,7 мг калия. Применяются 10–70% растворы глюкозы. Следует учитывать, что при применении высококонцентрированных растворов глюкозы (более 10%) возникает феномен «почечного порога», несмотря на добавления инсулина и калия. Жировые эмульсии применяются реже, они также являются донатором энергии. Используются следующие жировые эмульсии: содержащие только длинноцепочечные триглицериды (Интралипид, Липовенон), содержащие длинно- и среднецепочечные триглицериды (Липофундин МСТ/ЛСТ, Структолипид), содержащие не только длинно- и среднецепочечные триглицериды, но и омега-3 жирные кислоты (Липолус, SVOF-липид). Введение жировых эмульсий противопоказано при шоках, тяжелых заболеваниях печени, септических состояниях, склонности к кровотечениям и гиперкоагуляции, гиперлипидемии (триглицериды в крови выше 3–4 ммоль/л), декомпенсированном метаболическом ацидозе. В последние годы в нашей стране стали применяться многокомпонентные препараты: «Кабивен», «Нутрифлекс» и «Оликлиномель», содержащие сбалансированный состав по аминокислотам, глюкозе, липидам. Во избежание витаминного дефицита используются витаминные комплексы для парантерального питания: «Солювит», «Виталипид», «Церневит» и др. [5, 8, 12].

В комплексной терапии инфекционных больных чаще всего применяется энтеральное питание или энтеральное в сочетании с парантеральным, это определяется степенью проявления патологического процесса, нозологической формой инфекционного заболевания и потребностью в пластическом и энергетическом материале. По данным Wertling (1978), при крайне тяжелом состоянии потребность в питании резко возрастает и составляет на 1 кг массы тела: воды — 100–150 мл; энер-

гии — 50–60 ккал; белка — 3–3,5 г; глюкозы — 7 г; жира — 3–4 г [27].

В инфекционной патологии искусственное лечебное питание показано больным, которые не могут самостоятельно принимать пищу (нейропаралитические расстройства глотания, тризм жевательных мышц, бессознательные состояния и др.), не могут достаточно питаться (острые печеночная или почечная недостаточности, профузная диарея и/или неукротимая рвота, повышенный катаболизм и др.), не должны есть (острые желудочно-кишечные кровотечения), не хотят есть (инфекционные психозы, анорексия при вирусных гепатитах и др.) [5, 7, 8]. Дозы питательных веществ определяются с учетом суточной потребности человека в пищевых ингредиентах. Искусственное лечебное питание должно осуществляться только в дневное время (в течение 10–12 часов), с соблюдением скорости введения (максимальная рекомендуемая скорость введения в г/кг·ч: аминокислоты, жир — 0,1; глюкоза — 0,75; фруктоза — 0,25; сорбитол — 0,25; ксилитол — 0,125 [7]. Большинство тяжело протекающих инфекционных заболеваний сопровождаются повышенной потребностью в пластическом и в энергетическом материале, особенно в условиях экологического и нервно-психического стресса [11]. Ю.И. Ляшенко (1993) показал, что тяжелоинфекционным больным военнослужащим советских войск в Афганистане требовалось адекватное (800–1000 мл) дополнительное парентеральное питание аминокислотными смесями (альвезин, аминостерил и гепастерил). Он показал, что при тяжелом течении брюшного тифа, малярии, менингококковой инфекции и других заболеваниях адекватная суточная доза глюкозы равнялась 800–1200 мл 10% раствора, жировых эмульсий — 500–800 мл их 10% раствора. Для лечения больных с выраженным упадком питания Ю.И. Ляшенко и В.И. Кожокарем (1985) был разработан метод дополнительного энтерального питания с помощью белковых гидролизатов — гидролизата казеина и гидролизина. Оптимальная суточная доза энтерально вводимых белковых препаратов при инфекционных заболеваниях на фоне выраженного упадка питания должна равняться 2500–3000 мл. У инфекционных больных с выраженным упадком питания, получавших только традиционное лечение, масса тела в течение заболевания уменьшалась на 3,0–4,0 кг за 2–3 нед. У обследованных же, которым применяли белковые гидролизаты, масса тела увеличивалась в среднем на 3–4 кг каждые 10 сут. С белковыми гидролизатами применяли также пищеварительные ферменты. Таким образом, была показана важность своевременного энтерального введения этих веществ как источника белка [11]. Последние годы на смену белковым гидролизатам пришли специально разработанные

промышленные питательные смеси (стандартные, специальные и др.).

У больных с выраженным проявлением диарейного синдрома, дегидратационного шока, наряду с парантеральным введением растворов электролитов с целью устранения гиповолемии и адекватной компенсации водно-электролитных и белковых потерь в ранние сроки заболевания, показано внутривентрикулярное или трансинтестинальное введение через назогастральный или назогастроюнальный зонд сначала больших объемов (3–4 л/сут) электролитных растворов, с добавлением глутамина (30 г/сут) и пектина (2% раствор — 200 мл), обеспечивающих на первом этапе интенсивного лечения стабилизацию ОЦК и основных параметров гемодинамики. В последующем переходят на полуэлементные смеси «Нутриэн элементаль», «Пептамен» — по 500–1500 мл в сутки, в виде 10% раствора, медленно, по 150–200 мл в час. Далее с целью восстановления всасывательной функции кишечника используют энтеральный раствор «Интестамин». Он вводится через назогастральный зонд, капельно, медленно, со скоростью 30–50 мл в час, равномерно по 500 мл в течение суток. При нормализации стула назначают стандартные смеси — «Нутриэн Стандарт», «Берламин Модуляр» и др. Они назначаются по 500–1000 мл в сутки в виде 20% раствора в качестве дополнения к диете в течение 10–14 дней [5, 8, 12].

При развитии респираторного дистресс-синдрома, как правило, проводят полное парантеральное питание. К особенностям нутритивной поддержки больных с острой дыхательной недостаточностью следует отнести специфическое влияние отдельных ингредиентов питательных веществ на функциональное состояние системы дыхания. Так, увеличение поступления углеводов повышает респираторный драйв за счет гиперпродукции углекислого газа, липиды изменяют тонус легочных сосудов и реакцию системного воспалительного ответа как предшественники эйкозаноидов, аминокислоты могут увеличивать потребление кислорода и стимулировать вентиляцию. Введение липидов в программу ИЛП связано прежде всего с их влиянием на газообмен и параметры дыхания. Окисление липидов сопровождается более низким дыхательным коэффициентом, чем окисление глюкозы. Включение в парантеральное питание липидов снижает осложнения, связанные с большой глюкозной нагрузкой, такие как гипергликемия, легочная гипервентиляция, увеличение выделения катехоламинов, отложение жиров в печени. В целях ограничения гиперпродукции СО₂ углеводами применяют 10–20% растворы глюкозы из расчета 1,4–2,0 г глюкозы/кг/сут. Около 50% небелковых калорий обеспечивают введением липидов. С современных позиций, наиболее эф-

фективными считают жировые эмульсии, содержащие МСТ в соотношении с АСТ — 50:50 («Липофундин МСТ/АСТ», «Структолипид»). В качестве источника азота могут применяться растворы аминокислот («Аминоплазмаль», «Аминосол» и др.). Вместе с тем, при отсутствии функциональной недостаточности ЖКТ предпочтение должно быть отдано более физиологичному энтеральному питанию. Для энтерального питания больных с острой дыхательной недостаточностью предназначена специализированная смесь с повышенным содержанием жиров, уменьшенной долей углеводов, что позволяет снизить дыхательный коэффициент (до 0,7–0,8) («Нутриэн Пульмо») [5, 8, 12].

У больных с тяжелым течением вирусных гепатитов и проявлениями печеночной недостаточности применяются энтеральные смеси «Нутриэн Гепат» и «Нутрикомп Гепат» в сочетании парантеральным питанием смесями: «Аминоплазмаль Гепат», «Гепасол — Нео». Применение специализированных смесей в течение 2 недель позволяет нормализовать аминокислотный состав крови (индекс Фишера — в норме 3–4, при печеночной недостаточности уменьшается до 1,5) у больных с печеночной недостаточностью — обеспечить положительный азотистый баланс. В качестве вспомогательного лечения также используют L — аргинин, L — орнитин — аспартат, глутаминовую кислоту, лактулозу, антагонисты бензодиазепинов [6, 8, 9].

При острой почечной недостаточности общее количество калорий, поставляемое с энергодающими субстратами, должно составлять 35–40 ккал/кг массы тела больного в день. При этом от 60–65 до 100% энергетических потребностей обеспечивается за счет углеводов. Необходимо строгое соблюдение водно-электролитного баланса. При ОПН в большинстве случаев используются стандартные смеси для энтерального питания: «Нутрикомп Стандарт», «Нутриэн Стандарт» и др. В случае развития выраженных электролитных нарушений в крови назначаются специальные «почечные» смеси (типа «Нутриэн Нефро»), которые содержат высокий процент незаменимых аминокислот, гистидина, карнитина и тирозина, с ограничением основных электролитов (калия, натрия, хлоридов). В случае нарастания уремии при проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ) используют почечные смеси с повышенным содержанием белка (типа «Нутрикомп Ренал») [5, 8, 12].

У больных ВИЧ-инфекцией при прогрессировании заболевания наблюдается тяжелая недостаточность питания, требующая коррекции. Восстановление сниженной массы тела у больных СПИДом возможно только после вылечивания СПИД маркерных инфекций. Питание может быть представлено специальными диетами с биологически

активными добавками в сочетании с энтеральным и парантеральным питанием. Соответствующий режим питания должен быть начат до того, как наступит терминальная стадия заболевания. Энергетическая ценность рациона должна превышать должную расчетную величину на 500 ккал. Для энтерального питания используют иммуномодулирующие смеси: «Нутрикомп иммунный», «Нутриэн иммун», содержащие глютамин, аргинин, омега-3 жирные кислоты. В качестве дополнительного питания смеси принимают или вводят через зонд по 500–1000 мл в сутки, в виде 20% раствора, порциями по 150–200 мл в промежутках между приемами пищи. При необходимости полного энтерального питания назначается от 1,5 до 2,0 л смеси (1500–2000 ккал в сутки) [5, 8].

Таким образом, в комплексной терапии, реабилитации инфекционных больных научно обоснованное питание занимает одно из ведущих положений. Правильный выбор лечебного питания способствует нормализации утраченных функций и скорейшему восстановлению организма человека после инфекционного заболевания.

Литература

1. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. — М.: Медицина, 1975. — 447 с.
2. Барановский, А.Ю. Лечебное питание при инфекционных заболеваниях : учебно-методическое пособие / А.Ю. Барановский, Л.И. Назаренко, К.Л. Райхельсон. — СПб.: Издательство «Диалект», 2006. — 112 с.
3. Вретлинд, А. Успехи в парентеральном питании / А. Вретлинд, А. Шенкин // Вестник АМН СССР. — 1980. — № 2. — С. 9–13.
4. Диетология : руководство / под ред. А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер, 2008. — 1024 с.
5. Жданов, К.В. Острая печеночная недостаточность / К.В. Жданов, Д.А. Гусев // Consillium Medicum. — 2008. — № 1, прил. — С. 34–38.
6. Зубик, Т.М. Питание больных с критическими состояниями / Т.М. Зубик, А.Ю. Ковеленов // Руководство для врачей под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2005. — С. 16–165.
7. Клиническая нутрициология : учебное пособие / под ред. А.В. Шаброва. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 284 с.
8. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 192 с.
9. Лобзин Ю.В. Инфекционные болезни: проблемы адаптации / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 392 с.
10. Ляшенко, Ю.И. Энтеральное и парентеральное питание инфекционных больных / Ю.И. Ляшенко // Опыт оказания медицинской помощи инфекционным больным ограниченного контингента советских войск в Республике Афганистан ; под ред. Э.А. Нечаева. — СПб.: ВмедА, 1993. — С. 118–120.
11. Луфт, В.М. Клиническое питание в интенсивной медицине / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко. — СПб., 2002. — 174 с.
12. Организация лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях : методические рекомендации / Сост. В.А. Тутелян [и др.] — М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2005. — 40 с.

14. Павлов, И.П. Лекции о работе главных пищеварительных желез / И.П. Павлов. — 3-е изд. — Л.: Государственное издательство, 1924. — 221 с.
15. Певзнер, М.И. Основы лечебного питания / М.И. Певзнер; под ред. А.И. Ачаркана и М.С. Маршака. — 3-е изд., перераб. — М.: Медгиз, 1958. — 582 с.
16. Покровский, В.И. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс / В.И. Покровский [и др.]. — М.: Медицина, 1979. — 200 с.
17. Самсонов, М.А. Справочник по диетологии / М.А. Самсонов, А.А. Покровский. — М.: Медицина, 1992. — 464 с.
18. Смирнов, К.В. Пищеварение и гипокинезия / К.В. Смирнов. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
19. Смолянский, Б.Л. Справочник по лечебному питанию / Б.Л. Смолянский, Ж.И. Абрамова. — СПб.: Гипократ, 1993. — 304 с.
20. Тутельян, В.А. Новые стратегии в лечебном питании / В.А. Тутельян, Т.С. Попова. — М.: Медицина, 2002. — 144 с.
21. Уголев, А.М. Теория адекватного питания и трофология / А.М. Уголев. — СПб.: Наука, 1991. — 272 с.
22. Финогеев, Ю.П. Питание инфекционных больных / Ю.П. Финогеев, Д.А. Гусев // Руководство по инфекционным болезням; под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина. — 3-е изд., доп. и перераб. — СПб.: «Издательство Фолиант», 2003. — С. 603–612.
23. Хендерсон, Д.М. Патопфизиология органов пищеварения / Д.М. Хендерсон; пер. с англ. — М. — СПб.: Издательство «Бином» — «Невский диалект», 1999. — 286 с.
24. Шендеров, Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике и лечении метаболического синдрома / Б.А. Шендеров. — М.: Дели принт, 2008. — 319 с.
25. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition // Clinical Nutrition. — 2006. — V. 25. — 360 p.
26. Sobotka, L. Basics in clinical nutrition. Edited for ESPEN Courses. Galen 2nd ed / L. Sobotka. — Prague, 2000.
17. Wretling, A. The Parenteral Nutrition / A. Wretling // World. Rev. Nutr. Diet. — 1978. — V. 28. — P. 3–138.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н.; тел. 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru;

Финогеев Юрий Петрович — ассистент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8(812)292-33-57;

Яременко Михаил Васильевич — доцент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8(812)292-33-57, e-mail: ymv.home@mail.ru.

ВЫЯВЛЕНИЕ МАРКЁРОВ *H. PYLORI* У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

С.Н. Зуевская¹, О.Ф. Белая¹, О.А. Паевская¹, Ю.А. Белая², С.Г. Пак¹

¹ — Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

² — Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва

Revealing of *H. pylori* markers at patients with acute viral hepatitis

S.N. Zuevskaja¹, O.F. Belaja¹, O.A. Paevskaja¹, Ju.A. Belaja², S.G. Pak¹

¹ — The first Moscow medical university by I.M. Setchenov, Moscow

² — Research Institute of epidemiology and microbiology by N.F. Gamaleja, Moscow

Резюме. У больных острыми вирусными гепатитами выявлены О-антигены *H. pylori* (57,7%), чаще у больных синдромом холестаза, чем без холестаза (в кале — 48,6% и 35,4%, в ЦИК — 14,8% и 4,5% соответственно, также VacA (43,5%) и комплекс высокомолекулярных белков (70,6%). В совокупности с высокими показателями лейкоцитарного индекса интоксикации и меньшим связыванием токсинов в ЦИК при холестазе эти данные свидетельствуют о важной патогенетической роли *H. pylori* в развитии холестаза, индуцированного воспалением.

Ключевые слова: *H. pylori*, острые вирусные гепатиты, антигены, токсины, иммунные комплексы.

Введение. Острые вирусные гепатиты (ОВГ) с синдромом холестаза остаются мало изученными с патогенетических позиций. Поиск факторов, способствующих развитию и поддержанию холестаза, является актуальным направлением исследований. Предполагается, что развитие холестаза включает иммунологические механизмы, обусловленные взаимодействием иммунокомпетентных клеток, макрофагов, про- и противовоспалительных цитокинов [1–3].

Воспалительные цитокины, продуцируемые в ответ на различные инфекционные и неинфекционные стимулы, являются потенциальными индукторами внутрипеченочного холестаза, определяемого как холестаз, индуцированный воспалением. Холестатический эффект цитокинов обусловлен, главным образом, подавлением экспрессии и функционирования гепатоцеллюлярных транспортных систем, а также воспалением портального и синусоидального тракта [4]. Мощным стимулятором цитокинов является липополисахарид грамотрицательной флоры кишечника. Постоянная циркуляция в портальной крови сравнительно небольшого количества липополисахарида нормальной флоры кишечника оказывает, в основном, иммуномодулирующий эффект [5, 6].

Системная циркуляция липополисахарида возникает при гепатитах, циррозах печени, кишечных инфекциях и других патологических состояниях в

Abstract. O-antigenes of *H. pylori* have been revealed at patients with acute viral hepatitis (AVH) (57,7%), more often at patients with a cholestasis, than without cholestasis (in feces — 48,6% and 35,4%, in CIC — 14,8% and 4,5%, accord., and VacA (43,5%) and a high-molecular fibers complex (70,6%). In aggregate with high indicators of LII and smaller linkage of toxins in the CIC in cholestasis, this data testifies to important pathogenetic role of *H. pylori* in development of cholestasis, induced by an inflammation.

Key words: *H. pylori*, acute viral hepatitis, antigenes, toxins, immune complexes.

связи с нарушением детоксицирующей функции печени и массивным поступлением эндотоксинов в кровь. У больных вирусными гепатитами циркуляция в организме эндотоксинов (ЛПС) кишечных бактерий создает избыточную нагрузку на Купферовские клетки печени и гепатоциты, изменяет баланс цитокинов, вызывает воспаление, нарушение функций и репарации печени, а вирусная инфекция, в свою очередь, может способствовать персистенции патогенных бактерий у больных, затрудняя формирование адекватного иммунного ответа на них [7].

Показано, что отдельные *Helicobacter* (*H. hepaticus*, *H. pullorum*, *H. bilis* и некоторые другие) и антитела к ним могут обнаруживаться у экспериментальных и диких животных, а также у пациентов с заболеваниями печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, при внутрипеченочном холестазе [8–11].

Показано, что колонизация кишечника мышей *H. hepaticus* является достаточной для развития гепатоцеллюлярной карциномы, обусловленной действием афлатоксинов и переносом генов HCV. При этом не требовалось ни транслокации бактерий в печень, ни индукции гепатита. Из ниши в слое слизи кишечника *H. hepaticus* активировал регулируемую ядерным фактором карпаВ (NF-карпаВ) схему, связанную с естественным и Th1 типом приобретённого иммунитета как в кишечнике, так и в печени [9].

В отношении *H. pylori* при гепатобилиарной патологии данные противоречивы и малочисленны. Так, в экспериментальном исследовании после орального заражения мышей *H. pylori* бактериальная ДНК методом ПЦР была выявлена в печени, желчи и крови в 40%, 60% и 20% соответственно, при полной идентичности полученного ПЦР-продукта из печени с культурой *H. pylori* из слизистой желудка и штаммом, использованным для заражения. Наряду с обнаружением *H. pylori* в ткани печени в 26,7% случаев и в желчном пузыре в 40% случаев, отмечена инфильтрация лимфоцитарными клетками по ходу печёночных синусоидов и в меньшей степени — инфильтрация вокруг интерлобулярных артерий и вен, а также баллонная дегенерация некоторых гепатоцитов. Это свидетельствовало, по мнению авторов, о том, что *H. pylori*, введённые перорально, могут достигать печени, возможно гематогенно и/или диссеминацией по желчным путям, и вызывать воспаление в качестве независимого инфекционного фактора [12, 13]. Предполагается, что *H. pylori* является кофактором развития гепатита у ВГС-инфицированных больных, инфекция достоверно чаще документировалась у больных при формировании цирроза печени, полагают, что *H. pylori* играет определённую роль в эволюции хронических болезней печени [14]. Как *H. pylori*, так и HCV оказывают патогенное воздействие на желудочный и печёночный эпителий, включая риск злокачественной трансформации. Отдельные работы подтверждают потенциальную корреляцию инфекции *H. pylori* и рака печени [15]. В то же время другие авторы считают, что ещё не получено чётких указаний на вовлечение штаммов *Helicobacter* при заболеваниях гепатобилиарной системы [16].

Наиболее патогенные *H. pylori*-штаммы (1 типа) ассоциированы с CagA (протеином вирулентности) вместе с активным VacA-цитотоксином, но рациональное объяснение этой связи неизвестно. CagA, прямо вводимый бактерией в колонизированный эпителий посредством 4 типа секреции, ведёт к клеточным морфологическим и провоспалительным эффектам. VacA через апоптоз и внутриклеточный трафик вызывает апоптоз эпителиальных клеток и вакуолизацию. CagA, кроме того, угнетает VacA-обусловленный апоптоз. Тирозин-фосфорилированный CagA предотвращает достижение пиноцитированным VacA своих внутриклеточных мишеней. Нефосфорилированный CagA проявляет антиапоптотическую активность, блокирующую VacA-обусловленный апоптоз на уровне митохондрий без нарушения внутриклеточного трафика токсина. Таким образом, CagA — это антагонист апоптоза, вызванного VacA. VacA-токсин играет роль в ходе колонизации желудка *H. pylori*, и его апоптотическое

действие может оказаться нежелательным для выживания *H. pylori* на слизистой. Совместное действие CagA и VacA, очевидно, является стратегией защиты микроорганизмом своей экологической ниши, с одновременно негативными последствиями для человека [17].

Таким образом, в условиях известной широкой циркуляции *H. pylori* в человеческой популяции при доказанной роли этого возбудителя в качестве патогена желудка роль *H. pylori* при патологии печени и желчевыводящих путей, в развитии воспаления и холестатического синдрома у больных острыми вирусными гепатитами окончательно не определена и требует дальнейшего изучения.

Цель работы — определить клинко-патогенетическое значение циркуляции маркёров токсинов *H. pylori* в биосредах больных острыми вирусными гепатитами.

Материалы и методы. Обследовано 97 больных острыми вирусными гепатитами различной этиологии (HBV — 37; HAV — 17; HCV — 6; HDV — 6 больных, миксты — 31 (HDV + HCV — 11; HBV + HCV — 18; HAV + HBV — 1; HAV + HCV — 1). В исследование были включены лица мужского пола с отсутствием указаний на хронические заболевания гепато-дуоденальной зоны. Основная масса больных находилась в возрасте до 30 лет, что уменьшает возможность изменений в холестериновом обмене, характерных для старших возрастных групп. Заболевание у всех обследованных больных оценено как средней степени тяжести.

Среди больных ОБГ различной этиологии желтушной формы наблюдалось 30 человек с холестатическим синдромом (далее — холестаза) и 67 человек — без него. Группа больных с холестазом сформирована по клинко-биохимическим критериям на основании Приказа № 408 МЗ РФ от 12.07.89 г.: длительная, более 4 недель желтуха, переходящий кожный зуд, повышенный уровень билирубина в сыворотке крови на фоне снижающихся в динамике аминотрансфераз (АЛАТ, АСАТ), при исключении внепечёночных факторов холестаза по данным ультразвукового обследования.

Обследование проводилось в динамике заболевания: в момент поступления, что, как правило, соответствовало разгару заболевания, а также повторно в периоды ранней (через 7–10 дней после госпитализации) и поздней (перед выпиской из стационара) реконвалесценции.

Антигены *H. pylori* выявляли в биосредах больных с помощью реакции коаггутинации (РКА) на стекле с тест-системой к маркёру *H. pylori* (О-антигену) и к другим возбудителям кишечных инфекций: *S. sonnei*, *S. flexneri*, *S. newcastle*; *Salmonella* B, C1, C2, D, E ceporypum; *Y. pseudotuberculosis* I, III; *Y. enterocolitica* O3, O9, O7,8, O4,33, O6,30; *E. coli* O157; *Campylobacter* [18],

а также использовались тест-системы для выявления *VacA* и высокомолекулярных белков (ВМБ) *H. pylori* при постановке РКА на планшете [19].

От каждого больного в РКА исследовано от 2 до 5 проб копрофильтратов (КФ) и от 2 до 6 проб ЦИК, осаждённых из сыворотки крови.

В качестве группы контроля обследовано 32 практически здоровых донора крови.

Результаты и обсуждение. В результате проведённых исследований установлено, что в целом у больных ОВГ наблюдается значительная циркуляция О-антигенов изученных возбудителей в КФ и ЦИК сыворотки крови — у 81 % больных. Среди них антигены *H. pylori* выявлены с наибольшей частотой — у 57,7%, антигены сальмонелл — у 45,4%, антигены иерсиний — у 44,3% больных. Значительно реже выявлялись антигены шигелл (17,5%), а антигены кампилобактерий и эшерихий O157 — в единичных случаях.

В группе больных с синдромом холестаза средняя частота выявления различных О-антигенов (в нескольких исследованных пробах) была достоверно выше, чем в группе без холестаза, и значительно превышала таковую у доноров как в копрофильтатах, так и в ЦИК (рис. 1).

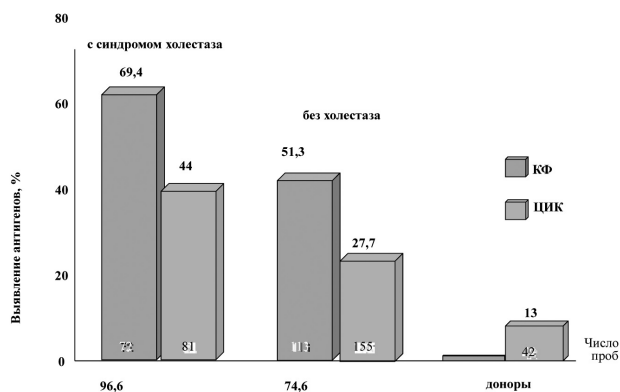


Рис. 1. Частота выявления О-антигенов кишечных бактерий у больных острыми вирусными гепатитами с холестатическим синдромом

О-антиген *H. pylori* у больных с синдромом холестаза в КФ выявлен в 48,6% случаев, у больных без холестаза — в 35,4% ($p > 0,05$), в составе ЦИК — у 14,8% и 4,5% больных соответственно ($p < 0,01$) (рис. 2).

В группе больных ОВГ с холестазом максимальное выявление антигенов *H. pylori* было отмечено на I–II неделях от начала желтухи — в 72,2%, что

было в 1,5 раза выше, чем в группе без холестаза — в 48,5% проб КФ. На III неделе от начала желтухи в группе с холестазом обнаружение антигенов *H. pylori* в КФ уменьшилось до 29,2% ($p < 0,01$), а в группе без холестаза осталось почти на прежнем уровне (41,4%). На IV неделе желтухи у больных с холестазом выявление антигенов *H. pylori* слегка возросло до 46,6%, а в группе без холестаза — немного снизилось (20,0%) по сравнению с III неделей, но значительно — по сравнению с I–II неделями ($p < 0,01$). На V и VI неделях желтухи у больных ОВГ в группе с холестазом выявление антигенов *H. pylori* в КФ было чаще, чем в группе без холестаза, приблизительно в 2 раза: на V неделе желтухи — в 54,50% проб КФ, на VI неделе — в 50,0% проб. В группе без холестаза на V и VI неделях желтухи отмечались незначительные колебания частоты выявления антигенов *H. pylori* в КФ (33,3% и 20,0% соответственно) (рис. 3).

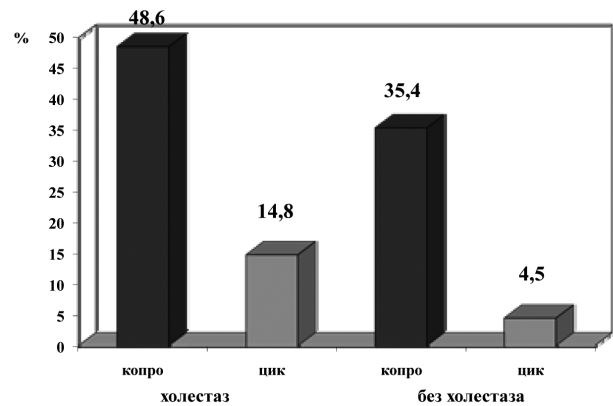


Рис. 2. Частота выявления *H. pylori* у больных ОВГ

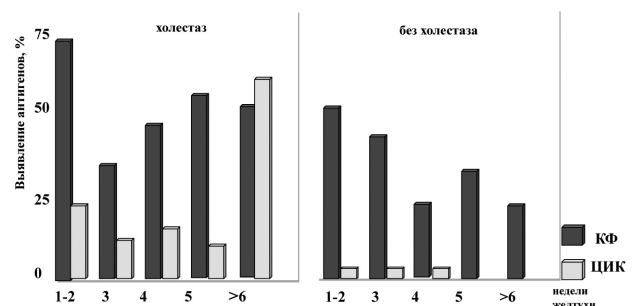


Рис. 3. Динамика циркуляции О-антигенов *H. pylori* у больных ОВГ в копрофильных и ЦИК

В составе ЦИК выявление антигенов *H. pylori* в целом было невысоким, в группе с холестазом колебалось от 13,0% до 20,0%, за исключением VI недели (60,0%), а в группе без холестаза оставалось низким (0–5%).

Для уточнения роли циркуляции антигенов *H. pylori* у больных ОВГ в поддержании воспалительного процесса в печени, желчевыводящих путях и формировании холестаза все больные были разделены на четыре группы:

- I группа – больные ОВГ с синдромом холестаза и присутствием в КФ маркера *H. pylori*;
- II группа – больные ОВГ с синдромом холестаза без маркера *H. pylori* в КФ;
- III группа – больные ОВГ без холестаза с маркером *H. pylori* в КФ;
- IV группа – больные ОВГ без холестаза и без маркера *H. pylori* в КФ

Частота выявления в копрофильтратах О-АГ возбудителей кишечных инфекций в I группе больных была значительно выше, чем в других группах. В среднем, у больных I группы в одной пробе КФ было найдено 4,9 О-антигенов, в то время как во II группе – 1,1 антигена, в III группе – 2,6, в IV – 0,8 (табл. 1).

Число выявленных О-АГ *H. pylori*, обнаруженных в КФ у больных одновременно с О-Аг других возбудителей, было наибольшим в I группе, несколько ниже – в III. Выявление моно О-АГ *H. pylori* было несколько выше в III группе по сравнению с I группой. О-антигены других возбудите-

лей выявлялись достоверно чаще в I группе, чем в других ($p < 0,01$).

Частота выявления *H. pylori* в составе ЦИК в группе больных с холестатическим синдромом при выявлении *H. pylori* в кале (группа I) была значительно выше, чем у больных без холестаза ($p < 0,01$).

При анализе показателя лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у больных ОВГ в четырёх указанных выше группах установлено, что в динамике заболевания у больных с отсутствием антигенов *H. pylori* в КФ отмечена тенденция к снижению показателей ЛИИ, в то время как у больных с присутствием антигенов *H. pylori* в КФ, но без синдрома холестаза, показатели ЛИИ в динамике практически не изменялись, а при наличии синдрома холестаза имели тенденцию к повышению в поздние сроки реконвалесценции (рис. 4).

Представляло интерес изучить у больных ОВГ присутствие других важных факторов патогенности – *VacA* цитотоксина и *ВМБ* (маркёров островка патогенности, включая *CagA*), свидетельствующих об активности *H. pylori*. С этой целью была обследована небольшая группа из 39 больных ОВГ различной этиологии (13 – с синдромом холестаза и 26 – без него) в динамике заболевания.

Таблица 1

Частота выявления у больных ОВГ О-антигенов *H. pylori* и других возбудителей в зависимости от присутствия *H. pylori* в копрофильтратах и холестатического синдрома

Варианты течения ОВГ	С холестаазом (n = 27)		Без холестаза (n = 55)	
Н. pylori в КФ:	Н. pylori (+)	Н. pylori (–)	Н. pylori (+)	Н. pylori (–)
№ группы	I	II	III	IV
Копрофильтраты	n = 55	n = 17	n = 65	n = 48
О-Аг других возбудителей (без учёта Н. pylori)	111%	47,05% *	48,9%*	43,7%*
Моно О-Аг Н. pylori	96,8%		45,1%	
	21,8%	0	36,9%	0
	16,7%		21%	
Микст О-Аг (Н. pylori и других возбд.)	45,5%	0	27,7%	0
	34,7%		15,9%	
Итого О-антигены:	178%	47,05% *	110,8%	43,7%**
Аг-нагрузка на больного	98/20 (4,9Аг)	8/7 * (1,1Аг)	72/28 (2,6Аг)	21/27 ** (0,8Аг)
ЦИК	n = 59	n = 17	n = 64	n = 64
О-Аг Н. pylori	20,3%	35,3%	4,7% # *	3,13% # *
Корреляция нагрузки О-Аг в КФ и ЦИК	32,4%		7,1%	
	отсутствует	r = 0,34 p = 0,007		

Примечание: достоверность различий:

- * – в сравнении с I группой больных ($p < 0,01$);
- # – в сравнении со II группой больных ($p < 0,01$);
- ** – в сравнении с III группой больных ($p < 0,01$).

Таблица 2

Динамика маркёров VacA и ВМБ в составе ЦИК сыворотки крови у больных ОВГ

Группы больных	С холестазом	Без холестаза
Недели желтухи	Vac A n = 13	Vac A n = 26
I	0,3705 ± 0,0846	0,1852 ± 0,0503 #
II	0,3344 ± 0,0784	0,4378 ± 0,0551 *
III	0,4013 ± 0,071	0,3265 ± 0,071
IV	0,4013 ± 0,2655	—
	ВМБ n = 13	ВМБ n = 26
I	0,8104 ± 0,0926 +	0,521 ± 0,0738 # +
II	0,8361 ± 0,1486 +	0,944 ± 0,0996 * +
III	0,7023 ± 0,1 +	0,833 ± 0,1031 +
IV	0,903 ± 0,1738	—

Примечание: достоверность различий в сравнении:

* — с I неделей (p<0,01);

— с группой холестаза (p<0,05);

+ — с VacA (p<0,05).

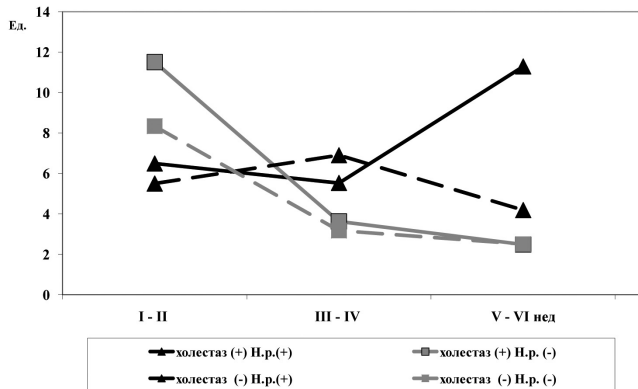


Рис. 4. Показатели ЛИИ у больных ОВГ в динамике желтухи

Всего из числа обследованных больных частота выявления VacA в ЦИК составляла 38,5%, ВМБ — 68,1% (p<0,01). У больных с холестазом частота выявления VacA составляла 33,3%, ВМБ — 70,0% (p<0,01), а у больных без холестаза — 41% и 67,2% соответственно (p<0,01).

У больных ОВГ как с синдромом холестаза, так и без него уровни маркёра ВМБ в составе ЦИК были также достоверно выше, чем VacA (p<0,01). Кроме того, у больных ОВГ с холестазом на I неделе желтухи уровни ВМБ и VacA были достоверно выше, чем в группе без холестаза (p<0,05) (табл. 2).

В динамике заболевания уровни маркёров VacA и ВМБ в составе ЦИК сыворотки крови достоверно нарастали ко II неделе желтухи в группе больных без холестатического синдрома и не изменялись в группе больных с синдромом холестаза.

При корреляционном анализе показателей выявления О-антигенов *H. pylori* в копрофильтратах и их выявления в составе ЦИК (см. табл. 1) в I группе больных связь этих показателей отсутствовала, в то время как во II–IV группах связь была достоверной, но слабой (r=0,34; p=0,007), что свидетельствовало, видимо, о неадекватно низком, по сравнению с высокой антигенной нагрузкой в кале, связывании антигенов в ЦИК.

Заключение. В условиях широкой циркуляции *H. pylori* в человеческой популяции при доказанной роли этого возбудителя в качестве патогена желудка, роль *H. pylori* при патологии печени и желчевыводящих путей окончательно не определена. Появляется всё больше исследований, посвящённых изучению роли *Helicobacter* в гепатобилиарной патологии. Однако результаты противоречивы и немногочисленны, что может быть обусловлено тем, что возбудитель высоко изменчив, его штаммы различаются по экспрессии факторов патогенности — VacA, CagA и др.

Проведённые нами исследования позволили установить значительное присутствие маркёров *H. pylori* в содержимом кишечника (в копрофильтратах) в разгар заболевания и в период реконвалесценции у больных ОВГ различной этиологии. У больных с синдромом холестаза как в КФ, так и в ЦИК частота выявления маркёра *H. pylori* была выше, чем у больных без холестаза. Кроме того, динамика выявления маркёра *H. pylori* в разгар заболевания и в период реконвалесценции у больных с синдромом холестаза значительно отличалась от таковой у больных без холестаза и характеризовалась высокими показателями выявления маркёра *H. pylori* в КФ, начиная с первой недели возникновения желтухи и вплоть до выписки больных из стационара.

Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации у больных ОВГ с синдромом холестаза и циркуляцией маркёра *H. pylori* свидетельствовали о сохранении воспалительной реакции на протяжении длительного периода.

У больных ОВГ с синдромом холестаза при выявлении *H. pylori* в копрофильтратах общая антигенная нагрузка была значительно выше, чем в других группах.

В организме больных ОВГ было выявлено присутствие и других важных факторов патогенности, свидетельствовавших об активности *H. pylori*, таких как VacA — 43,5%, и комплекса высокомолекулярных белков (ВМБ) — 70,6% (p<0,01). Уровни маркёров VacA и ВМБ в составе ЦИК в динамике заболевания в подгруппе больных с синдромом хо-

лестазы оставались на одном уровне, а у больных без холестатического синдрома повышались ко II неделе желтухи. Отсутствие корреляции между О-антигенной нагрузкой *H. pylori* в КФ и в составе ЦИК, выявленное нами в группе больных с холестазами, в отличие от других групп, где наблюдается слабая достоверная корреляция, свидетельствует о неадекватности иммунного ответа в виде продукции специфических антител и связывания ими О-антигенов *H. pylori* в ЦИК на фоне высокой антигенной нагрузки в кале.

Мы полагаем, что полученные нами данные и данные литературы свидетельствуют о важной патогенетической роли *H. pylori* в развитии холестаза, индуцированного воспалением. Возможно, что это влияние обусловлено О-АГ (ЛПС) *H. pylori*, наряду с ЛПС возбудителей других кишечных инфекций. Не исключено воздействие таких важных факторов патогенности *H. pylori* как *VacA*, *CagA* и др., влияющих на продукцию цитокинов, в первую очередь ИЛ-8, цитотоксический эффект, апоптоз и т.д. Задачей дальнейших исследований является изучение возможностей проведения эрадикационной терапии в отношении *H. pylori* с целью коррекции интоксикации и воспаления у больных ОВГ.

Выводы:

1. У больных ОВГ наблюдается частое выявление О-антигенов возбудителей кишечных инфекций в КФ и ЦИК сыворотки — у 81% больных. Антигены *H. pylori* выявлены с наибольшей частотой, у 57,7% больных, в сравнении с антигенами сальмонелл (45,4%), иерсиний (44,3%), шигелл (17,5%).
2. У больных ОВГ с синдромом холестаза как в КФ, так и в ЦИК частота выявления маркера *H. pylori* была выше, чем у больных без холестаза.
3. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации у больных ОВГ с синдромом холестаза и циркуляцией маркера *H. pylori* свидетельствуют о сохранении воспалительной реакции на протяжении длительного периода.
4. У больных ОВГ выявлено присутствие маркеров *VacA* (38,5%) и комплекса высокомолекулярных белков (68,1%) — важных факторов патогенности, свидетельствующих об активности *H. pylori*, однако их уровни в составе ЦИК были относительно низкими.

Литература

1. Reichen, J. Cholestasis / J. Reichen [et al.] // *Biology and Pathobiology*. — New York: Raven Press Ltd, 1994. — P. 1291 — 1325.
2. Crawford, J.M. Clinicopathology Conferences: Inflammation—Induced Cholestasis / J.M. Crawford, J.L. Boyer // *Hepatology*. — 1998. — V. 28, № 1. — P. 253 — 259.

3. Trauner, M. Inflammation-induced cholestasis / M. Trauner, P. Fickert, R.E. Stauber // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — V. 14, № 10. — P. 946—959.
4. Шерлок, Ш. Холестаз / Ш. Шерлок, Дж. Дули // Заболевания печени и желчных путей. — М., 1999. — С. 254 — 255.
5. Людеритц, О., Бактериальные антигены / О. Людеритц, Б.А. Дмитриев // Проблемы инфектологии ; под ред. С.В. Прозоровского. — М., 1991.
6. Яковлев, М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М.Ю. Яковлев // *Казанский мед. журнал*. — 1988. — №5. — С. 353—358.
7. Пак, С.Г. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии / С.Г. Пак [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2009. — V. 1, № 1. — С. 9—17.
8. Boutin, S.R. Different *Helicobacter hepaticus* strains with variable genomic content induce various degrees of hepatitis / S.R. Boutin [et al.] // *Infect. Immun.* — 2005. — V. 73, № 12. — P. 8449—8452.
9. Fox, J.G. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens / J.G. Fox [et al.] // *Gut*. — 2010. — V. 59, № 1. — P. 88—97.
10. Stalke, P. Detection of *Helicobacter* species in liver and stomach tissues of patients with chronic liver diseases using polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis and immunohistochemistry / P. Stalke [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2005. — V. 40, № 9. — P. 1032—1041.
11. Casswall, T.H. *Helicobacter* species DNA in liver and gastric tissues in children and adolescents with chronic liver disease / T.H. Casswall [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2010. — V. 45, № 2. — P. 160—167.
12. Tian, X.F. Experimental study on the pathological effect of *Helicobacter pylori* on liver tissues / X.F. Tian [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing ZA Zhi*. — 2005. — V. 13, № 10. — P. 780—783.
13. Huahg, Y. The pathological effect of *Helicobacter pylori* infection on liver tissues in mice / Y. Huahg [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2009. — V. 15, № 9. — P. 843—849.
14. Mamum-Al-Mahtab. State of the Globe: *Helicobacter pylori* and Hepatitis C Together Hamper Health / Mamum-Al-Mahtab // *J. Glob. Infect. Dis.* — 2010. — V. 2, № 1. — P. 1—3.
15. Chen, R. Status of *H. pylori* infection in the hepatic tissue of patients with hepatocarcinoma / R. Chen [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2010. — V. 30, № 5. — P. 1028—1030.
16. Rasmussen, M.E. Role of *Helicobacter* species in hepatobiliary diseases / M.E. Rasmussen, L.E. Lauritsen, L.P. Andersen // *Ugeskr Laeger*. — 2008. — V. 170, № 23. — P. 2010—2015.
17. Oldani, A. *Helicobacter pylori* counteracts the apoptotic action of its *VacA* toxin by injecting the *CagA* protein into gastric epithelial cells / A. Oldani [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2009. — V. 5, № 10. — P. e1000603.
18. Белая, О.Ф. Реакция коагуляции при кишечных инфекционных заболеваниях: метод, рекоменд. МЗ СССР / О.Ф. Белая [и др.]. — М., 1990. — 12 с.
19. Патент 2232989. Способ получения тест-системы для определения антигенов цитотоксинассоциированных белков *Helicobacter pylori* в биологическом материале инфицированных лиц реакцией коагуляции / Белая, Ю.А. [и др.] ; зарег. в Госреестре изобретений 20 июля 2004 г.

Авторский коллектив:

Зуевская Светлана Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории по изучению токсических и септических состояний при кафедре инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н., тел. 8(916)628-97-93, e-mail: zuevskiy-alex@mail.ru;

Белая Ольга Федоровна — заведующая лабораторией по изучению токсических и септических состояний при кафедре инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, тел. 8(903)160-78-79, e-mail: ofbelaya@mail.ru;

Паевская Ольга Андреевна — старший научный сотрудник лаборатории по изучению токсических и септических состояний при кафедре инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н., тел. 8(903)742-96-59, e-mail: paevskajao@rambler.ru;

Белая Юлия Алексеевна — руководитель группы иммунологии энтеральных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, д.м.н., профессор, тел. 8(915)284-49-22, e-mail: ofbelaya@mail.ru;

Пак Сергей Григорьевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней МПФ Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, тел. 8(495)365-25-11, e-mail: Infection_mma@mail.ru.

НЕ СВЯЗАННЫЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРИЧИНЫ СМЕРТИ СРЕДИ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

З.М. Загдын¹, Г.В. Волкова², А.Г. Рахманова², А.Ю. Ковеленов¹, Р. Хаймер³

¹ — ГУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург;

² — ГУЗ СПб «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург;

³ — Йельский университет, США.

Non-AIDS-defining illnesses and causes of death in HIV-infected patients in St. Petersburg and Leningrad Region

Z.M. Zagdyn¹, G.V. Volkova², A.G. Rachmanova², A.Yu. Kovelonov¹, R. Heimer³

¹ — Leningrad Region AIDS Center, Saint-Petersburg;

² — City AIDS Center, Saint-Petersburg;

³ — Yale university, USA.

Резюме. С целью изучения распространенности не связанных с ВИЧ-инфекцией заболеваний и определения основных причин смерти среди больных ВИЧ-инфекцией были ретроспективно оценены 111 историй болезни пациентов, поступивших в специализированные стационары в Санкт-Петербурге за 2001–2008 гг. Наиболее частой сопутствующей патологией среди больных ВИЧ-инфекцией в эру отсутствия широкого применения антиретровирусной терапии являются заболевания желудочно-кишечного тракта. Больные ВИЧ-инфекцией умирают преимущественно от генерализованного туберкулеза и хронических вирусных гепатитов в цирротической стадии. Для полноценной оценки распространенности и спектра не связанных с ВИЧ-инфекцией заболеваний и изучения причин смерти среди ВИЧ-позитивных лиц в Санкт-Петербурге и Ленинградской области необходимо проведение проспективного когортного исследования в сравнении с общей популяцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, причины смерти, сопутствующие заболевания.

Abstract. With the aim of an evaluation of the prevalence of non-AIDS-defining illnesses and causes of death in HIV-infected patients 111 medical records of subjects admitted to the specialized hospitals in St. Petersburg in 2001–2008, were analyzed retrospectively. The most frequent non-AIDS-defining illnesses in HIV-infected patients in the era of the absence of the systematical antiretroviral therapy are gastrointestinal diseases. HIV-infected patients mostly die from generalized tuberculosis and chronic viral hepatitis at the End-Stage liver cirrhosis. To properly evaluate the prevalence of Non-HIV-related diseases and causes of death in HIV-infected people in St. Petersburg and Leningrad region we need to conduct prospective cohort study in comparison with general population.

Key words: HIV-infection, causes of death, Non-AIDS-defining illnesses.

Введение. Широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ), начавшееся с 1996 г. в США и странах Западной Европы, значительно снизило смертность и существенно изменило её причины, увеличив продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, в среднем до 45–50 лет [1–3]. Рост продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией привел к появлению новых, ранее не известных проблем, таких как не ассоциированные с ВИЧ-инфекцией заболевания [4, 5]. Распространенность и спектр не связанных с ВИЧ-инфекцией заболеваний и причины смерти среди ВИЧ-положительных пациентов активно изучаются в странах Западной Европы и США [5]. В России эти проблемы в настоящее время рассма-

триваются недостаточно. Статьи, посвященные изучению причин смерти среди ВИЧ-позитивных лиц единичны [6], и, по сути, носят лишь описательный характер. Литературные данные об оценке распространенности не связанной с ВИЧ патологии среди ВИЧ-инфицированных больных также встречаются редко, вероятно из-за неактуальности вопроса, так как отсутствие систематического применения антиретровирусной терапии в стране приводит к преждевременной смерти больных ВИЧ-инфекцией, средний возраст которых составляет 30–32 года, и, возможно, из-за молодого возраста и короткой продолжительности жизни у них не успевают развиваться не ассоциированные с ВИЧ-инфекцией заболевания. Тем не

менее, изучение тенденций в изменении клинического профиля и знание основных причин смерти среди ВИЧ-инфицированных больных важны для практикующих врачей с целью оценки адекватности и пересмотра модели оказываемой медицинской помощи. Кроме того, с 2007 г. в России началось широкое бесплатное применение антиретровирусной терапии, что может существенно изменить естественное развитие ВИЧ-инфекции. Поэтому оценка и анализ особенностей клинического статуса и причин смерти среди больных ВИЧ-инфекцией до эры систематического использования антиретровирусной терапии могут стать сравнительной базой для будущих исследований в эпоху распространенной практики АРВТ в стране.

Цели исследования

1. Оценка распространенности и спектра не связанных с ВИЧ-инфекцией заболеваний среди ВИЧ-положительных пациентов;

2. Изучение основных причин смерти среди больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Согласно целям исследования проведен ретроспективный анализ 111 историй болезни пациентов, поступивших в стационар Центра СПИД и больницу имени С.П. Боткина в Санкт-Петербурге за период с 2001 по 2008 гг. Истории болезни отбирались методом случайной выборки, диагноз сопутствующей патологии устанавливался по результатам стандартных клинических, лабораторных и инструментальных исследований и по анамнестическим данным. Причины смерти определялись по посмертным клиническим и патоморфологическим эпикризам и соответствовали кодам МКБ-10. В исследование включались пациенты старше 18 лет со сроком госпитализации более 10 дней. Заболевания, имевшие место до выявления ВИЧ-инфекции у пациента, исключались, кроме вирусных гепатитов С и В. Учитывались социально-демографические характеристики, факторы риска, пути заражения, стадии ВИЧ-инфекции, число CD4-клеток и длительность жизни пациента с диагнозом ВИЧ-инфекция. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программного пакета SPSS14, выживаемость вовлеченных в исследование больных была определена по методу Каплан – Майера.

Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных лиц составил 32,2 года, преобладали мужчины (57,7%), большинство пациентов не работало (72,0%). Более 60,0% больных употребляли инъекционные наркотики (в основном героин), соответственно, инфицирование происходило преимущественно парентеральным путем (62,2%), гетеросексуальный путь заражения составил 30,0%. Около 60,0% обследованных лиц страдали алкоголизмом и алкогольной зависимостью в со-

четании с наркоманией и 44,1% — табакокурением (табл. 1). Пациенты преимущественно находились на стадии СПИД (64,0%), 17 человек (15,3%) имели сочетанную инфекцию ВИЧ/ТБ, 39 больным (35,2%) применялась АРВТ, однако она была не систематической и у некоторых пациентов лечение началось лишь с момента поступления в стационар. У большинства пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена более 6 месяцев назад до поступления в стационар (65,8%) и среднее число CD4 было 298,2 кл/мкл, у умерших больных — 196,9 кл/мкл (табл. 2).

Таблица 1

Социально-демографическая характеристика обследованных больных

Характеристика	N = 111	%
Средний возраст (годы)	32,2	
Средний возраст умерших пациентов (годы)	32,1	
Пол (мужской)	64	57,7
Безработные	80	72,0
Потребители инъекционных наркотиков	69	62,2
Пути заражения (парентеральный)	69	62,2
Алкогольная зависимость + ПИН	53	57,3
Табакокурение	49	44,1

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика	N = 111	%
Установление диагноза ВИЧ-инфекции: > 6 мес.	73	65,8
< 6 месяцев	38	34,2
Поздняя стадия ВИЧ-инфекции	71	64,0
ВИЧ/ТБ	17	15,3
АРВТ	39	35,2
Среднее число CD4 кл/мл	298,2	
Среднее число CD4 кл/мл (среди умерших)	196,9	

Было естественным ожидать, что 80,2% из обследованных ВИЧ-положительных лиц имели хронический вирусный гепатит С (ХВГС) (табл. 3).

Приблизительно половина пациентов страдала гепатитами иной этиологии, в основном гепатитом В, который в 90,0% случаев сочетался с ХВГС. Кроме поражения печени, наиболее часто встречались заболевания других органов желудочно-кишечного тракта: панкреатиты различного гене-

Таблица 3

Частота и спектр не связанных с ВИЧ-инфекцией заболеваний среди обследованных больных

Заболевания	Абс. число	% (N = 111)
Хронический вирусный гепатит С	89	80,2
Другие гепатиты	45	40,5
Панкреатиты	25	22,5
Холециститы + желчнокаменная болезнь	23	20,7
Гастриты	18	16,2
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	12	10,8
Пневмонии	23	20,7
Заболевания почек	22	19,8
Травмы	18	16,2
Сепсис и септические эндокардиты	11	9,9
Гипертоническая болезнь	4	3,6
Сердечно-сосудистые заболевания	6	5,4
Хроническая обструктивная болезнь легких + астма	9	8,1
Неоплазии, не связанные с ВИЧ-инфекцией	4	3,6
Сахарный диабет	2	1,8
Другие заболевания	6	5,4

за (22,5%), холецистит и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (20,7%), острые и хронические гастриты (16,2%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (10,8%). Все гастроинтестинальные заболевания носили связанный друг с другом характер и в более чем 95,0% случаев одновременно отмечались у одного и того же пациента. Другой часто регистрируемой патологией была установленная анамнестически внебольничная пневмония (20,7%), с неясной этиологией, что усложняло её трактовку как не ассоциированное с ВИЧ-инфекцией заболевание. Достаточно частое выявление болезней почек, преимущественно хронических пиелонефритов и хронических гломерулонефритов (19,8%) было закономерным, так как большинство обследованных лиц являлись инъекционными наркоманами, у которых, как правило, почти у каждого рано развиваются героиновые нефропатии. Однако мы не можем полностью исключить патогенетическую роль ВИЧ-инфекции в возникновении почечной патологии [7, 8]. Травмы различного происхождения и локализации составили 16,2%. Достаточно редко отмечались гипертоническая болезнь (ГБ) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), всего 10 случаев, из них: 4 — ГБ, 3 — хроническая ишемическая болезнь сердца, 3 — острый инфаркт миокарда. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и астма также встречались редко. Из 9 человек с указанной патологией, 5 име-

ли хронические бронхиты, 2 — эмфизему легких, 2 — бронхиальную астму. Еще реже регистрировались не обусловленные ВИЧ-инфекцией опухолевые заболевания различных локализаций — 4 случая, из них в 2 случаях был установлен рак легких, и по одному случаю — рак желудка и рак прямой кишки. Сахарный диабет (СД) был выявлен у 2 человек. Другие не вошедшие в перечень исследования заболевания (эндокринные, кожные, ухо-горло-носа и т.д.) составили 5,4%. Средний возраст больных гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (ИБС), ХОБЛ, астмой и раком, не связанным с ВИЧ-инфекцией составил 42,0 года (табл. 4).

Таблица 4

Средний возраст обследованных больных ВИЧ-инфекцией, имевших некоторые сопутствующие заболевания

Заболевания	Абс. число	Средний возраст (годы)
Сердечно-сосудистые заболевания + ГБ	10	45,0
ХОБЛ + астма	9	36,0
Неоплазии, не связанные с ВИЧ-инфекцией	4	45,3

Ведущей причиной смерти среди обследованных лиц были СПИД-индикаторные заболевания, выявленные у 48 человек (62,3%), около 30% пациентов умерли от хронического вирусного гепатита в цирротической стадии, преимущественно от ХВГС (табл. 5). Смертельные исходы от других, не связанных с ВИЧ-инфекцией болезней были единичными: от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) как осложнения тромбофлебита и септического эндокардита умерли 4 человека, от язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки с прободением и желудочным кровотечением — 2 пациента, ещё 2 больных умерли от рака желудка и рака прямой кишки. Около половины больных (43,0%), умерших от не связанных с ВИЧ-инфекцией причин, в том числе от хронических вирусных гепатитов, находилась на начальной стадии ВИЧ-инфекции, которая была выявлена менее чем за 6 месяцев до наступления смерти пациента. Среднее число лимфоцитов с CD4-рецепторами среди умерших от не ассоциированных с ВИЧ-инфекцией заболеваний было 265 кл/мл против 67 кл/мл среди умерших от СПИД.

Основной причиной смерти (рис. 1) от ВИЧ-инфекции среди обследованных пациентов был генерализованный туберкулез с поражением множества органов (29,2%).

Достаточно высокой была роль пневмоцистной пневмонии в танатогенезе обследованных боль-

Таблица 5

Основные причины смерти среди обследованных больных

Причины смерти	А. ч.	% (N = 111)	Стадия СПИД (%)	Среднее число CD4 кл/мкл	Диагностика ВИЧ-инфекции %	
					> 6 мес.	< 6 мес.
ВИЧ-инфекция*	48	62,3	100	67	26	74
Другие причины, из них:	29	37,7	57,0	265	43,5	56,5
— гепатиты, включая ХВГС	21	72,4	52,0	264	21,0	79,0
— тромбоэмболии и септические эндокардиты	4	13,8	62,0	354	31,0	69,0
— язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	2	6,9	58,0	232	22	78,0
— рак желудка и прямой кишки	2	6,9	56,0	312	100,0	—

* — СПИД-индикаторные заболевания.

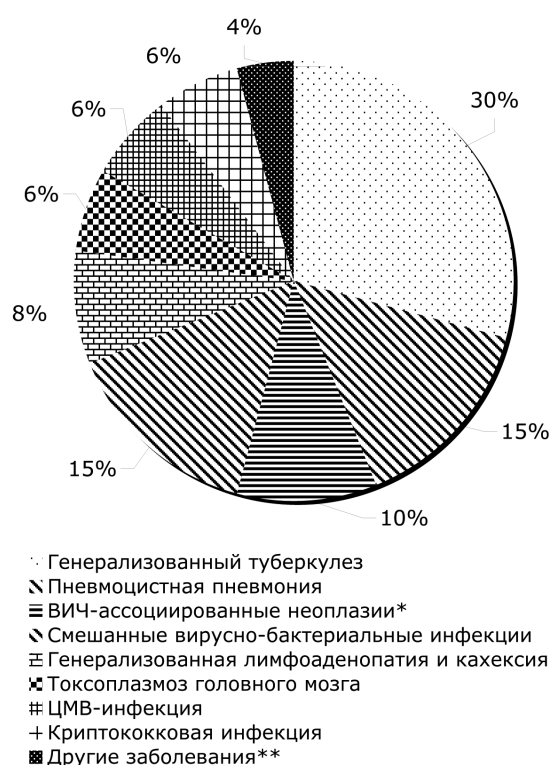


Рис. 1. СПИД-индикаторные заболевания, как причины смерти среди обследованных больных:
 * — 1 — рак шейки матки, 1 — лимфома Беркитта, 2 — неходжкинская лимфома, 1 — саркома Капоши.
 ** — ВИЧ-ассоциированные энцефалопатии

ных — 14,6%. Более 10% больных умерли от ВИЧ-ассоциированных онкологических заболеваний (рак шейки матки, лимфома Беркитта, неходжкинская лимфома, саркома Капоши). Смертельные исходы от смешанной вирусно-бактериальной инфекции, в том числе от криптококкоза, токсоплазмоза ЦНС и цитомегаловирусной инфекции зарегистрированы у 9 человек. От истощения и генерализованной лимфоаденопатии умерли 4 пациента, от других при-

чин — 2 больных (ВИЧ-энцефалопатия). Практически все заболевания, установленные как причина смерти от ВИЧ-инфекции, сочетались с кандидозом и другими вирусно-бактериальными инфекциями.

Выживаемость обследованных больных, умерших от ВИЧ-инфекции и от других заболеваний, патогенетически не связанных с ВИЧ-инфекцией, не имела достоверных отличий при определении по методу Каплан — Майера, а средняя продолжительность жизни пациентов от момента установления диагноза ВИЧ-инфекции до наступления смерти составила 4,5 года (рис. 2).

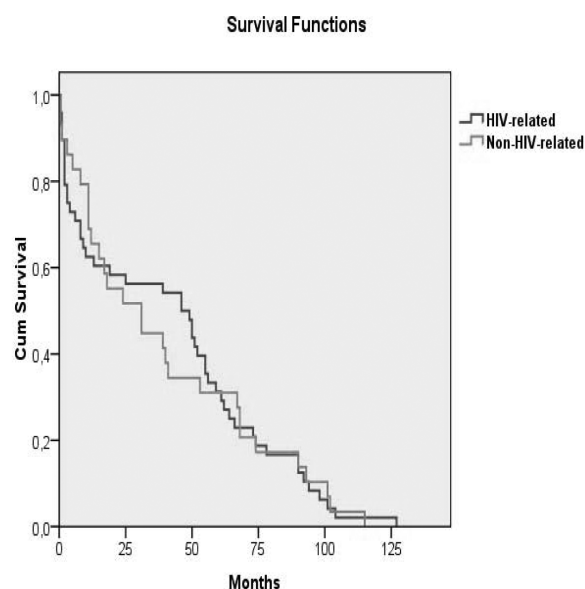


Рис. 2. Выживаемость по Каплан — Майеру больных ВИЧ-инфекцией, вовлеченных в исследование

В настоящем исследовании, проведенном в период отсутствия широкого применения АРВТ в России среди заболеваний, патогенетически не связанных с ВИЧ-инфекцией, наиболее часто встречается

ся патология желудочно-кишечного тракта. Высокий удельный вес гастро-интестинальных заболеваний у обследованных больных, вероятно, связан с частым поражением печени, преимущественно с развитием вирусного гепатита С. Кроме того, злоупотребление алкоголем (около 60%) также способствует появлению панкреатита, холецистита и гастрита. По данным зарубежных исследователей, до наступления эры АРВТ чаще всего среди не связанных с ВИЧ-инфекцией заболеваний встречались неоплазии [9–14]. Заболевания желудочно-кишечного тракта отмечались в виде кандидозных поражений полости рта, пищевода, соответственно трактуемые как ВИЧ-ассоциированная патология [15]. Гипертоническая болезнь и ИБС также были редки и диагностировались чаще как экстренные случаи среди больных ВИЧ-инфекцией молодого возраста, однако их частота значительно увеличилась в эру АРВТ [16–28]. Хроническая обструктивная болезнь легких тоже имела малый удельный вес, тем не менее, в период широкого применения АРВТ её удельный вес также значительно возрос [29–31]. Поражения эндокринной системы при ВИЧ-инфекции изучены недостаточно, по имеющимся литературным данным, их патогенез, возможно, тесно связан с ВИЧ [32].

Преобладание СПИД-индикаторных заболеваний как причины смерти среди больных ВИЧ-инфекцией не претерпело изменений и в период эры АРВТ. Однако в странах Западной Европы и США основной причиной смерти до настоящего времени выступают ВИЧ-ассоциированные неоплазии [1, 2], тогда как в России как в настоящем, так и в других подобных исследованиях, ведущей причиной смерти среди больных ВИЧ-инфекцией является туберкулез [6, 33, 34]. Среди других причин, согласно результатам данного исследования, ВИЧ-позитивные пациенты преимущественно умирают от вирусных гепатитов в цирротической стадии, причем будучи на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, что, вероятно, связано с прогрессированием хронических вирусных гепатитов с быстрым исходом в цирроз печени на фоне отсутствия этиотропного лечения.

Малая выборка исследования не позволяет полностью распространять полученные результаты на всю популяцию больных ВИЧ-инфекцией. Однако исследование было пилотным и его целью являлось определение основных тенденций в поставленных задачах. Отсутствие четко разработанных стандартов в установлении диагноза сопутствующей патологии и особенности поступающих больных (преимущественно пациенты с сочетанной патологией ВИЧ/Вирусные гепатиты) также могли повлиять на результаты исследования. Кроме того, определение причин смерти по посмертным эпикризам без консультации и комментариев па-

тологоанатома могло привести к некоторым неточностям.

Выводы

Наиболее частой сопутствующей патологией среди больных ВИЧ-инфекцией в период отсутствия систематического применения антиретровирусной терапии в Санкт-Петербурге и Ленинградской области являются заболевания желудочно-кишечного тракта (за исключением ХВГ): панкреатиты различного генеза, холецистит и ЖКБ, гастриты и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

Сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, опухоли, не обусловленные ВИЧ-инфекцией, единичны и встречаются у ВИЧ-положительных пациентов старше 36 лет.

Основной причиной смерти среди больных ВИЧ-инфекцией без постоянного применения АРВТ, являются СПИД-индикаторные заболевания (62,3%), преимущественно – генерализованный туберкулез.

Более 1/3 ВИЧ-позитивных пациентов умирают от хронического вирусного гепатита в цирротической стадии, половина которых находятся на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

Выживаемость обследованных больных, умерших от ВИЧ-инфекции и от других не обусловленных ВИЧ заболеваний, не имеет достоверных различий.

Необходимо проведение проспективного когортного исследования среди ВИЧ-положительных больных с целью подробного изучения частоты и спектра не связанных с ВИЧ заболеваний в сравнении с общей популяцией.

Литература

1. Lewden, C. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS / C. Lewden [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. — 2005. — № 34. — P. 121–130.
2. Palella, F.J. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study / F.J. Palella [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. — September 2006. — № 43 (1). — P. 27–34.
3. Hanna, D.B. Non-HIV-related causes of death in people with AIDS in New York City, 1999–2003 / D.B. Hanna [et al.] // *NYC Department of Health and Mental Hygiene*. — January 27, 2005.
4. Grabar, S. Causes of the first AIDS-defining illnesses and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy / S. Grabar [et al.] // *HIV Med*. — April 2008. — № 9 (4). — P. 246–256.
5. Ferry, T. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining non-HAART-related severe clinical events in HIV-infected adults in long-term follow-up, Aproco-Copilote Cohort (ANRS CO8) / T. Ferry [et al.] // 47th Interscience Conference

on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — September 17–20, 2007. — Abstract H-1722.

6. Рахманова, А.Г. Организация лечебно-диагностических мероприятий у больных тяжелой формой ВИЧ-инфекции с сопутствующими вторичными и оппортунистическими заболеваниями / А.Г. Рахманова [и др.] // Инфекционные болезни-2007: Альманах. — СПб.: 2008. — С. 184–190.

7. Choi, A.I. The impact of HIV on chronic kidney disease outcomes / A.I. Choi [et al.] // *Kidney International*. — 2007. — № 72. — P. 1380–1387.

8. Inrig, Ju.K. Renal complications of HIV infection / Ju.K. Inrig [et al.] // *Global HIV/AIDS Medicine*. — 2007. — P. 299–307.

9. Allardice, G.M. Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland / G.M. Allardice [et al.] // *British Journal of Cancer*. — 2003. — № 89. — P. 505–507.

10. Bedimo, R.J. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected vs. non-infected veterans in the HAART era: impact of immunosuppression / R.J. Bedimo [et al.] // 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — September 17–20, 2007. — Abstract H-1721.

11. Bedimo, R.J. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989–2002 / R.J. Bedimo [et al.] // *HIV/AIDS CID*. — November 2004. — № 39. — P. 380–1384.

12. International Collaboration on HIV and Cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2000. — № 92. — P. 1823–1830.

13. Hessel, N.A. The impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Non-AIDS defining cancers among adults with AIDS / N.A. Hessel [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. — March 2007. — P. 1–11.

14. Newnham, A. The risk of cancer in HIV-infected people in southeast England: a cohort study / A. Newnham [et al.] // *British Journal of Cancer*. — 2005. — № 92. — P. 194–200.

15. Serlin, M.H. Gastrointestinal disorders in HIV / M.H. Serlin, D. Dieterich // *Global HIV/AIDS Medicine*. — 2007. — P. 251–259.

16. Aberg, J.A. Cardiac disease and cancer among HIV-infected persons / J.A. Aberg // New York HIV Research Centers Consortium 2007 Scientific Conference.

17. Rickerts, V. Incidence of myocardial infarction in HIV-infected patients between 1983 and 1998: The Frankfurt HIV Cohort Study / V. Rickerts [et al.] // *European Journal of Med. Res.* — 2000. — № 5. — P. 329–333.

18. David, M.H. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection / M.H. David, R. Hornung, C.J. Fichtenbaum // *Clin Infect Dis*. — 2002. — № 34. — P. 98–102.

19. Hsue, P.Y. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection / P.Y. Hsue [et al.] // *Circulation*. — 2004. — № 109. — P. 316–319.

20. Boccara, F. Acute coronary syndrome in HIV-infected patients / F. Boccara // 24th Cong Eur Soc Cardiol. — 2002. — Poster 300.

21. Stein, J.H. Cardiovascular complications of HIV infection / J.H. Stein // *Global HIV/AIDS Medicine*. — 2007. — P. 279–286.

22. Jutte, A. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? / A. Jutte [et al.] // *AIDS*. — 1999. — № 13. — P. 1796–1797.

23. Rakhlin, N. Cardiac manifestations of HIV / N. Rakhlin, P. Hsue, M.D. Cheitlin // University of California San Francisco, October 2005. — HIV InSite Knowledge Base Chapter.

24. Boccara, F. Coronary artery disease and stroke in HIV-infected patients: Prevention and pharmacological therapy / F. Boccara, C. Ariel // *Adv Cardiol*. — Karger, 2003. — № 40. — P. 163–184.

25. Klein, D. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? / D. Klein [et al.] // *J. Acquir Immune Defic Syndrome*. — 2002. — № 30. — P. 471–477.

26. Aoun, S. Hypertension in the HIV-infected patient / S. Aoun, E. Ramos // *Curr Hypertension Rep*. — 2000. — № 2. — P. 478–481.

27. Sattler, F.R. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy / F.R. Sattler [et al.] // *AIDS*. — 2001. — № 15. — P. 2001–2010.

28. Connor, M.D. Cerebral infarction in adult AIDS patients: Observations from the Edinburgh HIV autopsy Cohort / M.D. Connor [et al.] // *Stroke*. — 2000. — № 31. — P. 2117–2126.

29. Crothers, K. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans / K. Crothers [et al.] // *CHEST*. — 2006. — № 130. — P. 1326–1333.

30. Diaz, P.T. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers / P.T. Diaz [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — March 2000. — № 132 (5). — P. 369–372.

31. O'Neil, K.M. The Changing landscape of HIV-Related Lung disease in the era of highly active antiretroviral therapy / K.M. O'Neil [et al.] // *Chest*. — 2002 — № 122. — P. 768–771.

32. Weinberg, M.E. Endocrine complications of HIV infection / M.E. Weinberg [et al.] // *Global HIV/AIDS Medicine*. — 2007. — P. 287–298.

33. Влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации. Анализ существующей информации и прогноз // Информационная бюллетень. — № 4. — Женева: ВОЗ, 2000.

34. Ермак, Т.Н. Заболеваемость и смертность от туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией в 15 регионах Российской Федерации в 2004–2006 гг. / Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, В.И. Шахгильдян // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИД Роспотребнадзора. — М., 2007.

Авторский коллектив:

Загдын Зинаида Моисеевна — заместитель главного врача ГУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», к.м.н.; тел.: 8(812)346-41-70, 8-921-767-69-47, e-mail: dinmet@mail.ru;

Волкова Галина Владимировна — заведующая эпидемиологическим отделом ГУЗ СПб «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; тел. 8(812)251-96-29;

Рахманова Аза Гасановна — заместитель главного врача ГУЗ СПб «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», д.м.н., профессор; тел. 8(812)251-96-29;

Ковеленов Алексей Юрьевич — главный врач ГУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», д.м.н., тел.: 8(812)346-41-70;

Хаймер Роберт — профессор кафедры эпидемиологии и общественного здоровья Йельского университета, Нью-Хейвен, США, тел: (203)785-67-32.

ДИФТЕРИЯ РЕДКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ

Ю.И. Ляшенко¹, Ю.П. Финогеев¹, Д.А. Павлович²

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

2 — Отдел здравоохранения администрации Пушкинского района Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Diphtheria rare localization in adults

Yu.I. Liashenko¹, Yu.P. Finogeev¹, D.A. Pavlovich²

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

2 — Department of Health Administration Pushkin District of Saint-Petersburg

Резюме. Последние 25 лет в стране установился спорадический характер заболеваемости населения дифтерией (менее 0,1 на 100 000 человек). В этой ситуации внимание медицинских специалистов госпитального и госпитального звеньев здравоохранения снижается, особенно к заболеванию с редкими локализациями патологического процесса. Упомянутые обстоятельства способствуют несвоевременной его диагностике и лечению больных, являющихся основной причиной осложненного течения инфекционного процесса, часто неблагоприятного его исхода, а также фактором эпидемического неблагополучия по данной инфекции.

Авторы приводят материалы, свидетельствующие, что редкие формы дифтерии в период спорадической заболеваемости практически такие же, как и при эпидемической, а также описывают клинические проявления и течение дифтерии носа, глаз, гортани, половых органов, полости рта и желудочно-кишечного тракта в современных условиях.

Ключевые слова: дифтерия, редкие локализации, диагностика.

Abstract. Last 25 years in the country established sporadic diphtheria morbidity (less than 0.1 per 100 000 people). In this situation, the attention of medical specialists pre-hospital and hospital health care system is reduced, especially for diseases with a rare localization of pathological process. Mentioned circumstances contribute to delayed diagnosis and treatment of his patients, the major cause of complicated infection, often its unfavorable outcome and a factor of the epidemic of trouble for the infection.

The authors present material evidence that the rare forms of diphtheria in the period of sporadic disease in much the same as in the epidemic, and describe the clinical manifestations and course of diphtheria of the nose, eyes, throat, genitals, mouth and gastrointestinal tract in modern conditions.

Key words: diphtheria, rare localization, diagnosis.

Введение

Дифтерия — опасное для здоровья и жизни людей инфекционное заболевание. Его опасность состоит в способности экзотоксина возбудителей заболевания поражать ткани жизненно важных органов и обуславливать развитие ряда критических состояний и осложнений. Основой их профилактики являются своевременные диагностика и лечение заболевания.

Общеизвестно, что возбудитель дифтерии способен фиксироваться к клеткам различных участков слизистой и кожи. В связи с этим возможно развитие самых различных по локализации форм патологического процесса.

Наиболее частой формой заболевания является дифтерия зева. Её удельный вес в период спорадической заболеваемости у взрослых составляет 90%, а во время эпидемий — достигает 99%. Среди редко встречающихся форм болезни наиболее часты-

ми являются дифтерия носа, раны, гортани и глаза. Крайне редко регистрируются дифтерия полости рта, уха, половых органов и другой локализации.

К приведенному следует добавить, что редкие по локализации формы дифтерии у взрослых часто отличаются своеобразием клинических проявлений. Это в наибольшей мере касается дифтерии гортани, которая на первоначальном этапе характеризуется скудностью симптоматики (синдром ларингита).

Однако специфическое воспаление способно распространяться на нижележащие отделы респираторного тракта и обуславливать развитие синдрома острой дыхательной недостаточности, при котором традиционно применяемые у детей мероприятия неотложной помощи у взрослых не эффективны.

Сравнительно редкое заболевание взрослых дифтерией гортани, глаза, носа, раны и др. снижа-

ет к ним настороженность врачей, а своеобразие их клинических проявлений препятствует своевременной диагностике патологического процесса и лечению больных.

Отмеченные обстоятельства послужили поводом для проведения исследования, результаты которых приводятся в настоящей статье.

Цель исследования:

- показать клинические особенности и возможности диагностики дифтерии редких локализаций;
- напомнить врачам общей практики, семейным врачам, клиническим ординаторам, аспирантам клинику дифтерии носа, глаза, гортани и др.;
- представить частоту этих форм дифтерии у взрослых во время эпидемии и в межэпидемический период;
- выделить факторы повышенного риска неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовали 1824 больных дифтерией, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге во время эпидемии 1993 – 1994 гг. У 19 человек диагностировано заболевание редких локализаций (8 человек – дифтерия носа, 6 – раны, 4 – гортани, 1 – глаза).

Кроме вышеприведенных, наблюдали 287 спорадических случаев дифтерии в военных лечебных учреждениях. Из них у 29 человек (10,01%) диагностирована дифтерия редких локализаций (9 человек – с поражением слизистой носа, 8 человек – гортани, 3 человека – полости рта, 1 человек – полости рта и языка, 3 человека – глаза, 2 человека – кожи, 1 человек – уха, 1 человек – желудка и 1 человек – наружных половых органов).

У всех обследованных по общепринятой схеме осуществляли клинические, клинко-лабораторные, в том числе микробиологические и специальные (электрокардиография, по показаниям – бронхоскопия, фиброэзофагогастроскопия и др.) исследования.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены материалы, касающиеся частоты дифтерии редких локализаций у пациентов, лечившихся в городской инфекционной больнице.

Приведенные в таблице сведения свидетельствуют, что дифтерию редких локализаций диагностировали всего лишь у каждого сотого пациента (в 1,04%). Несколько чаще верифицировали дифтерию носа (0,44%), раны (0,33%), гортани (0,22%) и крайне редко (0,05%) – глаза.

Материалы таблицы свидетельствуют также, что дифтерию редких локализаций регистрировали в несколько раз чаще у людей с сопутствующими болезнями (с заболеваниями внутренних органов – у 1,6% и страдавших алкоголизмом – у 2,01%), чем не имевшихотягощающих факторов (у 0,62%). Эта закономерность прослеживается и при анализе случаев упомянутых локализаций патологического процесса в отдельности.

Клинические проявления

Дифтерия носа протекала в атипичной (катаральной и катарально-язвенной) и типичной (локализованной, распространенной и токсической) формах.

Катаральная и катарально-язвенная формы заболевания начинались постепенно, протекали с нормальной или субфебрильной температурой тела. Общее самочувствие больных не страдало. Отмечались жалобы на затрудненное носовое дыхание, чувство заложенности одного из носовых ходов. Вначале заболевание характеризовалось появлением из носовых ходов серозно-гнойных или сукровичных выделений. При риноскопии выявляли отечность, гиперемию, кровоточивость слизистой. На слизистой носовой перегородки наблюдали эрозии, афты или корочки. На границе перехода слизистой носа в кожу наружного отверстия носа определяли инфильтрацию, гиперемию, эрозии или корочки. Через несколько дней отмеченные признаки заболевания появлялись и со стороны слизистой второго носового хода.

Таблица

Дифтерия редких локализаций у больных с различным преморбидным статусом

Клинические формы дифтерии редких локализаций	Общее количество больных, n = 1824	В том числе						
		С неотягощенным фоном, n = 1137			С заболеваниями внутренних органов, n = 438		С хроническим алкоголизмом, n = 249	
		абс.	%	абс.	%	абс.	абс.	%
Носа	8	0,44	2	0,18	4	0,91	2	0,80
Глаза	1	0,05	1	0,09	—	—	—	—
Раны	6	0,33	4	0,35	1	0,23	1	0,41
Гортани	4	0,22	—	—	2	0,46	2	0,80
ВСЕГО	19	1,04	7	0,62	7	1,60	5	2,01

Типичная (пленчатая) дифтерия носа протекала в локализованной, распространенной и токсической формах заболевания.

Локализованная дифтерия носа имела постепенное или острое начало, с кратковременным подъемом температуры тела до субфебрильного уровня. Интоксикация (общая слабость, головная боль, миалгии) была незначительно выраженной и непродолжительной. Практически с момента заболевания появились умеренно выраженные заложенность и слизисто-гнойные выделения из одного носового хода, которые через 3–4 дня становились гнойно-кровянистыми. В течение недели присоединялись поражения и второго носового хода. При риноскопии на фоне гиперемии, разрыхленности слизистой на поверхности переднего отдела нижней носовой раковины наблюдали нежный, белесоватый, легко снимаемый налет, который на 2-й день заболевания приобретал белую окраску, выступал над поверхностью слизистой, имел плотную консистенцию. Выделения из носа вскоре приобрели гнойно-кровянистый характер. В этих случаях часто наблюдали признаки дифтерии кожи лица — мокнутие и корочки на коже крыльев носа, над верхней губой и на щеках.

Распространенная дифтерия носа проявлялась практически теми же симптомами, что и локализованная. Только в большей степени были выражены симптомы общей интоксикации. Фибринозный налет локализовался на переднем и среднем отделах нижних носовых раковин и распространялся на верхнечелюстные пазухи.

Токсическая дифтерия носа характеризовалась достаточно выраженной общей интоксикацией, повышенной температурой тела (в пределах 38–39° С). Фибринозный налет носил распространенный характер и сопровождался отеком тканей носа, распространявшимся на подкожную клетчатку щек, околоушной области, а иногда и на верхний отдел шеи. Пациентов беспокоили также повторные носовые кровотечения.

Дифтерия гортани

Считается, что дифтерия гортани в подавляющем большинстве случаев является вторичной — вследствие распространения дифтеритического воспаления со слизистой оболочки носа и ротоглотки. Известно, что она может быть локализованной (ограничена тканями гортани) и распространенной (распространяется на трахею, бронхи, а в ряде случаев — и на бронхиолы). Особенности анатомического строения трахеи, бронхов и бронхиол обуславливают плохую всасываемость дифтерийного токсина. В связи с этим синдром интоксикации при ней не выражен или незначительный и токсическая дифтерия гортани не встречается. Однако тяжесть состояния таких больных весьма

значительная в связи с возможностью развития синдрома острой дыхательной недостаточности, именуемого истинным крупом. Клиническими проявлениями истинного крупа является затруднение дыхания, в основном на вдохе при одновременном изменении голоса и наличии кашля.

В клинической картине **дифтерийного крупа** традиционно различают катаральную, стеногическую и асфиксическую стадии.

Катаральная стадия. Заболевание начиналось постепенно с субфебрильной температуры тела, незначительного нарушения самочувствия, кашля с мокротой, изменения голоса и последующей его потери. Кашель из громкого, резкого, постепенно превращается в грубый, лающий. Больные жаловались на чувство саднения и давления в гортани, гортань при пальпации болезненна. Температура тела соответствовала 37,5–38,0° С. Голос становился хриплым, могут развиваться афония и беззвучный кашель. Обычно к концу первых суток сиплый голос и лающий кашель хорошо выражены. В редких случаях сохранялся звучный голос. Катаральная стадия заболевания продолжалась от 1 до 3 суток. При ларингоскопии находили только отек и гиперемию слизистой гортани.

Стеногическая стадия начиналась с присоединения шумного, стеногического дыхания, с затруднением на вдохе. При каждом вдохе слышен свистящий или пилящий звук, вдох — удлинённый. Шум при дыхании вначале слабый, затем усиливается при возбуждении, далее делается постоянным и слышен на расстоянии. Голос становится афоничным, кашель беззвучным. Стеногическое дыхание — затруднение на вдохе и на выдохе — третий признак крупа. В этот период появляется и другой признак стеноза гортани — втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе (яремная ямка, над- и подключичные пространства, межреберные промежутки). Продолжительность этой стадии — от нескольких часов до 2–3 суток.

В конце стеногической стадии наступает предасфиксическая стадия, которая является показанием для немедленного оперативного вмешательства. В этот период появляются эпизоды резкого беспокойства, цианоз, испуг в глазах, рот часто открыт, отмечают слабого наполнения пульс и пароксизмальная тахикардия. Если в этот период больному не оказать помощь (произвести трахеотомию или интубацию), больной переходит в следующую стадию.

Асфиксическая стадия. Кислородное голодание утомляло больного. Он временами становился сонливым и адинамичным. Дыхание становилось бесшумным, учащенным, поверхностным. Кожа цианотична, конечности холодные, тахикардия, пульс нитевидный. Временами появлялись приступы острого удушья — больной метался от недостатка

воздуха, глаза выражали испуг, усиливалась синюшность кожи. Иногда во время такого приступа наступала смерть. В иных случаях больной погибал после агонии, при истощении центров дыхания и кровообращения. Остановке сердца предшествовала брадикардия, дыхание прекращалось. Минимальная длительность асфиктического периода — несколько минут, чаще — часы. Операция в этот период, как правило, безуспешна.

У наблюдавшихся нами больных дифтерией гортани в течение сравнительно продолжительного времени (1–2 недели) проявлялась только признаками острого ларингита. На фоне непродолжительной субфебрильной температуры тела появлялись сухой приступообразный кашель, изменения голоса, который часто исчезал (развивалась афония). У отдельных больных с локализацией патологического процесса в трахее и бронхах голос не менялся вообще. Спустя 1–2 недели с момента заболевания появлялись признаки асфиксии смешанного типа (затруднялись вдох и выдох). Дыхание становилось шумным («шум пильщика»).

Явления острой дыхательной недостаточности постепенно (в течение последних 1,5–2–3 суток) нарастали. На этом фоне, при отсутствии адекватной клинической формы и состоянию больных терапии они становятся беспокойными, а вскоре — адинамичными, заторможенными. Кожа становится серого цвета. Присоединялись признаки острой дыхательной недостаточности. Вскоре (в течение 1–1,5 суток) в этих случаях наступал летальный исход. Приведенные особенности течения заболевания характерны для взрослых людей и обусловлены анатомо-физиологическими особенностями гортани, трахеи и бронхов, и прежде всего достаточно большим их диаметром. В этих условиях местный патологический процесс в гортани, проявляющийся выраженным отеком слизистой, образованием на ее поверхности фибриновых наложений и рефлексорным спазмом мышц гортани, не способен вызвать явления острой дыхательной недостаточности. Она, как правило, развивалась с момента распространения специфического воспаления на трахею, бронхи и бронхиолы. В связи с таким механизмом истинного крупа у взрослых обычно применяемое у детей неотложное хирургическое вмешательство (трахеостомия) является неэффективным.

Дифтерия глаз

Заболевание протекало в виде типичной (с образованием пленчатых налетов) и атипичной (катаральной) формах. Типичная, в свою очередь, была локализованной (местный патологический процесс ограничивается слизистой век), распространенной (сопровождался одновременным поражением конъюнктивы глазного яблока) и ток-

сической (с отеком околоорбитальной клетчатки).

Заболевание начиналось с субфебрильной температуры тела и поражения только одного глаза, проявляющегося дискомфортом со стороны пораженного органа (склеивание век по утрам), отеком и скудно-гнойным отделяемым из конъюнктивального мешка. Осмотр конъюнктивы при катаральной форме заболевания выявлял ее умеренно выраженную гиперемию.

Типичная форма заболевания отличалась тем, что на гиперемизированной конъюнктиве обнаруживали нежный легко снимаемый, беловатой окраски налет, который со 2–3-го дня становился плотным и трудно снимаемым. Спустя 3–7 дней в патологический процесс вовлекался и второй глаз.

1. Локализованная дифтерия:

Катаральная дифтерия глаза отличалась постепенным незаметным началом заболевания с появления кратковременной субфебрильной температуры тела, небольшой отечности век (они открывались легко), неяркой, с цианотичным оттенком гиперемией конъюнктивы, скудным серозно-гнойным отделяемым из конъюнктивального мешка, при отсутствии каких-либо налетов. Эти изменения исчезали самостоятельно или сопровождались появлением на конъюнктиве пленки (пленчатая форма болезни).

Пленчатая дифтерия часто имела более острое начало. Температура тела была субфебрильной — 37,5–38,0° С. Веки отекали, из конъюнктивального мешка — обильное гнойное отделяемое. На гиперемизированной конъюнктиве виднелись серовато-желтые налеты, удалить которые без повреждения слизистой и кровотечения не представлялось возможным. После введения противодифтерийной сыворотки пленки исчезали в течение 3–5 дней, зрение не страдало. У отдельных больных длительное время сохранялся катаральный конъюнктивит.

2. *Распространенная дифтерия глаза* развивалась при прогрессировании локализованного процесса. Веки сильно отекали, их кожа принимала синюшный оттенок. Отделяемое из конъюнктивального мешка имело серозно-кровянистый характер, вначале скудное, потом довольно обильное. У отдельных больных воспалительный процесс со слизистой оболочки век распространялся на глазное яблоко и роговицу. На конъюнктиве налеты грязно-серого цвета, плотно спаянные с конъюнктивой, резко выраженный хемоз. Изменения конъюнктивы у одного больного носили характер катарально-язвенного, пленчатого кератоконъюнктивита. Под влиянием противодифтерийной сыворотки процесс купировался. Через 3–5 дней болезнь переходила в бленнорейную стадию с появ-

лением обильного гнойного отделяемого. Отек век уменьшался, налеты постепенно исчезали. Считается, что зрение страдает при наличии глубокого кератита и несвоевременности начала специфической терапии.

3. *Токсическая дифтерия глаза* у разных больных начиналась постепенно. При первом варианте начального периода она протекала поэтапно: в виде катаральной, затем — пленчатой, распространенной и токсической форм. Клинически она отличается от распространенной большей выраженностью отека век, наличием отека околоорбитальной клетчатки и бледностью кожи.

При остром начале заболевания температура тела повышалась до 38,0–39,0° С. Симптомы интоксикации были более выраженными, чем при пленчатой и распространенной формах, а также при токсической с постепенным началом заболевания. Отдельные больные отмечали кратковременный озноб, головную боль, снижение аппетита, вялость, бледность кожи лица.

Веки были резко отечны, плотные на ощупь. Кожа век — с геморрагическим пропитыванием, цианотична. Больные не могли самостоятельно открыть глаза. Из конъюнктивальных мешков выделялось сукровичное или сукровично-гнойное отделяемое, вокруг глазной щели на коже нижних и верхних век отмечали экскориацию, геморрагические корочки. На конъюнктиве века и глазного яблока были явления пленчатого конъюнктивита или керато-конъюнктивита.

Дифтерия кожи

1. *Атипичная форма* протекала в виде экземы, импетиго, гнойничковых сыпей.

2. *Типичная (локализованная, пленчатая)* форма заболевания характеризовалась повышением температуры тела до 37,0–38,0° С, умеренно выраженной общей слабостью. Через 1–2 дня в глубине складок пораженных участков кожи отмечалась грязно-серого цвета пленка. Одновременно появлялся регионарный малоболлезненный лимфаденит. Заболевание принимало длительное течение и не поддавалось лечению обычными и терапевтическими средствами.

3. *Токсическая форма* протекала с выраженным отеком подкожной клетчатки вокруг пораженного участка кожи.

Дифтерия раны

1. *Атипичная форма* протекала без образования пленок.

2. *Типичная дифтерия раны — пленчатая форма.* Первыми признаками заболевания являлись повышение температуры тела до субфебрильных показателей, появление гиперемии и отека краев раны. Через 2–3 дня усиливался отек краев раны,

на её дне появлялись серовато-белой окраски трудно снимаемый налет, который вскоре становился грязно-серым. Заболевание отличалось длительным, не поддающимся лечению традиционными средствами течением.

Дифтерия уха

Характеризовалась воспалительным процессом в среднем ухе с последующей перфорацией барабанной перепонки и гноетечением. Отмечали выделение кровянистого отделяемого из уха. В полости среднего уха, на барабанной перепонке обнаруживали дифтеритические пленки, отечность ткани, изъязвления. У одного больного эти явления сочетались с поражением слухового прохода и ушной раковины.

Дифтерия наружных половых органов

Наблюдали у одной девочки и у одного мальчика. У девочки процесс локализовался на больших и малых половых губах, на вульве и влагалище, а у мальчика — на головке полового члена.

Заболевание протекало на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела, недомогания. Местные изменения проявлялись болезненностью в месте локализации патологического процесса, усиливавшейся при мочеиспускании, гиперемией с синюшным оттенком и отеком половых губ у девочки и полового члена — у мальчика, а также наличием отдельных участков пленок. У девочки отмечали гнойные выделения из влагалища. Одновременно были увеличенными паховые лимфатические узлы.

Известно, что часто дифтерия наружных половых органов протекает атипично, без фибринозных пленок, но с наличием болей при мочеиспускании, гиперемии больших и малых половых губ, сухости слизистой с сукровично-гнойными или только с гнойными выделениями из влагалища. Эта форма дифтерии практически мало отличается от вульвитов недифтерийной этиологии. По этой причине во всех случаях затяжного течения вульвита требуется учитывать эпидемиологическую ситуацию и проводить исследования на дифтерию. Если вульвит сочетается с так называемой «ангиной», «насморком» или ребенок находится в окружении больных дифтерией, диагноз дифтерии почти не вызывает затруднений.

Литературные источники прошлого века свидетельствуют, что для токсической дифтерии половых органов характерны высокая лихорадка, общая слабость, головная боль, бледность кожных покровов, а также фибринозное воспаление половых органов, сопровождающееся отеком подкожной клетчатки, губ, лобка, паховых областей, а иногда и нижнего отдела живота и бедер. Возможен летальный исход.

Дифтерия полости рта и языка

Это форма болезни у нашего пациента сочеталась с дифтерией зева. На слизистой щек, языка иногда — на небе больного наблюдали больших размеров плотные бляшки в виде пленчатого налета беловато-серого цвета неопределенной формы с ровными и хорошо очерченными краями, возвышавшимися над поверхностью слизистой. Слизистая вокруг бляшек представляется несколько гиперемизированной. Бляшки имели тенденцию к распространению и отличались стойкостью процесса.

Дифтерия желудочно-кишечного тракта

Это крайне редкая локализация (наблюдали 1 случай заболевания). Считается, что обычно эта форма болезни сочетается с другими локализациями и протекает очень тяжело.

Приводим краткую выписку из истории болезни, наблюдавшейся нами: «Больная Л., 38 лет, безработная. Заболела остро, 8.04.94., когда впервые появились боль в горле при глотании, повысилась температура тела до 37,7° С, на 2-й день — исчез аппетит, усилились боли в горле, на 3-й день — отмечалась повторная обильная рвота, появилась осиплость голоса, температура тела повысилась до 38,0° С. На 4-й день — выраженная общая слабость, отсутствие аппетита, многократная рвота. За медицинской помощью обратилась 12.04.94. (5-й день болезни). При поступлении в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина 12.04.94. в 14.45 предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, осиплость голоса, трудности при глотании. В анамнезе — хронический алкоголизм. От дифтерии не привита. Объективно: состояние тяжелое. Кожа — бледная, с землистым оттенком, отмечался акроцианоз. Слизистая зева была застойно гиперемизированной. Определялись выраженный отек мягкого неба, язычка, передних небных дужек. Небные миндалины — II ст., покрыты белесоватым плотным фибринозным налетом, переходящим на передние небные дужки и мягкое небо, плотно спаянным с подлежащими тканями. После его снятия — кровоточащая поверхность. Пленка не растиралась между шпателями, тонула в воде. Конфигурация шеи была измененной за счет отека подкожной клетчатки, нисходящего до ключиц. Пульс — 120 уд. в мин., тоны сердца — значительно ослаблены. АД 115 и 70 мм рт. ст. ЧДД — 20 в мин. Перкуторно над легкими притупление легочного звука над правой подлопаточной областью, аускультативно — на фоне жесткого дыхания обильные звучные мелкопузырчатые хрипы. Живот мягкий, безболезненный. Пальпировался нижний край печени (на 1 см из-под реберной дуги), ровный, плотноватый, чувствительный. Раз-

меры печени по Курлову — 12:9:7 см. Селезенка — не увеличена, поколачивание по поясничной области — безболезненное.

Диагноз при поступлении: дифтерия зева, токсическая 2 степени.

В течение первых 6 часов нахождения в стационаре отмечалось прогрессирование явлений острой дыхательной недостаточности — дыхание стало шумным, затрудненным, на каждом вдохе отмечался свистящий звук, затем возникли психомоторное возбуждение, акроцианоз. Диагностирована стенолитическая стадия дифтерийного крупа, успешно выполнена интубация и больная переведена на искусственную вентиляцию легких.

В течение последующих 24 часов у больной нарастали явления сердечно-сосудистой недостаточности — сомноленция сменилась сопором, появились мраморность кожи, симптом белого пятна, отмечалось снижение артериального давления до 80 и 40 мм рт.ст., возникли кровоизлияния в местах инъекций. Через 31 час после поступления в стационар (на 6-й день болезни) наступила остановка сердечной деятельности и дыхания, реанимационные мероприятия оказались безуспешными, констатирована биологическая смерть больной.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

1. Общий анализ крови (от 12.04.94.) — гемоглобин 152 г/л, эр. $4,6 \times 10^9$ /л, ц.п. 0,99, лей. $15,0 \times 10^9$ /л, п. 21%, с. 64%, лимф. 6%, мон. 9%, СОЭ 34 мм/час.

2. Общий анализ мочи (от 12.04.94.) — белок 0,33 г/л, лей. 1 — 20 в п/зр, эр. неизм. — 20 — 30 в п/зр изм. — 10 — 15 в п/зр, цилиндры гиалин. — 1 в п/зр, зерн. — 1 — 2 в п/зр.

3. Биохимические исследования крови (от 12.04.94.): глюкоза — 8,0 ммоль/л, креатинин — 0,318 мкмоль/л, АЛТ — 0,77 ммоль/ч.л, АСТ — 0,98 ммоль/ч.л, билирубин общ. — 16,6 мкмоль/л.; от 13.04.94. — глюкоза 7,3 ммоль/ч.л, креатинин 0,407 мкмоль/л.

4. Коагулограмма (от 12.04.94.) — протромбиновый индекс — 74%, время рекальцификации — 85 с., индекс коагуляции — 1,2, общий фибриноген — 4,44 г/л, фибриноген Б — отр., фибринстабилизирующий фактор — 139 %, толерантность к гепарину — 16 мин, фибринолитическая активность — 3,4%, гематокрит — 48,8%, ретракция сгустка — 35,7%, этаноловый тест — отр.

5. Титр дифтерийного антитоксина в РНГА 1:40 (12.04.94.)

6. Бактериологическое исследование слизистой зева — выделена *Corynebacterium diphtheriae*, tox +.

7. ЭКГ от 12.04.94. — синусовая тахикардия, 120 в мин, вольтаж снижен, умеренные диффузные мышечные изменения; от 13.04.94. — парок-

сизмальная предсердная тахикардия с частотой сокращения предсердий 188 в мин. Выраженные диффузные мышечные изменения.

8. Рентгенография органов грудной клетки от 12.04.94. — усиление легочного рисунка в нижней доле правого легкого.

Заключительный клинический диагноз: комбинированная дифтерия (дифтерия зева, токсическая II ст. Дифтерия гортани). Осложнения: Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острая дыхательная недостаточность. Миокардит. Отек гортани. Сопутствующие заболевания: хронический алкоголизм, предделириозное состояние. Хронический гепатит.

Патолого-анатомический диагноз: дифтерия глотки, миндалин, гортани, трахеи. Фибринозно-некротический тонзиллит. Гиперплазия подключичных паратрахеальных, трахеобронхиальных лимфатических узлов. Отек подкожной клетчатки шеи. Множественные очаговые кровоизлияния в ткани легких, плевры, эпикарда, клетчатки переднего средостения, слизистой тонкой и толстой кишок. Острое венозное полнокровие внутренних органов. Гидроперикард (30 мл). Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Фибринозно-некротический гастрит (из фибринозных налетов в желудке посмертно бактериологически выделена *Corynebacterium diphtheriae*, tox +). Желудочно-кишечное кровотечение с объемом кровопотери 1,0 л. Хронический алкоголизм (клинически).

При анализе данного клинического случая следует отметить, что своевременно не распознана дифтерия желудка и желудочно-кишечное кровотечение, что явилось непосредственной причиной наступления летального исхода без адекватной терапии (переливание крови и ее препаратов, лечение в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации).

Последние полтора-два десятка лет в стране отмечается спорадический уровень заболеваемости дифтерией. Обычно при такой эпидемической ситуации внимание к заболеванию, особенно дифтерии редких локализаций, значительно снижается.

Вместе с тем, клинические наблюдения авторов свидетельствуют, что в современных условиях, наряду с сохранением общей закономерности развития и течения инфекционного процесса у взрослых, регистрируются все формы заболевания, в том числе — редких локализаций, информация о которых весьма скудная, а врачебная настороженность практически отсутствует.

Указанные обстоятельства способствуют несвоевременной диагностике случаев болезни с упомянутыми ее формами, несвоевременной терапии больных, прогрессированию патологического процесса, способного заканчиваться неблагоприятными последствиями, в том числе — летальным исходом.

Это в первую очередь относится к дифтерии гортани у взрослых, которая сравнительно продолжительное время имеет скудную клиническую картину, сходную с банальным ларингитом. Присоединяющаяся на позднем этапе острая дыхательная недостаточность в основном связана с распространением специфического поражения на бронхи и бронхиолы. Традиционные лечебные мероприятия в этих случаях, как правило, являются безуспешными.

Немаловажное значение имеет и то обстоятельство, что недиагностированные или поздно диагностированные случаи дифтерии создают неблагоприятную эпидемическую ситуацию по данной инфекции.

Авторы надеются, что представленная ими в статье информация окажет определенную помощь врачам различных специальностей по вопросам клиники и диагностики дифтерии редких локализаций у взрослых людей, а также повышению их настороженности в отношении данного заболевания. Это, в свою очередь, будет способствовать качеству медицинской помощи данной категории больных и улучшению эпидемиологической ситуации в отношении этой инфекции.

Выводы

1. В структуре различных клинических форм дифтерии у взрослых заболевание редких локализаций встречается крайне редко — в 1,04% случаев (0,44% — дифтерия носа, 0,33% — раны, 0,22% — гортани и 0,05% — глаза).

2. Дифтерией редких локализаций чаще всего болеют люди с отягощенным преморбидным статусом (страдающие хроническими заболеваниями внутренних органов и алкоголизмом).

3. Кардинальным клиническим признаком типичной дифтерии редких локализаций является пленчатый фибринозный налет на слизистой пораженных тканей, сопровождающийся выраженным отечным компонентом воспалительного процесса.

4. Клинические проявления дифтерии гортани у взрослых принципиально отличаются от заболевания у детей. Локализованная форма болезни характеризуется только признаками ларингита, а распространенная — также и явлениями острой дыхательной недостаточности.

5. Острая дыхательная недостаточность при дифтерии гортани наступает спустя 1 — 1,5 недели с момента появления симптомов острого ларингита и является следствием распространения патологического процесса на трахею, бронхи и бронхиолы.

6. Дифтерия редких локализаций часто является результатом распространения инфекции из первичного очага заболевания, т.е. является одним из проявлений комбинированной формы болезни.

Литература

1. Турьянов, М.Х. Дифтерия / М.Х. Турьянов [и др.]. — М.: Медикас, 1996. — 254 с.
2. Рахманова, А.Г. Клиническая картина дифтерии у взрослых / А.Г. Рахманова, И.В. Мальцева, Ю.К. Чернышёв // Сов. медицина. — 1988. — № 7. — С. 103–105.
3. Шувалова, Е.П. Верификация диагноза и оценка степени интоксикации у больных с различными формами дифтерии / Е.П. Шувалова, К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сб. науч. тр. — Иваново, 1994. — С. 157–160.
4. Рахманова, А.Г. Дифтерия у привитых взрослых / А.Г. Рахманова, Е.В. Степанова, В.В. Стуков // Клин. медицина. — 1994. — Т. 72, вып. 6. — С. 52–54.
5. Павлович, Д.А. Клинические формы, осложнения и исходы дифтерии у взрослых: дис. ...канд. мед. наук / Д.А. Павлович. — СПб.: ВМедА, 1996. — 175 с.
6. Ляшенко, Ю.И. Клиническая и морфологическая характеристика поражений внутренних органов при дифтерии с летальным исходом / Ю.И. Ляшенко, С.Н. Кадырова, Д.А. Павлович // Воен.-мед. журн. — 1998. — Т. 2, № 4. — С. 53–56.
7. Павлович, Д.А. Летальный исход дифтерии с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы у взрослых / Д.А. Павлович, Ю.П. Финогеев // IX республиканский съезд эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. — Ташкент, 2010. — С. 116–117.

Авторский коллектив:

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-34-33;

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

Павлович Дмитрий Алексеевич — начальник отдела здравоохранения администрации Пушкинского района Санкт-Петербурга; тел. 8-921-598-77-37, e-mail: pda@tupush.gov.spb.ru.

РАННИЙ ПРОГНОЗ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ

Ю.В. Лобзин¹, В.В. Пилипенко¹, М.В. Резванцев²

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

The early prognosis at the bacterial meningitis

Yu.V. Lobzin¹, V.V. Pilipenko¹, M.V. Rezvansev²

¹ St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg;

² Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. На основании комплексного исследования клинико-лабораторных проявлений заболеваний у 150 больных бактериальными гнойными менингитами и менингоэнцефалитами (БМ) с использованием методов математико-статистической обработки, в том числе логистического регрессионного анализа, определены ранние прогностические критерии максимального риска и отношение шансов максимального риска осложненного (ациклического) течения заболевания, позволяющие в максимально ранние сроки (первые часы — сутки после госпитализации больного) прогнозировать характер течения БМ и его исход. К критериям раннего прогноза ациклического течения БМ отнесены: возраст больного ≥ 55 лет, поздняя госпитализация (≥ 3 суток заболевания), выраженные нарушения сознания (кома), наличие эпизодов генерализованных судорог в остром периоде БМ, наличие «очаговой» неврологической симптоматики, а при первичном (диагностическом) исследовании ликвора — содержание белка $\geq 2,7$ г/л, а также величина коэффициента «глюкоза ликвора/глюкоза сыворотки крови» $< 0,2$. Использование предложенной математической логистической регрессионной модели оценки вероятности ациклического течения заболевания, в том числе с летальным исходом, позволяет осуществлять прогноз с эффективностью 92 %, при специфичности 90,6 % и чувствительности 93 % в течение первых часов — суток от госпитализации.

Ключевые слова: бактериальный менингит, диагностика, ранний прогноз, математическая логистическая регрессионная модель раннего прогноза вариантов течения бактериальных менингитов.

Введение. Не требует доказательств актуальность проблемы бактериальных гнойных менингитов (БМ) в свете огромного эпидемиологического и медико-социального [1–3] значения наиболее распространенных в человеческой популяции бактериозов — пневмококковой инфекции, менингококковой инфекции и гемофильной инфекции [4–6], а также в контексте значения нейроинфекционной патологии в общей структуре инфекционных заболеваний [7–9]. Риски

Abstract. On the basis of the studying of clinical and laboratory signs of 150 cases of bacterial meningitis (BM) with the use of various statistical methods, including multivariate logistical regression analysis, the early prognostic criteria of the maximum risk and the relation of chances of the maximum risk of an acyclic (severe, complicated, including lethal) variant of a diseases were estimated. These criteria are: age of the patient ≥ 55 years, late hospitalisation (≥ 3 days of disease), the expressed disturbances of consciousness (coma), episodes of generalized cramps in acute period, presence of "focal" neurologic signs, also the CSF protein level $\geq 2,7$ g/l, and also factor size «a glucose of CSF/glucose of serum» $< 0,2$ at primary (diagnostic) Lp. Using of an offered logistical regression models allows to prognosticate an acyclic variant of BM with efficiency of 92 %, at specificity of 90,6 % and sensitivity of 93 % in some hours after getting to the hospital.

Key words: bacterial meningitis, diagnostics, prognostic risk factors, early prognosis, multivariate logistic regression prognostic model.

развития различных церебральных и экстрацеребральных осложнений, в том числе витальных, часто ациклическое (осложненное, затяжное, волнообразное) течение заболевания, формирование стойких резидуальных последствий [10, 11], 40–60% показатели летальности при ряде нозоформ [12, 13] обуславливают необходимость совершенствования диагностических подходов к раннему прогнозу вариантов течения БМ, что имеет существенное значение для проведения

своевременной, адекватной и эффективной комплексной терапии больных.

Цель исследования — на основании комплексного математико-статистического анализа клинических и лабораторных проявлений БМ менингококковой этиологии (МкБМ), пневмококковой этиологии (ПкБМ) и БМ с неустановленной этиологией (БМ Н/У), в том числе с использованием математического моделирования, определить наиболее значимые критерии раннего прогноза ациклического течения заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-лабораторные проявления БМ у 150 больных, в том числе у 24 больных БМ менингококковой этиологии (МкБМ), 36 больных БМ пневмококковой этиологии (ПкБМ), 44 больных с неустановленной этиологией заболевания (БМ Н/У), а также в 46 случаях МкБМ, ПкБМ и БМ Н/У с летальным исходом заболевания. Все больные находились на лечении в СПб ГУЗ ГКИБ № 30 им. С.П. Боткина (главный врач — профессор, д.м.н. А.А. Яковлев, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии А.М. Алексеев). Возрастные и гендерные характеристики исследуемых групп больных, представленные в таблице 1, подтверждают корректность сравнения исследуемых групп.

В исследование не включены больные генерализованными смешанными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) «менингококкемия + менингит» с фулминантной формой менингококкемии (острейший менингококковый сепсис), заведомо определяющей тяжесть, неблагоприятный прогноз и исход заболевания [9, 10].

Под ациклическим вариантом течения БМ понимается осложненное, преимущественно тяжелое, реже среднетяжелое, течение заболевания, в периоде разгара — нередко с отечно-дислокационными осложнениями, нарушением сознания на уровне «оглушение-сопор-кома», с выраженной общемозговой, менингеальной симптоматикой и выраженной «очаговой» неврологической симптоматикой, судорожным синдромом, в случаях выздоровления больных — с разрешением перечисленных синдромальных проявлений к

концу 5-й недели лечения в стационаре и позднее, с «волнообразной» санацией ЦСЖ, рецидивами нарастания нейтрофильного плеоцитоза, дальнейшей медленной динамикой выздоровления и выпиской из стационара на $52,5 \pm 4,7$ сутки лечения с остаточными проявлениями БМ преимущественно в виде выраженных жалоб астено-вегетативного характера, стойкими признаками неврологического дефицита различной степени выраженности. К ациклическому варианту течения БМ также отнесен летальный исход заболевания.

Случаи БМ, характеризовавшиеся разрешением перечисленных синдромальных проявлений к концу 2-й недели лечения в стационаре, лимфоцитарной санацией ЦСЖ к этому сроку, отсутствием повторных волн роста нейтрофильного плеоцитоза, окончательной санацией ЦСЖ к исходу 4-й недели лечения, дальнейшей динамикой выздоровления и выпиской из стационара на $34,7 \pm 1,5$ сутки лечения с остаточными проявлениями БМ преимущественно в виде умеренных симптомов астено-вегетативных нарушений, без признаков неврологического дефицита отнесены к циклическому (гладкому, не осложненному) варианту течения БМ.

Проанализирован 81 параметр (признак), в том числе 8 качественных, 28 ранговых и 45 количественных признаков, характеризующих проявления БМ. Общее число исследованных критериев составило 24 393.

Все признаки оценивались ретроспективно при уже известном характере течения БМ — 64 больных с циклическим характером течения и 86 больных — с ациклическим, и определившемся исходе заболевания.

Качественные критерии — пол, этиология БМ, вариант течения БМ (циклический, ациклический), исход (выздоровление, летальный исход).

Ранговые критерии — анамнестические сведения (фоновая патология, сопутствующие заболевания), выраженность основных синдромальных проявлений БМ при поступлении в стационар и в динамике заболевания (степень нарушения сознания, выраженность шока, выраженность острой

Таблица 1

Возрастные и гендерные параметры, сроки госпитализации больных БМ различной этиологии в исследуемых группах,

Параметры	МкБМ, n=24	ПкБМ n=36	БМ Н/У n=44	БМ (летальный исход), n=46
Возраст, лет	$35,6 \pm 11,5$	$49,8 \pm 8,1$	$47,4 \pm 8,7$	$55,8 \pm 15,3$
Жен. / Муж.	10 / 14	14 / 22	18 / 26	20 / 26
Сроки госпитализации, сут.	$1,57 \pm 0,59$	$3,23 \pm 0,75$	$2,82 \pm 0,73$	$4,57 \pm 1,53$

дыхательной недостаточности, длительность ИВЛ, синдром геморрагической экзантемы, общемозговые симптомы, менингеальный синдром, синдром очаговых неврологических нарушений, судорожный синдром) с оценкой их проявлений и/или выраженности в баллах.

Количественные критерии — возраст, общая длительность заболевания до госпитализации, длительность заболевания БМ до госпитализации, длительность лечения в стационаре, показатели гемограммы (число лейкоцитов, % содержания нейтрофилов, число тромбоцитов), показатели ЦСЖ (величина плеоцитоза, % нейтрофилов в плеоцитозе, содержание белка, содержание глюкозы, величина глюкозного коэффициента («глюкоза ЦСЖ/глюкоза сыворотки крови»)).

Использованы пакеты прикладных программ: SPSS PASW Statistics 18, OpenEpi 2.2.1, StatSoft Statistica for Windows 8.0 — для статистического анализа, Microsoft Office 2003 — для организации и формирования матрицы данных. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [14, 15].

Алгоритм математико-статистической обработки полученных результатов состоял из 3 (трех) этапов.

I этап — этап определения числовых характеристик исследуемых переменных количественных, ранговых и качественных критериев (признаков), при котором были использованы: оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка; оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках по Т-тесту Стьюдента; для переменных, распределение которых достоверно отличалось от закона нормального распределения, использовался U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test); проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), при его неустойчивости использовался двусторонний точный тест Фишера (Fisher exact test).

II этап — этап отбора критериев, обладающих наибольшей информативностью в отношении прогноза ациклического течения заболевания. Оценка влияния факторов риска в отношении ациклического течения БМ выполнена с помощью построения таблиц сопряженности качественных и ранговых критериев (признаков) с расчетом абсолютного риска, отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала ОШ; количественные

показатели были предварительно переведены в ранговые.

III этап — этап построения математической модели раннего прогнозирования вариантов течения БМ с использованием логистического регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. В результате выполнения I и II этапов с использованием перечисленных выше методов медико-статистической обработки были выявлены критерии (признаки) — качественные, ранговые и количественные, обладавшие наибольшей информативностью в отношении раннего (первые часы — сутки от поступления в стационар) прогноза ациклического течения БМ. В таблице 2 приведены характеристики наиболее информативных количественных показателей.

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что в группе с ациклическим вариантом течения БМ наблюдались статистически значимо большие ($p < 0,001$) значения возраста пациентов, сроков госпитализации и содержания белка в ЦСЖ, а также статистически значимо ($p < 0,001$) меньшая величина глюкозного коэффициента по сравнению с циклическим вариантом течения БМ.

Оценка связи качественных критериев с вариантом течения БМ выполнена с использованием расчета критерия Хи-квадрат Пирсона (табл. 3).

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что представленные признаки являются информативными для дискриминирования (разделения) больных БМ на группы по прогнозируемому варианту течения заболевания, что подтверждается величиной уровня значимости $p < 0,001$.

В результате выполнения III этапа исследования с использованием логистического регрессионного анализа создана математическая модель вероятности ациклического течения заболевания, в которую вошли 5 из 7 перечисленных выше критериев (признаков), имеющих наибольшее значение для раннего прогноза вариантов течения БМ:

$$\hat{y} = \exp(-17,6 + X_1 \times 0,128 + X_2 \times 1,704 + X_3 \times 1,441 + X_4 \times 3,007 + X_5 \times 4,124 + X_6 \times 2,536) / (1 + \exp(-17,6 + X_1 \times 0,128 + X_2 \times 1,704 + X_3 \times 1,441 + X_4 \times 3,007 + X_5 \times 4,124 + X_6 \times 2,536)),$$

где $\hat{y}$ — вероятность циклического или ациклического вариантов течения БМ;

$\exp$ — функция, равная константе $e = 2,71828182845904$, возведенной в степень, равную результату вычисления внутри скобок;

$X_1 - X_6$ — значения подставляемых переменных, характеризующих анализируемые параметры (критерии или признаки) (табл. 4).

При значении $\hat{y} < 0,5$ прогнозируется циклический вариант течения БМ, при значении $\hat{y} \geq 0,5$ прогнозируется высокий риск его ациклического течения, а значение $\hat{y}$, приближающееся к 1,0, свидетельствует о высоком риске летального исхода.

Таблица 2

Числовые характеристики информативных количественных признаков БМ, оцениваемых с целью раннего прогноза варианта течения БМ

Количественные признаки	Вариант течения БМ		Уровень значимости различия, р*
	Циклический, n = 64 Me[Q25;Q75%]	Ациклический, n = 86 Me[Q25;Q75%]	
Возраст, лет	48,0 [38,0; 52,0]	54,0 [48,0; 60,0]	<0,001
Сроки госпитализации**, сут.	2,0 [2,0; 2,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001
Белок ЦСЖ при 1-й Лр***, г/л	2,02 [1,66; 2,70]	3,33 [2,62; 4,57]	<0,001
Глюкозный коэффициент при 1-й Лр	0,34 [0,22; 0,44]	0,25 [0,10; 0,38]	<0,001

* — оценка значимости различия по U-критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test);

** — длительность БМ до госпитализации;

*** — Лр — люмбальная пункция.

Таблица 3

Оценка связи качественных критериев с вариантом течения БМ

Качественные критерии (признаки), оцениваемые при госпитализации	Статистические параметры		
	Критерий χ^2 Пирсона	Число степеней свободы, df	Уровень значимости, р
Сознание больного на уровнях «оглушение — сопор» или «кома»	22,39	2	<0,001
Наличие ≥ 2 очаговых неврологических симптомов или афазии/дизартрии	16,71	2	<0,001
Наличие и частота эпизодов генерализованных судорог	34,37	2	<0,001

Таблица 4

Прогностические признаки БМ, включенные в логистическую регрессионную модель, и их коды

Наименования и градации признака	Коды	Коэффициенты модели	Уровень значимости, р
Возраст пациента, лет	X1	0,128	0,001
Поступление в стационар от начала болезни, сутки	X2	1,704	<0,001
Концентрация белка в СМЖ, г/л	X3	1,441	0,002
Наличие одного эпизода генерализованных судорог: 0 — отсутствовал; 1 — 1 эпизод	X4	3,007	0,005
Наличие двух эпизодов генерализованных судорог: 0 — отсутствовали или 1 эпизод; 1 — два эпизода и более	X5	4,124	0,002
Сознание на уровне «сопор-кома» или ≤ 10 баллов по ШКГ: 0 — отсутствует признак; 1 — присутствует признак	X6	2,536	0,027
Константа		-17,6	<0,001

Использование предложенной математической модели оценки вероятности ациклического течения заболевания, в том числе с летальным исходом, позволяет осуществлять ранний прогноз вариантов течения БМ с эффективностью 92%,

при специфичности 90,6% и чувствительности 93% (табл. 5).

Показатели диагностической точности построенной модели говорят о её высокой информативности.

Таблица 5

Показатели качества модели раннего прогноза вариантов течения БМ различной этиологии

Показатель	Значение показателя на сформированной выборке, n = 150, в %
Чувствительность	93,0
Специфичность	90,6
Диагностическая эффективность (безошибочность)	92,0
Уровень ложноотрицательных ответов	7,0
Уровень ложноположительных ответов	9,4

Прогностическая способность использованной логистической регрессионной модели оценена на основании сравнения прогнозов, полученных с её помощью, с исходными данными, характеризовавшими характер течения и исход БМ у 150 больных, и отражена в таблице 6.

Для удобства и простоты практического использования разработанной математической модели прогноза варианта течения БМ создан вероятностный калькулятор ациклического варианта течения БМ на базе табличного редактора MS Excel в составе пакета программ MS Office 2003 (рис.), подана заявка на патент, получена приоритетная патентная справка [16].

Заключение. Проблема прогнозирования вариантов циклического и ациклического течения БМ,

тем более раннего прогнозирования, остается актуальной, прежде всего для практического здравоохранения. Использование известных и предлагаемых авторами маркеров ациклического течения БМ, в том числе летального исхода — определение в ЦСЖ концентрации ФНО-α, прокальцитонина и др. [17, 18] предполагает выполнение специальных лабораторных исследований, не входящих в число рутинных (стандартных) для практики инфекционных стационаров.

Значение каждого в отдельности из установленных критериев (возраст больных ≥55 лет, поздняя (≥3 суток) госпитализация в состоянии сопора или комы, наличие признаков менингоэнцефалита — судорожного синдрома, «очаговых» неврологических симптомов, а также ликворологические

Таблица 6

Классификационная таблица обучающей информации по модели

Наблюдавшиеся варианты течения БМ	Результаты прогноза с использованием предлагаемой модели, n = 150		Частота совпадений, %
	Циклическое течение	Ациклическое течение	
Циклическое течение, n = 64	58	6	90,6
Ациклическое течение, n = 86	6	80	93,0
Всего в прогнозе, n = 150	64	86	92,0

Вероятностный калькулятор математической модели раннего прогноза вариантов течения БМ (вид на экране монитора компьютера)

Модель прогноза ациклического течения менингита											
	Возраст пациента, лет	Сроки госпитализации, сутки	Концентрация белка в ЦСЖ, г/л	1-кратный эпизод генерализованных судорог: 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Два и более эпизодов генерализованных судорог: 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Выраженность нарушения сознания (≤8 баллов по ШКГ): 0 – отсутствует; 1 – присутствует	Константа	Сумма	Экспонента	Значение функции $\hat{y}$	Вероятность ациклического течения менингита
Коэффициенты модели	X1	X2	X3	X4	X5	X6					
Результаты обследования	0,128	1,704	1,441	3,007	4,124	2,536	-17,6				
Расчет вероятности	49	2	4,1	1	0	1					
	6,272	3,408	5,9081	3,007	0	2,536	-17,6	3,53	34,16	0,97156	97%
Инструкция: 1. В ячейки желтого цвета ввести результаты обследования пациента при поступлении (1-2 сутки). 2. В ячейке с адресом K7 - расчетное значение вероятности неблагоприятного течения менингита, %.											

критерии — содержание белка в ликворе $\geq 2,7$ г/л и низкая ($< 0,2$) величина глюкозного коэффициента), а также ряда клинико-лабораторных критериев для прогноза ациклического течения БМ общеизвестно, что используется в клинической практике [19–21]. При этом каждый критерий имеет различное, по мнению исследователей, прогностическое значение, зависящее от этиологии БМ и анализируемого контингента больных.

Предлагаемая модель обладает рядом преимуществ — анализируемые показатели (критерии) прогноза не требуют специальных методов и методик обследования, являясь рутинными и стандартно используемыми, их оценка возможна уже в первые часы — сутки от момента госпитализации больного, не требуется оценка этиологического фактора, диагностика фонового заболевания и определение принадлежности конкретного больного к группе риска. Это позволяет использовать модель для раннего индивидуального прогноза вариантов течения БМ любой этиологии с 93% чувствительностью и 92% диагностической эффективностью в повседневной практике работы стационара.

Литература

- Brandtzaeg, P. Meningococcal infections at the start of the 21st century / P. Brandtzaeg, M. van Deuren // *Adv. Pediatr.* — 2005. — V. 52. — P. 129–162.
- Heckenberg, S.G. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study / S.G. Heckenberg [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2008. — V. 87, №4. — P. 185–192.
- Swartz, M.N. Bacterial meningitis — a view of the past 90 years / M.N. Swartz // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351, № 18. — P. 1826–1828.
- Wilder-Smith, A. Hajj-associated outbreak of *Neisseria meningitidis* serogroup W135: Estimates of the attack rate in defined population and the risk of invasive disease developing in carriers / A. Wilder-Smith [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — V. 36. — P. 679–683.
- Zombre, S. The outbreak of meningitis due to *Neisseria meningitidis* W135 in 2003 in Burkina Faso and the national response: main lessons learnt / S. Zombre [et al.] // *Vaccine*. — 2007. — V. 25. — Suppl. 1. — P. 69–71.
- Arda, B. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey / B. Arda [et al.] // *Med. Princ. Pract.* — 2008. — V. 17, № 1. — P. 76–79.
- Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: руководство по лабораторной диагностике / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий ; под ред. академика РАМН В.И. Покровского. — М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 112 с.
- Hussein, A.S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review / A.S. Hussein, S.D. Shafran // *Medicine (Baltimore)*. — 2000. — V. 79, № 6. — P. 360–368.
- Лобзин, Ю.В. Бактериальные менингиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко // Избранные вопросы терапии инфекционных больных ; под общ. ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. — С. 879–897.
- Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
- Khwannimit, B. Acute bacterial meningitis in adults: a 20 year review / B. Khwannimit, P. Chayakul, A. Geater // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2004. — V. 35, № 4. — P. 886–892.
- Korsholm, J. Sequelae and death following pneumococcal meningitis / J. Korsholm [et al.] // *Ugeskr Laeger.* — 2009. — V. 171, № 18. — P. 1481–1485.
- Worsøe, L. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis / L. Worsøe, P. Cayé-Thomasen, C.T. Brandt // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — V. 51, № 8. — P. 917–924.
- Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2005. — 292 с.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2003. — 305 с.
- Приоритетная заявка на патент «Способ прогнозирования течения бактериальных гнойных менингитов» / В.В. Пилипенко, Ю.В. Лобзин, М.В. Резванцев, А.М. Алексеев. — Приоритетная справка №2010146608 от 16.11.2010.
- Viallon, A. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis / A. Viallon [et al.] // *Crit. Care.* — 2005. — V. 9, № 4. — P. 344–350.
- Mary, R. Acute meningitis, acute phase proteins and procalcitonin / R. Mary, F. Veinberg, R. Couderc // *Ann. Biol. Clin.* — 2003. — V. 61, № 2. — P. 127–137.
- Hoen, B. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors / B. Hoen [et al.] // *Eur. J. Med.* — 1993. — V. 2, № 1. — P. 28–32.
- Van de Beek, D. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis / D. Van de Beek [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351, № 18. — P. 1849–1859.
- Zoons, E. Seizures in adults with bacterial meningitis / E. Zoons [et al.] // *Neurology.* — 2008. — V. 70 (22 Pt2). — P. 2109–2115.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор, тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Пилипенко Василий Викторович — доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, к.м.н., тел. 8(812)717-64-96, +7-921-930-20-19, +7-911-234-00-88, e-mail: v.pilipenko@mail.ru;

Резванцев Михаил Владимирович — доцент кафедры автоматизации управления медицинской службой (с военно-медицинской статистикой) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., тел.: 8(812)329-71-42

ПОЯВЛЕНИЕ ЭКЗОТИЧЕСКИХ ПЕРЕНОСЧИКОВ АРБОВИРУСНЫХ ЛИХОРАДОК – НОВАЯ НЕДОСТАТОЧНО ОЦЕНИВАЕМАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ УГРОЗА ЮЖНЫМ РЕГИОНАМ РОССИИ

В.П. Сергиев

*Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва*

Occurrence of exotic carriers arbovirus fevers – new insufficiently estimated biological threat to southern regions of Russia

V.P. Sergiev

The First Moscow medical university by I.M. Setchenov, Moscow

Резюме. Завоз возбудителей инфекционных и паразитарных болезней на новые территории может проходить с помощью комаров, которые в современных условиях распространяются быстро. Попадая на новые территории, они укореняются и обеспечивают передачу того или иного возбудителя, либо они обеспечивают начальную заболеваемость, а затем вирусы начинают циркулировать среди комаров – естественных представителей местной фауны. Так было с вирусом Денге, завезенным в Грецию с комарами *Aedes aegypti*. Этот вид комара к 1950 г. был уничтожен на черноморском побережье Кавказа. В начале XXI в. этот вид вновь стал обнаруживаться на ранее свободных территориях. Появление после 50-летнего отсутствия эффективного переносчика на юге России является серьезной биологической угрозой эпидемическому благополучию страны в случае завоза возбудителей арбовирусных инфекций.

Ключевые слова: комар *Aedes aegypti*, вирус Денге, биологическая угроза, эпидемическое благополучие, завоз.

Abstract. Delivery of originators of infectious and parasitic illnesses on new territories can pass by means of mosquitoes which in modern conditions extend quickly. Getting on new territories they take roots and provide transfer of this or that originator. Or they provide initial case rate, and then viruses start to circulate among mosquitoes – natural representatives of local fauna. As it was with virus Denge delivered to Greece with mosquitoes *Aedes aegypti*. This kind of a mosquito by 1950 has been destroyed at the Black Sea coast of Caucasus. In the beginning of 21 centuries this kind again began to be found out in earlier free territories. Occurrence after 50-years absence of an effective carrier in the south of Russia is serious biological threat to epidemic well-being of the country in case of delivery of originators arbovirus infections.

Key words: mosquito *Aedes aegypti*, virus Denge, biological threat, epidemic well-being, delivery.

Жизнь — это чередование всяких комбинаций, их нужно изучать, следить за ними, чтобы всюду оставаться в выгодном положении.

Оноре де Бальзак

Единственное средство против зла есть здоровое восприятие действительности.

Будда «Первая проповедь»

Завоз возбудителей инфекционных и паразитарных болезней происходит постоянно с глубокой древности и до наших дней. Источником завоза возбудителя, отсутствующего на конкретной территории, могут быть люди с клинически выраженной формой заболевания или бессимптомные носители возбудителя. Завоз возбудителя на неземлемую территорию может быть также результатом импорта контаминированной продукции, следствием случайного или преднамеренного привоза зараженного животного — природного резер-

вуара возбудителя или зараженных переносчиков. В последнем случае возможны два различных варианта: механический завоз транспортными средствами и естественное перемещение (залёт или занос ветром).

Дальность разлета комаров, как правило, не превышает нескольких километров. Однако в потоке воздуха комары могут переноситься на сотни километров. Вероятно, именно так зараженные вирусом японского энцефалита комары-переносчики были перенесены с остро-

ва Новая Гвинея (эндемичной по японскому энцефалиту территории) на север Австралии. Расстояние между побережьями указанных территорий менее 160 км. В результате этого заноса произошло дальнейшее распространение вируса на ранее неэндемичной территории континента [19].

Клинические и эпидемические осложнения, вызванные несвойственными для данной территории видами комаров, связаны с разными возбудителями болезней человека. Завоз инфицированных переносчиков малярии из эндемичных стран чаще осуществляется самолетами, реже морскими и речными судами и автотранспортом, не проходящими обработку инсектицидами при прибытии [22]. Это основной механизм появления так называемой «аэропортной», или «багажной» малярии. Малярийные комары были обнаружены в 12 из 67 самолетов, прилетевших в Лондонский аэропорт Гартвик из тропических стран [8].

К случаям «аэропортной» малярии относят случаи заболевания малярией местных жителей, проживающих недалеко от международных аэропортов, когда другие причины заболевания исключаются. В странах Европы зарегистрировано более 100 случаев «аэропортной» малярии [6]. В 1999 г. на территории г. Долгопрудный Московской области было зарегистрировано 4 случая тропической малярии. Единственной причиной появления кластера местных больных тропической малярией после 50-летнего отсутствия местной передачи этого возбудителя на территории России явился завоз зараженных комаров в район международного аэропорта Шереметьево, расположенного в 3 км от места выявления больных [5].

Отдельную проблему представляет завоз самих переносчиков, что может сопровождаться резким изменением интенсивности передачи местных возбудителей. Именно такие последствия имел завоз самого эффективного в мире переносчика малярии *An. gambiae* в Бразилию из Африки в 1930-х гг. предположительно одним из военных кораблей. В результате возникла локальная вспышка малярии в небольшом городке, которая в дальнейшем развилась в самую интенсивную эпидемию тропической малярии в этой стране. Это было связано с быстрым распространением и укоренением нового для этих мест переносчика на большой территории Бразилии. Только за 1938–1939 гг. заболели сотни тысяч человек, а погибли от этой болезни более 20 тысяч. Купировать эпидемию удалось только в результате масштабной дорогостоящей кампании по ликвидации экзотического африканского переносчика [10].

В настоящее время особую настороженность вызывает глобальное распространение «азиатского тигрового комара» — *Aedes albopictus* — эффективного переносчика ряда опасных арбовирусов. Завоз этого переносчика из Азии в США был связан с импортом отработанных автомобильных покрышек для их последующей промышленной переработки. С покрышками были завезены яйца комаров. В настоящее время этот вид широко распространился по территории США [13]. Вероятно, уже из США этот комар также с покрышками был завезен в Европу сначала в Италию, а затем в Албанию [1]. Во Франции в 1999 г. в хранилище отработанных покрышек, импортированных из США, Японии и Италии, были обнаружены яйца, куколки и взрослые комары *Ae. albopictus* [21]. Оказалось, что международная торговля отработанными автомобильными покрышками является идеальным механизмом для глобального распространения *Ae. albopictus*. Этот комар-переносчик азиатского происхождения в настоящее время распространился в Америке, Африке, Европе и Океании. На севере Италии этот вид стал самым массовым представителем гнуса [13].

В 1996 г. в Италию также из США и тоже с отработанными покрышками был завезен другой комар *Ae. Atroparvus* [20]. Тем же путем был завезен во Францию из США исходно азиатский комар — *Ochlerotatus japonicus*. В США этот азиатский комар был, в свою очередь, завезен из Азии в 1998 г. [21]. Оба указанных вида широко распространены на территории США и из обоих видов был выделен вирус Западного Нила [13].

Как уже было подчеркнуто выше, все перечисленные комары, завезенные в Европу, помимо того, что они стали компонентами гнуса, являются эффективными переносчиками арбовирусов.

Завоз комаров с автомобильными покрышками происходит не только в США и Европу. В 2000 г. пограничные карантинные службы Австралии зарегистрировали 41 случай завоза комаров с товарами (автопокрышками). 22 вида завезенных комаров оказались экзотическими для фауны Австралии [18].

Появление *Ae. albopictus*, доказавшего свою способность самостоятельно без присутствия *Ae. aegypti* обеспечивать интенсивную передачу всех четырех типов вируса Денге, вынуждает обратить внимание на возникновение новой биологической угрозы возврата лихорадки Денге на Европейский континент. Более того, как показали эксперименты, восприимчивость *Ae. albopictus* к вирусу Денге 2-го типа (DENV-2) достоверно выше, чем у *Ae. aegypti* (17).

Однако, кроме вирусов Денге, *Ae. albopictus* способен передавать и другие опасные арбовиру-

сы. Уже в XXI в. (2005 – 2006 гг.), кроме лихорадки Денге, в Юго-Западной части Индийского океана на островах, принадлежащих Франции (Реюньон и др.), где основным переносчик *Ae. albopictus*, а также в Индии, где основным переносчик *Ae. aegypti*, регистрируют значительные вспышки лихорадки Чикунгунья, клинически сходной с лихорадкой Денге [14, 15].

В эти же годы во многих европейских странах (Франция, Германия, Норвегия, Италия, Швейцария) были зарегистрированы многочисленные случаи заболеваний этой лихорадкой среди туристов, возвратившихся домой после посещения заморских территорий. Только во Франции в 2006 г. у возвратившихся туристов было зарегистрировано более 700 случаев этой вирусной инфекции. Однако тогда местной передачи не возникло из-за отсутствия эффективного переносчика [9].

Впервые случай местной передачи лихорадки Чикунгунья в Европе был зарегистрирован в 2007 г. в провинции Равена (Италия). Вспышка этой лихорадки первоначально произошла в двух небольших населенных пунктах, а затем и в пригородах городов Сезана и Сервия после приезда туриста, заболевшего здесь после посещения Индии. Лихорадкой Чикунгунья в провинции Равена переболели 197 человек. Переносчиками оказались комары *Ae. albopictus*, завезенные в Италию в 1990 г. и широко распространившиеся в этой стране [11].

В России *Ae. albopictus* пока не обнаружен. Следует указать, что целенаправленных поисков комаров этого вида в России на потенциально уязвимых территориях не проводилось.

Среди недавних эпидемических последствий завоза новых возбудителей следует указать на первое появление вируса Западного Нила на территории Нового Света в 1999 г. По мнению академика Д.К. Львова, вирус Западного Нила не мог быть занесен в Америку за счет естественной миграции птиц. Вероятно, завоз произошел с комарами [2].

Естественными переносчиками вируса Западного Нила служат комары комплекса *Culex pipiens*. В Европе существуют два варианта (подвида или вида) этих комаров. Один вариант обитает в открытых стациях, диапаузирует в зимний период, нуждается в питании кровью для откладки яиц и требует для копуляции больших пространств. Другой вариант обитает в затопленных подземных сооружениях (подвалы, туннели метро и т.п.), может размножаться без кровососания – автогенное развитие (хотя при возможности способен питаться кровью), активен круглый год (диапауза отсутствует) и копулирует в небольших замкнутых пространствах. Долгое время считали, что оба варианта легко переходят от одной формы обитания к другой, вследствие чего их объединили в один вид [6].

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие, что для каждого варианта *Cx. pipiens* характерен только один образ жизни и изменение характера жизнедеятельности невозможно. Молекулярно-генетический анализ обоих вариантов выявил достоверные различия между комарами, обитающими в природе и под землей.

Известно, что лихорадка Западного Нила в Европе, как правило, не вызывает тяжелого течения. В отличие от этого, завоз этого вируса в США и связанные с этим эпидемии сопровождались высокой летальностью.

Причины необычных клинических проявлений лихорадки Западного Нила оказались неожиданными и потребовали детального изучения. Исследование комаров комплекса *Cx. pipiens* из США показали их отличие от европейских вариантов. Оказалось, что в каждой исследованной популяции значительная доля комаров является гибридами подземного и надземного вариантов *Cx. pipiens*, более активно нападающими как на птиц, так и на людей [12].

Если предположение о том, что на территории Северной Америки распространен более эффективный переносчик вируса Западного Нила, то завоз указанного переносчика – варианта или подвида *Cx. pipiens* из Америки в Европу может резко изменить эпидемическую ситуацию по лихорадке Западного Нила не только в Западной Европе, но и в южных регионах России.

Ранее в странах южной Европы масштабные эпидемии лихорадки Денге были связаны с наличием эффективного переносчика *Ae. aegypti*. В 1927 – 1928 гг. после завоза вируса Денге в Грецию местные переносчики «обеспечили» развитие крупной эпидемии, за время которой переболело 80 – 90% жителей гг. Афин и Пирея [13]. Эта эпидемия сопровождалась высокой летальностью. В дальнейшем из Греции лихорадка была занесена в другие страны Средиземноморья [4].

Ликвидация в начале 1950-х гг. комара *Ae. aegypti* на континенте привела к длительному отсутствию лихорадки Денге в южной Европе из-за невозможности ее укоренения в отсутствие эффективного переносчика.

На Черноморском побережье Кавказа также был распространен *Ae. aegypti*. Впервые этот вид комара был обнаружен в Батуми в 1911 г. Е.И. Марциновским. Затем комаров этого вида начали выявлять далее на север до Туапсе. Высокая численность комаров *Ae. aegypti* на побережье Черного моря регистрировалась в 1920 – 1930-е гг. Обнаруживали *Ae. aegypti* и в крупных городах Закавказья: Кутаиси, Тбилиси, Баку [3, 7].

Постоянная регистрация случаев лихорадки Денге в странах южной Европы в начале

XX в., связанная с широким распространением *Ae. aegypti*, требовала проведения профилактических истребительных мероприятий в отношении *Ae. aegypti* на Черноморском побережье Кавказа. Особенно остро встал вопрос об уничтожении комаров в связи с разразившейся в Греции в 1927–1928 гг. эпидемии лихорадки Денге. Из Греции лихорадка Денге была занесена и в другие страны Средиземноморского бассейна. В 1928 г. заболевания Денге появились и в некоторых черноморских портах Турции, расположенных вблизи границы с СССР (Трапезунд, Платана и Кала), где комары *Ae. aegypti* также были многочисленны. В 1929 г. на специально созванной конференции Тропических институтов и противомаларийных станций южных республик СССР под руководством Е.И. Марциновского была разработана система мероприятий для предупреждения заноса лихорадки Денге на Черноморское побережье Кавказа, а также программа искоренения этого комара на юге СССР. В результате к 1950-м гг. *Ae. aegypti* в СССР и в Европе был уничтожен [4].

Повторное появление комаров *Ae. aegypti* в Европе было отмечено в 2004–2005 гг. на острове Мадейра (Португалия) [16].

Немногочисленные самки *Ae. aegypti* были выявлены в Центральном районе города Сочи (Краснодарский край) при сборах комаров, нападающих на человека. Сборы проводили сотрудники Сочинского отделения причерноморской противочумной станции Роспотребнадзора во второй половине дня на расстоянии 10–20 м от домов индивидуальной застройки и небольшой бамбуковой рощи в августе – сентябре 2001–2004 гг. Подтверждение наличия комаров *Ae. aegypti* в указанных сборах было проведено в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского [4].

В дальнейшем комаров этого вида удалось обнаружить на территории Абхазии в городах Гагра, Гудаута, Сухуми, а также на территории Краснодарского края России до г. Туапсе. В городах Гудаута и Сухуми комары *Ae. aegypti* являются самым массовым компонентом гнуса. В 2010 г., помимо окрыленных комаров, были обнаружены личинки *Ae. aegypti*.

Комары *Ae. aegypti* являются эффективными переносчиками возбудителей таких опасных вирусных лихорадок, как желтая, денге, чикунгунья и ряда других.

Появление после 50-летнего отсутствия эффективного переносчика на юге России является серьезной биологической угрозой эпидемическому благополучию страны в случае завоза возбудителей арбовирусных инфекций. В связи со значительным потенциальным эпидемическим значени-

ем *Ae. aegypti* на Черноморском побережье Кавказа и возможностью завоза *Ae. albopictus*, необходим тщательный мониторинг в городах и поселках для установления распространения, численности, мест выплода и проведения профилактических и истребительных мероприятий.

Литература

1. Кухн, К.Г. Тропические заболевания в Европе? Как мы должны учиться на опыте прошлого для того, чтобы предвидеть будущее / К.Г. Кухн, Д.Г. Камбэлл-Лэндрум, К.Р. Дейвис // *EpiNorth*. — 2004. — 5(1). — С. 6–13.
2. Львов, Д.К. Особенности циркуляции вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных аридных ландшафтах (2000–2002 гг.) / Д.К. Львов [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2004. — № 3. — С. 45–51.
3. Марциновский, Е.И. / Е.И. Марциновский // *Российский журнал тропической медицины и ветеринарной паразитологии*. — 1929. — Т. VII, № 3. — С. 162–165.
4. Рябова, Т.Е. Обнаружение комаров *Aedes (Stegomyia) aegypti* L. в г. Сочи / Т.Е. Рябова [и др.] // *Мед. паразитол.* — 2005. — № 3. — С. 3–5.
5. Сергиев, В.П. Местные случаи тропической и трехдневной малярии в Московской области / В.П. Сергиев [и др.] // *Мед. паразитол.* — 2000. — № 2. — С. 34–36.
6. Сергиев, В.П. Инфекционные болезни на рубеже веков: осознание биологической угрозы / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатов. — М.: Наука, 2006. — 572 с.
7. Шингарев, Н.И. / Н.И. Шингарев // *Российский журнал тропической медицины и ветеринарной паразитологии*. — 1929. — Т. VII, №3. — С. 168–170.
8. Curtis, C.F. *Plasmodium falciparum* transmission in England: entomological and epidemiological data relative to cases in 1983 / C.F. Curtis, G. White // *J. Trop. Med. & Hyg.* — 1984. — № 87. — P. 101–114.
9. Depoortera, E. ECDC — Chikungunia risk assessment group. Chikungunia risk assessment for Europe: recommendation for action / E. Depoortera, D. Columbier // *Euro Surveil.* — 2006. — № 11 (5). — E060511.2.
10. Elton, C.S. *The ecology of invasions by animals and plants* / C.S. Elton. — London: Chapman and Hall, 1958. — 181 p.
11. Finarelli, A.C. An outbreak of chikungunia fever in the province of Ravenna, Italy / A.C. Finarelli [et al.] // *Euro surveillance weekly releases*. — 2007. — № 12. — P. 9.
12. Forseca, D.M. Emerging vector in the *Culex pipiens* complex / D.M. Forseca [et al.] // *Science*. — 2004. — V. 303. — P. 1535–1538.
13. Gratz, N.G. The vector-borne human infections of Europe: their distribution and burden on public health / N.G. Gratz. — Copenhagen: WHO/EURO, 2004. — 144 p.
14. Josseran, L. Chikungunia disease outbreak Reunion Island / L. Josseran [et al.] // *Emergent Inf. Dis.* — 2006. — № 12 (12). — P. 1994–1995.
15. Ledrans, M. Outbreak of chikungunge in the French Territories, 2006 / Ledrans M. [et al.] // *Lessons Learned. Euro surveillance*. — 2007. — № 12 (9). — E070906.
16. Margarita, J. First record of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linn., 1762) (Diptera, Culicidae) in Madeira Island — Portugal / J. Margarita [et al.] // *Acta Parasitologica*. — 2006. — № 13. — P. 59–61.
17. Moncayo, A.C. Dengue emergence and adaptation to domestic mosquitoes / A.C. Moncayo [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — № 10. — P. 1790–1796.

18. Petersen, L.R. West Nile Virus: a reemerging global pathogen / L.R. Petersen, J.T. Roehrig // *Emerg. Infect. Dis.* — 2001. — № 7(4). — P. 611–614.
19. Ritchie, S.A. Wind-blown mosquitoes and introduction of Japanese encephalitis into Australia / S.A. Ritchie, W. Rochester // *Emerg. Inf. Dis.* — 2001. — V. 7. — P. 900–903.
20. Romi, R. Identification of a North American mosquito species *Aedes albopictus* in Italy / R. Romi [et al.] // *J. American Mosquito Control Association.* — 1997. — V. 13. — P. 245–246.
21. Schaffner, F. First record of *Ochlerotatus* (Finlaya) *japonicus japonicus* (Theobald, 1901) in metropolitan France / F. Schaffner, S. Chouin, J. Guilloteau // *J. American Mosquito Control Association.* — 2003. — V. 19. — P. 1–5.
22. Sergiev, V.P. Malaria in the European Region of the World Health Organization. 1970–2000 / V.P. Sergiev [et al.]. — Moscow: A Fresh Look, WHO, 2007. — 204 p.

Автор:

Сергиев Владимир Петрович — директор Института медицинской паразитологии и тропической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, академик РАМН, тел. +7(499)246-80-49, e-mail: v.sergiev@yandex.ru.

ДИАГНОСТИКА ПАРАЗИТОЗОВ. МИФЫ СОВРЕМЕННОСТИ

С.С. Козлов, В.С. Турицин, А.В. Ласкин

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

Diagnostics of parasitic diseases. Myths of the present

S.S. Kozlov, V.S. Turitsin, A.V. Laskin

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

Резюме. До настоящего времени во многих лабораториях диагностика паразитарных болезней осуществляется на низком уровне. Основными причинами являются низкий уровень подготовки лаборантов и ограниченный круг лабораторных методов, которые ими используются. Большинство практикующих врачей имеют низкий уровень знаний о паразитарных болезнях. Все это служит питательной средой для появления на рынке медицинских услуг различных псевдонаучных методов диагностики паразитарных заболеваний. К ним относятся: метод Фолля и его аналоги, включая метод биорезонансной диагностики, гемосканирование нативной крови, включая темнопольную микроскопию, пульсодиагностика, определение токсинов паразитов в кристаллизованной амилазе слюны и др. Все эти методы не имеют ничего общего с методами доказательной медицины и служат частой причиной развития паразитарных фобий у пациентов.

Ключевые слова: диагностика паразитарных болезней, псевдонаучные методы, метод Фолля, биорезонансная диагностика, гемосканирование, пульсодиагностика.

До настоящего времени во многих лечебно-диагностических учреждениях нашей страны эффективность лабораторной диагностики паразитозов остается на низком уровне. Такая ситуация обусловлена рядом причин, из которых ведущими, на наш взгляд, являются следующие: во-первых, многие клинические лаборанты не обладают достаточным опытом практической работы по определению паразитических простейших и гельминтов, что нередко приводит к получению ими ложноотрицательных результатов паразитологических исследований. Во-вторых, в обычной практике большинства лабораторий используются наиболее простые методы копроскопии (нативный мазок с раствором Люголя, «толстый» мазок по Като), которые обладают относительно низкой чувствительностью. А более информативные методы (методы обогащения) из-за недостатка времени и средств не используются вовсе, что может привести к тому, что паразитические простейшие, яйца гельминтов или их личинки, находящиеся в исследуемом материале, не выявляются.

Abstract. *Diagnostics of parasitic diseases in many medical laboratories is carried out with a bad quality. Principal causes are the low level of qualification of laboratorians and a small amount of laboratory methods which are used. The majority of practising doctors has bad knowledge about diseases. All this serves as base for occurrence in the market of medical services of various pseudoscientific methods of diagnostics of parasitic diseases, such as Voll-method and its analogues, including a method of bioresonant diagnostics, scanning of the crushed drop of blood, including a dark field method, diagnostics on pulse, detection of toxins of parasites in salivary crystal amylase and others. These methods cannot be scientific to be the methods of demonstrative medicine often lead to development of parasitic phobias of patients.*

Key words: *diagnostics of parasitic illnesses, pseudoscientific methods, Voll-method, bioresonant diagnostics, scanning of blood, diagnostics on pulse.*

Вместе с тем, нередко случаи получения и ложноположительных результатов копрологических исследований, когда за паразитарные объекты принимаются пылевые зерна, дрожжеподобные грибки, элементы растительной клетчатки, зерна крахмала, споры грибов, дефекты предметных стекол и другие артефакты. В этих случаях пациенту может быть установлен неверный диагноз, с которым он начинает обращаться к врачам различных специальностей, пытаясь избавиться от несуществующих паразитов, принимая большие дозы совершенно не нужных противопаразитарных препаратов.

В настоящее время в клинической практике широко используются методы серологической диагностики многих инфекционных заболеваний. Разрабатываются такие тест-системы и для верификации возбудителей ряда паразитозов. Однако их чувствительность и специфичность зачастую оказываются значительно ниже показателей аналогичных тест-систем, предназначенных для диагностики вирусных и бактериальных заболеваний.

Во многом это связано с особенностями возбудителей паразитозов. Они — эукариоты и на эволюционной лестнице стоят значительно выше вирусов и бактерий. Паразиты имеют более сложное строение и обладают хорошо отлаженными защитными механизмами, направленными против иммунной системы хозяина (инкапсуляция, антигенная мимикрия, антигенный «дрейф», инактивация ферментов и биологически активных веществ и др.), что позволяет им длительно существовать в различных органах и тканях хозяина. Кроме того, существуют и объективные трудности по идентификации, выделению и получению иммунореагентных специфических антигенов паразитов. Так, например, иммунный ответ при лямблиозе во многом обусловлен не поверхностными белками паразита, а антигенами, которые поступают в организм хозяина вместе с продуктами их жизнедеятельности.

Таким образом, в лабораторной диагностике многих паразитозов серологические методы исследования имеют лишь вспомогательное значение. Неслучайно в инструкциях к тест-системам указывается, что они предназначены для диагностики того или иного паразитоза только в комплексе с другими методами. Таким образом, наличие только одного положительного результата серологического исследования абсолютно не достаточно для установления окончательного диагноза, и тем более для назначения противопаразитарной терапии. Полученный результат должен быть подтвержден или опровергнут другими, и прежде всего прямыми методами, которые, согласно МУК 4.2.735-99, являются наиболее информативными и «не требуют косвенных методов исследования» [1]. Например, при положительных результатах серологического теста на лямблии необходимо провести троекратное исследование испражнений (желательно методами обогащения) с целью выявления цист и/или вегетативных форм паразита. Многие врачи не обладают достаточным объемом знаний о биологии паразитов, патогенезе вызываемых ими заболеваний, особенностях иммунного ответа и т.д. Они не осведомлены об особенностях интерпретации результатов серологических методов исследования при паразитозах, что нередко приводит к тому, что серопозитивным больным устанавливается неверный диагноз и проводятся многочисленные курсы противопаразитарной терапии в надежде добиться отрицательной сероконверсии. По сути дела, врачи начинают лечить не больного, а титры антител!

Вместе с тем, при некоторых паразитарных болезнях серологические методы оказываются незаменимыми. Например, при токсокарозе, токсоплазмозе, трихинеллезе и эхинококкозе обнаружить возбудителя в организме человека прямыми

методами крайне затруднительно. Для диагностики этих заболеваний разработаны серологические тест-системы, результатами которых можно подтвердить клинический диагноз.

В настоящее время в лабораторной диагностике широко используются молекулярно-биологические методы, но для диагностики паразитозов они используются крайне ограниченно и в большинстве своем только в научных целях. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют сертифицированные наборы ПЦР для диагностики паразитарных болезней. Следовательно, опираться на результаты ПЦР как единственно положительные в обосновании окончательного диагноза того или иного паразитоза неправомерно. Количество коммерческих ПЦР-лабораторий выросло за последние годы на несколько порядков, значительно расширился спектр проводимых исследований, и многие практикующие врачи направляют в такие лаборатории своих пациентов. В ряде случаев это может привести врача к диагностической ошибке. Так, например, одна лаборатория предлагает услуги по определению методом ПЦР токсокар в испражнениях. Пациент оплачивает анализ и получает положительный результат, с которым возвращается к врачу. Врач на основании одного лишь положительного результата ПЦР устанавливает диагноз — токсокароз (!) и назначает противопаразитарную терапию. Этот случай еще раз показывает, насколько поверхностны знания у некоторых врачей о гельминтозах. И такой пример не единственный. Подобные ложноположительные результаты могут быть получены и при других паразитозах, например, в случаях, когда в испражнениях обнаруживаются транзитные яйца печеночной двуустки, попавшие в желудочно-кишечный тракт человека с инвазированной печенью крупного рогатого скота.

Таким образом, неправильная оценка результатов серологических и молекулярно-биологических тестов в совокупности с низким базовым уровнем знаний врачей о паразитарных заболеваниях не лучшим образом сказывается на достоверности диагностики паразитозов, что приводит к утрате доверия пациента к методам традиционной медицины и вынуждает его прибегать к помощи знахарей, экстрасенсов и других паранаучных специалистов. В настоящее время негативная ситуация с диагностикой и лечением паразитозов усугубляется широким распространением услуг различных частных компаний, гарантирующих стопроцентное выявление паразитов и избавление от них.

Одни компании берут на вооружение общепринятые микроскопические методы диагностики, заявляя при этом, что только им удалось сделать революционные открытия, позволяющее стопроцентно обнаружить паразита. Другие заявляют

о высокотехнологичных исследованиях, которые доступны только им (например, определение ток-синов паразитов в кристаллизованной амилазе слюны). При этом наукообразность, с которой преподносится тот или иной метод, вводит в заблуждение большинство людей, которые не получили квалифицированной помощи у врача своей поликлиники и вынуждены обратиться в подобные псевдомедицинские организации.

В России и странах СНГ в последние годы широкое распространение получили различные центры оздоровления, в которых любому желающему предлагается пройти обследование методом гемосканирования (или его модификациями — темнопольная микроскопия крови, фазово-контрастная микроскопия крови). Суть метода заключается в микроскопировании «раздавленной» капли крови. При этом препарат исследуется в присутствии пациента, а изображение с помощью видеокамеры выводится на монитор. Что же лежит в основе метода? В основе лежит постулат, который авторы метода приводят в предисловии к красочно изданной книге «Атлас. Микроскопия нативной крови». Он звучит таким образом: «Большинство врачей до сих пор твердо убеждены, что кровь стерильна! Это — миф, разрушить который оказалось очень сложной задачей» [2]. Авторы опираются на данный постулат и следующие особенности метода: «Важным отличием данного метода от обычных анализов является проведение исследования образца крови без какой-либо его предварительной обработки и в присутствии пациента. Пациент имеет уникальную возможность видеть свои клетки и в процессе исследования получать важнейшую для него информацию». Но какую «важную» информацию может получить человек, впервые в своей жизни увидевший под микроскопом собственные эритроциты?! Ответ один — НИКАКОЙ! Но это ни в коей мере не смущает «диагноста», который с большим убеждением «разъяснит» пациенту, какие «паразитоформы» (!!) обитают в его крови, и для большей убедительности непременно продемонстрирует их на мониторе. Безусловно, человек, далекий от медицины, безоговорочно верит его словам, которые наглядно подкреплены видом «живого паразита». Что имеют в виду «разработчики» данного метода под термином «паразитоформа», для нас остается загадкой. Но фотографии «паразитоформ» из вышеуказанного атласа — это всего лишь деформированные и/или частично разрушенные клетки крови. В этом же атласе приводятся устрашающие фотографии нахождения в крови человека стробилы гельминта (!!). Однако эти «гельминты» подозрительно похожи по своему строению на волосы млекопитающих, а сопоставление размеров эритроцитов с размером «гельминта» позволяет полностью исключить паразитарную природу объекта.

Не так давно среди прочих околонуточных паразитологических методов диагностики появилась еще один — «копрогистология». По мнению авторов, это «...информативная и эффективная методика выявления яиц, личинок, половозрелых гельминтов и их фрагментов», позволяющая «определить других паразитов (лямблии, трихомонады), грибов, эритроцитов и др.» [3]. Что же это за методика, которая до сих пор не получила своего отражения ни в одном из действующих нормативных документов Минздравсоцразвития РФ по диагностике?

Предложенный метод заключается в обработке кала по той же методике, что и кусочки тканей для гистологического исследования: фиксация, обезживание, просветление, парафинирование, изготовление срезов, их окраска и заключение в балзам. Данная методика весьма трудоемка и дорогостояща. Чем же она лучше традиционных и стоит ли ее использовать? Авторы этой методики утверждают, что обычная копроскопия (даже с использованием методов обогащения) никогда не позволит выявить в человеческом кале мирацидиев, спорозист и метацеркариев сосальщиков, а копрогистология с легкостью выявляет эти стадии развития трематод. Но позвольте, причем здесь эти стадии? Неужели авторы метода не удосужились изучить хотя бы основы зоологии и выяснить для себя, что мирацидии, спорозисты и метацеркарии обитают только в промежуточных хозяевах, в моллюсках? И человеческий организм здесь ни при чём!

Наряду с традиционными микроскопическими методами, многие псевдомедицинские организации берут на вооружение и «инструментальные методы». В качестве диагностических приборов используют различные конструкции, которые по большей части являются модификациями метода Фолля. Эти методы основаны на предположении о том, что якобы каждое живое существо (например, паразит) обладает индивидуальными, присущими только ему «волновыми характеристиками», которые, с одной стороны, можно выявить из «общих излучений» организма хозяина, а с другой стороны — использовать их для уничтожения самого паразита. Этим методом, например, у одного пациента было «выявлено» 11 видов паразитов: аскариды, стронгилоиды, острицы, карликовый цепень, дипилидий, широкий лентец, свиной и бычий цепни, трихомоназ, криптоспоридии и лямблиоз, а также под вопросом — эхинококкоз. Нередко «специалистам биорезонансной диагностики» удается «обнаружить» у пациентов шистосом, вухерерий, а также возбудителей других тропических гельминтозов. При этом обследованные лица никогда не посещали экваториальные страны.

Официальная медицина многих стран давно признала такие исследования шарлатанскими, а в

некоторых странах метод Фолля и его модификации и вовсе запрещены в законодательном порядке. Так, в США еще в 1985 г. FDA (US Food and Drug Administration) приняло постановление, характеризующее этот метод как метод с недоказанной достоверностью и безопасностью. В 2000 г. FDA приняло решение о полном запрете продажи всех приборов данного типа, а в 2001 г. — о полном запрете использования данных приборов в медицине [4, 5]. С 2002 г. в США существует практика судебных решений о лишении медицинских лицензий врачей, использующих приборы этого типа для диагностики и лечения пациентов. Аналогичные законодательные акты в эти же годы были приняты в Канаде, Австралии и большинстве европейских стран. Но кто бы мог подумать, что Минздрав России в 1999 г. под давлением нескольких заинтересованных граждан примет некий фантастический с точки зрения науки документ (методические рекомендации № 98/232), позволяющий использовать этот метод в акупунктуре и гомеопатии [6]. А в 2001 г. вышли новые методические указания № 2001/98, в которых «Метод доктора Фолля рекомендуется для проведения скрининговых исследований на предмет употребления наркотических веществ в организованных коллективах различных министерств и ведомств...» [7]. Эти два документа по сути дела и открыли методу Фолля и ему подобным двери в большую медицину. Последователи метода решили — если метод разрешен в гомеопатии, то почему бы его не использовать в аллопатии, в том числе в диагностике и лечении паразитарных болезней. Отдельные публикации по использованию метода Фолля и его аналогов изредка попадают на страницы весьма уважаемых и авторитетных медицинских журналов (и куда только смотрит редакционная коллегия?!), а некоторые исследователи даже предпринимают попытки оформить свои «научные достижения» по лечению гельминтозов методами биорезонансной терапии в виде диссертационных работ.

В последние годы на рынке медицинских услуг появился еще один новомодный метод — пульсогомоиндикация. Изначально данный метод разрабатывался для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но некоторыми изобретательными «специалистами» был адаптирован в приложении к диагностике и лечению паразитозов (!?).

К сожалению, даже в стенах некоторых государственных медицинских вузов России этот метод нашел своих последователей, которые считают, что по особенностям кровотока в сосудистом русле дистальных фаланг пальцев рук можно определить не только видовую принадлежность паразита, обитающего в организме человека, но и его локализацию. Так, например, в тезисах, при-

сланных группой исследователей на одну научную конференцию (тезисы не были приняты к публикации), сообщалось о 56 обследованных лицах методом пульсогомоиндикации, которые посещали страны с теплым климатом. Из них «...26 (46,5%) были поражены стронгилоидозом, 21 (37,5%) — анкилостомозом, монезиозом и ценурозом — по 4 (7,1%), гетерофеозом — 1 (1,8%)». Таким образом, экстенсивность инвазий обследованных составила 100%. Подобный результат может вызвать только недоумение, поскольку получается, что любая поездка в жаркую страну должна заканчиваться паразитозом, а все туристы, посетившие Турцию, Египет и другие теплые страны, по возвращении должны тут же спешить к доктору на лечение. Конечно же, это абсурд. Поражает также полная паразитологическая неграмотность людей, которые пытаются заниматься проблемами паразитозов. Авторы этих же тезисов утверждают, что заражение людей монезиозом и ценурозом произошло при «употреблении в пищу термически необработанной баранины»! Следовало бы для начала открыть учебник и хотя бы прочесть цикл развития того или иного паразита и только потом садиться за написание научных трудов!

Определение токсинов паразитов в кристаллизованной амилазе слюны — «ноу-хау» Санкт-Петербургского «Центра фунготерапии Ирины Филипповой». На вопрос, каков принцип исследования, получаем ответ: «Токсины паразитов попадают в кровь, оттуда в слюну и в ней их определяют с помощью специальных реакций». Однако специалисты в области органической химии и биохимии в один голос утверждают, что такой метод не может существовать. Кроме того, любому врачу понятно, что амилаза — это белок, и никаких токсинов в нем быть не может. Как тут не вспомнить слова Остапа Бендера о знании им около 400 способов честного отъема денег у населения...

Но дело даже не в деньгах, дело в здоровье, и, в частности, здоровье душевном. Нередки случаи, когда лица, посетившие подобные диагностические центры, с ужасом узнавали, что, оказывается, их организм просто напигован различными паразитами. И с этого момента любое недомогание, любой симптом они связывали с этими паразитами. Такое состояние может переходить в стойкую паразитарную фобию, которая резко ухудшает качество жизни как самих пострадавших от шарлатанов, так и их родных и близких. Эти лица зачастую назначают себе лечение сами, при этом используют одновременно различные противопаразитарные препараты, нередко в дозах, превышающих максимально допустимые, чем наносят существенный вред своему здоровью.

Особенно драматично развиваются ситуации, когда пациенты после нескольких месяцев или

даже лет безуспешного лечения в подобных центрах с результатами лженаучных исследований обращаются к врачу. Естественно предполагать, что в большинстве случаев результаты лабораторных исследований на паразитозы оказываются отрицательными. Но переубедить такого пациента, что у него отсутствуют паразиты, а имеющаяся клиническая симптоматика связана с другой патологией — задача очень трудная.

Подобные псевдонаучные центры, специализирующиеся на паразитарных болезнях, процветают, и этому во многом способствует обилие научно-популярной литературы сомнительного содержания. Авторы этих изданий безапелляционно заявляют о поголовной зараженности паразитами наших сограждан, неспособности традиционной медицины диагностировать и лечить эти заболевания и предлагают методы их лечения (весьма далекие от современной терапии, а иногда и просто опасные для здоровья). Причем такие книги и брошюры в книжных магазинах почти всегда стоят рядом с изданиями официальной медицины. Все это дискредитирует методы традиционной медицины.

Среди многих причин, лежащих в основе сложившейся ситуации по паразитарным болезням, одной из главных является неосведомленность подавляющего большинства врачей по вопросам медицинской паразитологии. Как правило, в медицинских вузах медицинская паразитология не вхо-

дит в программы первичной подготовки врачей, отсутствует она и в образовательных стандартах. Лишь единожды, на первом курсе, при изучении феномена паразитизма (раздел биологии) будущие врачи имеют возможность получить базовый пакет знаний о паразитозах. Однако в последующем полученные знания практически не подкрепляются и не расширяются, а базовые забываются, что в итоге приводит к формированию существенных пробелов. Именно эти пробелы и служат той питательной средой, на которой вырастают и будут вырастать все новые и новые псевдонаучные идеи.

Литература

1. МУК 4.2.735-99 «Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозоозов».
2. Морылева, О.Н. Атлас. Микроскопия нативной крови / О.Н. Морылева ; под ред. О.О. Анисимовой. — М.: Типография «Новости», 2009. — 104 с.
3. Шабров, А.В. Клиническая гельминтология / А.В. Шабров [и др.]. — СПб.: ООО ПОЛИ-М, 2008. — 172 с.
4. <http://www.quackwatch.com/02ConsumerProtection/eav.html>.
5. Lewis, G.T. Is electro dermal testing as effective as skin prick tests for diagnosing? A double blind, randomized block design study / G.T. Lewis [et al.] // British Journal of Medicine. — 2001. — V. 322. — P.131—134.
6. <http://imedis.ru/pages/43>.
7. Арагонов, В.Р. Метод выявления лиц, употребляющих наркотические вещества : методические указания Минздрава России, №2001/98 / В.Р. Арагонов [и др.]. — М., 2001. — 12 с.

Авторский коллектив:

Козлов Сергей Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел: 8(812)542-60-03, e-mail: infectology@mail.ru;

Турицин Владимир Сергеевич — старший лаборант учебной лаборатории кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.б.н., тел: 8(812)542-60-03, e-mail: infectology@mail.ru;

Ласкин Александр Викторович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н., тел: 8(812)542-60-03, e-mail: infectology@mail.ru.

ИСТОРИЯ И РАЗВИТИЕ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ (к 20-летию юбилею кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии)

Н.В. Скрипченко, В.В. Иванова

*Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург*

The history and the development of the chair of infectious diseases in children

(By 20th Anniversary of the chair of infectious diseases in children PSI and PR of the SEI HPE SSPMA Roszdrav)

Skipchenko N.V., Ivanova V.V.

Research Institute of Children Infection FMBA Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В статье описаны этапы становления и различные направления деятельности кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии в течение 20 лет. Представлены персональные сведения о сотрудниках кафедры и их научные приоритеты.

Ключевые слова: дети, инфекции, юбилей, кафедра.

Abstract. In the article described stages of formation and different lines of activity of the chair of infectious diseases in children of faculty of professional skill improvement and professional retraining of the St-Petersburg State Pediatric Medical Academy during 20 years. Personal data of employees of the chair and their scientific interests are presented.

Key words: children, infections, anniversary, chair.

Кафедра инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГПМА) была создана 4 февраля 1991 г. по инициативе ректора Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) д.м.н. профессора Вячеслава Петровича Алферова и на основании решения Министерства Здравоохранения РФ. Основателем кафедры и первой ее заведующей была директор НИИ детских инфекций д.м.н. профессор Вера Васильевна Иванова. Основной базой кафедры стала клиника Научно-исследовательского института детских инфекций (НИИДИ). При формировании кадрового состава кафедры В.В. Иванова руководствовалась принципом профильной ориентации преподавателей, т.е. каждую проблему преподавал руководитель профильного научного отдела НИИДИ, имеющий смежные специализации. К примеру, проблему нейроиных инфекций освещали преподаватели неврологи-инфекционисты, проблеме вакцинопрофилактики — инфекционисты-иммунологи, проблему кишечных инфекций — инфек-

ционисты-гастроэнтерологи, проблему гепатитов — инфекционисты-гастроэнтерологи-гепатологи, проблему капельных инфекций — инфекционисты-пульмонологи-аллергологи, что позволяло профессорско-преподавательскому составу кафедры умело оперировать данными междисциплинарных связей, преломляя их к профильной патологии. Это и стало визитной карточкой всей последующей творческой деятельности кафедры и это определяло и определяет востребованность кафедры, ее индивидуальность. Обязательное включение с 1993 г. в программу профессиональной переподготовки врачей основ вакцинопрофилактики, тактики разработки индивидуальной программы



Вера Васильевна Иванова — первая заведующая кафедрой



Наталья Викторовна Скрипченко — заведующая кафедрой в настоящее время

вакцинации детей, в том числе и с хронической патологией, иммунодефицитными состояниями, детей групп риска, явилось еще одной особенностью кафедры. Однако вскоре пришло осознание того, что, повышая профессиональный уровень врачей по вопросам инфекционных болезней и иммунопрофилактики без вовлечения в этот процесс среднего медицинского персонала, проблему совершенствования оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией не решить. В этой связи с 1996 г. на кафедре были разработаны программы профессиональной переподготовки медицинских сестер по профильным вопросам, причем образование среднего персонала поликлинического звена отличалось от стационарного. Эти циклы обучения стали пользоваться высокой популярностью, которая сохраняется до настоящего времени. В организацию и становление кафедры огромный вклад внесли к.м.н. Фарафонтова Елизавета Григорьевна, д.м.н. профессор Сорокина Маргарита Николаевна, к.м.н. Курбатова Галина Павловна, к.м.н. Осипова Галина Ивановна, к.м.н. Корженевская Татьяна Борисовна, Сергеева Ольга Юрьевна. С момента открытия кафедры на ней работали д.м.н. Родионова Ольга Викторовна, к.м.н. Муравьева Наталья Николаевна, к.м.н. Кошечева Юлия Владимировна, Кириленко Любовь Анатольевна, Сергеева Ольга Юрьевна, д.м.н. профессор Тихомирова Ольга Вячеславовна, к.м.н. Пономарева Марина Александровна, к.м.н. Ушакова Галина Михайловна. Огромный вклад в становление и развитие кафедры в 1990-е гг. внесли ректор ЛПМИ д.м.н. профессор Алферов Вячеслав Петрович и декан факультета повышения квалификации врачей д.м.н. профессор Тихвинский Свет Борисович. Член-корреспондент РАМН, д.м.н. профессор Вера Васильевна Иванова возглавляла кафедру до октября 2009 г., а с 1 ноября 2009 г. передала руководство кафедрой своей ученице д.м.н. профессору Наталье Викторовне Скрипченко, которая бережно хранит традиции, заложенные своим учителем.

В настоящее время на кафедре работает 15 сотрудников: Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая кафедрой, д.м.н., профессор (на кафедре с 1993 г.) — ведет курс нейроинфекций (менингококковая инфекция, острые вялые параличи,

энтеровирусная инфекция, клещевые инфекции, серозные менингиты, септический шок); Иванова Вера Васильевна — профессор кафедры, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН (на кафедре с 1991 г.) — ведет курс иммунологии инфекционного процесса, врожденных инфекций; Харит Сусанна Михайловна — профессор кафедры, д.м.н. профессор (на кафедре с 1991 г.) — ведет курс вакцинопрофилактики, иммунологии вакцинального процесса; Горячева Лариса Георгиевна — доцент кафедры, д.м.н. (на кафедре с 1991 г.) — ведет курс вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи, ВИЧ-инфекцию, аутоиммунные гепатиты, инфекционные гепатиты; Бехтерева Мария Константиновна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2002 г.) — ведет курс бактериальных кишечных инфекций, холера, эксикозы); Черняева Татьяна Владимировна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 1991 г.) — ведет курс вакцинации зарубежными вакцинами, вакцинации детей групп риска; Бабаченко Ирина Владимировна — ассистент кафедры, д.м.н. (на кафедре с 2009 г.) — ведет курс респираторных инфекций, коклюша, сепсиса, часто болеющих детей, малярии; Иванова Марина Витальевна — ассистент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2001 г.) — ведет курс нейроинфекций (бактериальные гнойные менингиты у детей, в том числе раннего возраста); Сиземов Алексей Николаевич — ассистент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 1991 г.) — ведет курс экзантемных и особо опасных инфекций, дифтерии; Ныркова Ольга Ивановна — ассистент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2007 г.) — ведет курс вирусных диарей, тестовый контроль слушателей; Иванова Галина Петровна — ассистент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2009 г.) — ведет курс нейроинфекций (вирусные энцефалиты, демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей); Рогозина Наталья Васильевна — ассистент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2009 года) — ведет курс вирусных гепатитов в энтеральным путем передачи, дифференциальную диагностику желтух; Левина Анастасия Сергеевна — старший лаборант кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2009 г.) — ведет курс герпесвирусных инфекций, синдром инфекционного мононуклеоза, лечение респираторных инфекций); Фивейская Наталья Владимировна — лаборант кафедры (на кафедре с 2009 г.). Все сотрудники кафедры — профессора, доценты, ассистенты, старшие лаборанты — высокоспециализированные специалисты, врачи высшей категории, 93% сотрудников кафедры имеют ученые степени, из них 36% — степень доктора медицинских наук, 64% — степень кандидата медицинских наук. Это сплоченный коллектив единомышленников, способный решать любые возникающие проблемы на высоком профессиональном уровне.

Основной деятельностью на кафедре является образовательная деятельность в сфере среднего, высшего, послевузовского и дополнительного профессионального образования. Кроме того, сотрудниками кафедры осуществляются научно-исследовательская, лечебно-диагностическая и консультативная деятельность, организационно-методическая работа с органами практического здравоохранения. Основной клинической и научной базой кафедры является Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций». Директор НИИДИ академик РАМН Ю.В. Лобзин, являясь главным внештатным специалистом по инфекционным болезням у детей Минздравсоцразвития РФ, оказывает всестороннюю поддержку деятельности кафедры, создает благоприятные условия для совершенствования образовательного процесса. Клиническими базами кафедры также являются детская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова (главный врач А.Я. Голышев, начмед С.И. Минченко), городская детская больница Святой Ольги, Детская инфекционная больница № 3 (главный врач Г.А. Тюленева, начмед Н.А. Караськова), Республиканская клиническая инфекционная больница п. Усть-Ижора (главный врач Е.Е. Воронин, начмед Ю.А. Фомин). Разнообразие клинических баз кафедры связано с профилем госпитализации больных в городе. К примеру, в Республиканскую клиническую инфекционную больницу п. Усть-Ижора госпитализируются больные с ВИЧ-инфекцией, в ДИБ № 3 — больные желтухой, гепатитами, туберкуле-

зом, в ДКБ № 5 — больные коклюшем, ветряной оспой и т.д. Ведение образовательного процесса у постели больного является одной из неизменных традиций кафедры, с чем связана творческая связь с другими стационарами города и области. Со своей стороны, сотрудники кафедры непрерывно оказывают практическую помощь врачам стационаров, проводя профессорские обходы и разборы больных.

На кафедре инфекционных болезней у детей осуществляется последипломная переподготовка врачей и медицинских сестер по актуальным вопросам инфекционных заболеваний у детей с курсом вакцинопрофилактики. Кафедра инфекционных болезней у детей является уникальной, поскольку все преподаватели кафедры — это руководители или сотрудники профильных клиник ФГУ «НИИ детских инфекций» и каждый преподает ту проблему, которая является ключевой в отделе. Поэтому все практические занятия проводятся в специализированных отделах у постели больного по профильным нозологическим формам, здесь же осуществляются клинические разборы, преподаватели используют результаты научных разработок в учебном процессе. На кафедральных заседаниях постоянно корректируются учебные программы с учётом эпидемиологической ситуации в Санкт-Петербурге и Российской Федерации, ежегодно вводятся новые лекции и практические занятия в зависимости от приоритетов отечественного здравоохранения. Бесценную помощь в формировании программ обучения, в их модификации оказывает декан факультета повышения квалифи-



Коллектив кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии



Профессорский обход заведующей кафедры Н.В. Скрипченко в отделе нейроинфекций и органической патологии нервной системы НИИ детских инфекций

кации и профессиональной переподготовки д.м.н. профессор Суслова Галина Анатольевна. Именно она была инициатором проведения на кафедре циклов тематического усовершенствования врачей по нейроинфекциям, по врожденным инфекциям, кишечным и паразитарным инфекциям, герпес-вирусным инфекциям, по вакцинопрофилактике. Учебный процесс на кафедре организован на современном уровне и соответствует потребностям практического здравоохранения. Кафедра оснащена компьютерной техникой, созданы программы тестового контроля оценки знаний, широко используются иллюстративные материалы. Огромную помощь и поддержку кафедре оказывает ректор СПбГПМА д.м.н. профессор Леванович Владимир Викторович. Являясь мудрым руководителем, осознавая значение деятельности кафедры для академии, он всегда изыскивает возможность позитивного решения возникающих текущих кафедральных проблем.

На кафедре повышают квалификацию врачи-инфекционисты, педиатры, иммунологи, эпидемиологи, неврологи, семейные врачи и врачи скорой и неотложной помощи, в числе слушателей постоянно присутствуют начмеды клиник и заведующие отделениями. Ежегодно на кафедре последипломное тематическое усовершенствование проходят около 400 специалистов из различных регионов России. Именно авторитет сотрудников кафедры, их профессионализм привлекают врачей всех специальностей на курсы повышения квалификации. Профессионализм уважают все. Преподаватели кафедры, даже разбирая ситуационную задачу, демонстрирует логический и творческий, индивидуальный подход к больному, представляет современное видение проблемы. Проводятся выездные циклы — Петрозаводск, Новгород, Тюмень, Волгоград, Кострома, Калининград, Краснодар, Анапа, Липецк, Псков, Сыктывкар, Белгород, а также прерывистые циклы в территориальных медицинских объединениях г. Санкт-Петербурга (поликлиники, больницы, медицинские центры, дома ребенка) и Ленинградской области (Гатчина, Всеволожск, Выборг, Ломоносов). За период 2004 — 2009 гг. проведено около 70 циклов. Во время проведения циклов осуществляется постоянная консультативная помощь практическому здравоохранению. Все сотрудники кафедры в НИИ детских инфекций в профильных отделах постоянно осуществляют лечебную деятельность, участвуют в профессорских обходах, в клинических разборах сложных пациентов. В различных стационарах города в 65 консилиумах принимали участие сотрудники кафедры.

В рамках договоров о творческом сотрудничестве с НИИ гриппа РАМН (директор академик РАМН О.И. Киселев), с НИИ экспериментальной

медицины РАМН (директор академик РАМН Г.А. Сафронов), с НИИ мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (директор член-корреспондент РАН С.В. Медведев) на кафедре активно ведётся научная работа по следующим направлениям: совершенствование организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией; разработка и совершенствование диагностики инфекционных заболеваний у детей; комплексное изучение патогенеза и научное обоснование терапевтической тактики при инфекционных заболеваниях; совершенствование реабилитации реконвалесцентов после инфекционных заболеваний; совершенствование организационных основ вакцинопрофилактики.

Сотрудники кафедры ежегодно являются руководителями или исполнителями более 5 тем научно-исследовательских разработок, под руководством сотрудников кафедры за период 2005 — 2009 гг. были защищены 1 докторская и 9 кандидатских диссертаций. Основными достижениями сотрудников кафедры являются следующие: определен оптимальный спектр диагностических технологий для подтверждения иерсиниозов у детей: на ранних сроках заболевания наиболее эффективно использование бактериологического метода, ПЦР и ИФА фекалий, на второй — третьей неделе болезни — серологические методы (РНГА, РА, ИФА) исследования в динамике болезни. Использование комплексного подхода к диагностике иерсиниозов позволяет повысить этиологическую расшифровку заболевания до 91%. Представлены рациональные схемы этиопатогенетической терапии хронических вирусных гепатитов В и С и определены наиболее информативные критерии оценки ее эффективности у детей разного возраста: при хроническом гепатите В наиболее оптимальной схемой лечения было применение ламивудина (49%), интерала (45%) и комбинации виферон + циклоферон (46%), а при хроническом гепатите С — применение интерала (49%) или комбинации интераль + циклоферон (62,5%). Доказано, что комплексное вирусологическое обследование ретроплацентарной крови, сыворотки крови ребенка и матери, с учетом морфологических изменений в последе, способствуют эффективности этиологической диагностики внутриутробных герпес-вирусных инфекций у детей. Изучены клинические проявления клещевого энцефалита у детей в зависимости от клинических форм, возраста и характера течения заболевания: клещевой энцефалит у детей протекает преимущественно в виде лихорадочных (60,5%) и менингеальных (22%), реже очаговых форм (14,1%), в структуре последних до 79,3% составляет менингоэнцефалитическая форма заболевания. Клещевой энцефалит у детей младшего возраста характеризуется

меньшей продолжительностью и выраженностью общеинфекционных и общемозговых проявлений, тогда как у школьников и подростков — преобладанием менингеальных и очаговых проявлений и в 4,9% случаев — хронизацией заболевания. Разработана тактика экстренной химиопрофилактики клещевого энцефалита у детей с помощью противовирусного препарата анаферон детский, что является не только эффективной технологией, но и организационно более простой, экономически выгодной и позволяет предотвратить риск осложнений, связанных с применением донорского противоклещевого иммуноглобулина. Отработана тактика вакцинации и принципы проведения вакцинации ВИЧ-инфицированных детей и детей групп риска. Научные разработки сотрудников кафедры отличаются абсолютным приоритетом, что подтверждает патентно-изобретательская деятельность на кафедре. Сотрудниками кафедры за период 2005—2009 гг. получено 14 патентов на изобретения, среди которых способ профилактики поствакцинальных осложнений (Приоритет № 2006101005 от 10.01.2006 г., Патент № 2316343 от 10.02.2008 г.), способ лечения лейкоэнцефалитов у детей (Приоритет № 2007100587 от 09.01.2007 г., Патент № 2348411 от 10.03.2009 г.), способ лечения бактериальных гнойных менингитов у детей (Приоритет 2007116477 от 02.05.2007 г., Патент № 2348406 от 10.03.2009 г.) и др.

Следует отметить, что всесторонняя плодотворная деятельность кафедры была бы невозможна без поддержки и помощи проректора по последипломному обучению СПбГПМА д.м.н., профессора Орла Василия Ивановича. Блестяще владея различными технологиями образовательного процесса, определяя их приоритет с учетом профиля кафедр профессиональной переподготовки, он предлагает эффективные и практически значимые пути совершенствования образования на нашей кафедре. Одним из таких путей является организационно-методическая помощь практическому здравоохранению. Только за последние годы на кафедре подго-

товлены и опубликованы: «Руководство для врачей по инфекционным болезням у детей» (2002; 2009), «Инфекционные болезни: учебник для колледжей» (2002), «Справочник врача общей практики по инфекционным болезням у детей» (1997), монография «Дифтерия у детей» (2000), «Вакцинопрофилактика у детей» (2000), «Руководство для медицинских сестёр по инфекционным болезням» (2002), монография «Бактериальные менингиты у детей» (2003), руководство для врачей «Вирусные энцефалиты и менингиты у детей» (2004), монография «Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей» (2006), руководство для врачей «Клещевые инфекции у детей» (2008), руководство для врачей «Детские болезни» (2009), «Неврология: национальное руководство» (2009). Подготовлено 32 методических документа по проблемам инфекционной патологии у детей, из них 11 методических рекомендаций и 20 пособий для врачей, Санитарные правила СП 3.3.2367 — 08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней» (2009 г.). Преподаватели являются авторами и соавторами более 80 научных статей в центральных журналах, в материалах съездов и конференций. Сотрудниками кафедры представлено более 160 докладов на международных конгрессах, симпозиумах, съездах врачей России, конференциях, заседаниях научных обществ. Сотрудники кафедры являются членами двух Диссертационных советов по защите диссертаций (Н.В. Скрипченко, В.В. Иванова), членами редколлегии 6 журналов, рецензируемых ВАК, таких как «Детские инфекции», «Российский Вестник перинатологии и педиатрии», «Инфекционные болезни», «Нейроиммунология» и др.

Таким образом, кафедра инфекционных заболеваний у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, осуществляя многогранную деятельность, способствует повышению профессионального статуса врача-педиатра, оптимизации деятельности практического здравоохранения, укрепляя тем самым национальную безопасность страны.

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, д.м.н., профессор. Тел. 8 (812)234-10-38; e-mail: snv@niidi.ru.

Иванова Вера Васильевна — главный научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, д.м.н. профессор, член-корреспондент РАМН. Тел. 8(812)919-61-88; e-mail: niidi@niidi.ru.

ХРОНИКА

1–3 декабря 2010 г. в Санкт-Петербурге состоялся **Первый Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням.**

Перед открытием Конгресса состоялось общее собрание членов Общества, на котором были обсуждены организационные вопросы и принят логотип Общества.

В Конгрессе приняли участие 232 человека из России, Украины, Беларуси, Молдовы, Италии, Нидерландов, Турции, Узбекистана, Казахстана и Кыргызстана. На пленарном заседании, тематических секциях и симпозиумах был представлен 91 доклад.

Конгресс открыл президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням академик РАМН профессор Ю.В. Лобзин, который отметил, в первую очередь, существенное расширение географии общества за счет увеличения количества стран-участниц Конгресса (Италия, Нидерланды, Турция, Казахстан, Кыргызстан). Во-вторых, значительно возросла потребность и заинтересованность сообществ ученых и практических врачей в обмене информацией в области инфекционных болезней. Поэтому на Конгрессе собрались представители всех врачебных специальностей, участвующих в борьбе с инфекциями. В третьих, постоянно возникающие угрозы или развитие эпидемий и пандемий инфекционных заболеваний требуют перманентной готовности к организации медицинской помощи большому количеству больных.

В связи с этим ведущими научными проблемами, обсуждавшимися на Конгрессе, были опасные бактериальные и вирусные инфекции, микозы, тропические паразитарные болезни, интенсивная терапия инфекционных больных, госпитальная инфекция, проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия, патогенетическая терапия, вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний.

Академик РАМН профессор В.П. Сергиев в своем пленарном докладе, посвященном новым и возвращающимся переносчикам вирусных лихорадок, представил современные данные, свидетельствующие об угрозе возникновения этих заболеваний на юге Европы и России.

Его данные подтвердил профессор Ф. де Роза (Италия), который информировал аудиторию об инфекционных болезнях в Италии и сообщил о наличии упомянутых переносчиков на юге страны и на Сицилии.

Профессор Н.Н. Климко (Россия) представил современные рекомендации по диагностике и лечению инвазивных микозов, основанные на клинических испытаниях, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Большой интерес и оживленную дискуссию вызвал доклад профессора В.И. Кожокару (Молдова), посвященный интенсивной терапии тяжелых форм пандемического гриппа у беременных. Докладчик поделился уникальным опытом лечения этой категории больных с использованием современных методов, что способствовало значительному снижению летальности беременных и младенцев.

Доктор медицинских наук В.В. Рассохин (Россия) в своем выступлении подробно остановился на диагностике и лечении вторичных и соматических заболеваний, развивающихся на фоне ВИЧ-инфекций.

Опыт взаимодействия и перспективы сотрудничества военных и гражданских инфекционистов нашли свое отражение в докладе профессора К.В. Жданова (Россия) на основе анализа оказания медицинской помощи в «горячих» точках, проведении гуманитарных операций и повседневной деятельности.

Профессор М.А. Андрейчин (Украина) в большом и обстоятельном докладе по биоэтическим и духовным основам медицинской помощи инфекционным больным поставил и обсудил целый ряд моральных и философских проблем профессиональной деятельности врачей-инфекционистов, обосновал направления их решения и представил разработанный им «кодекс чести» для врачей нашей специальности.

Кроме пленарного заседания, состоялось 17 секционных заседаний. Три из них были посвящены вакцинопрофилактике; по два — вирусным гепатитам, паразитарным заболеваниям человека, по одному — нейроинфекциям, этиотропной терапии тяжелых инфекций, проблеме фиброза печени, вирусным инфекциям, бактериальным инфекциям, острым кишечным инфекциям, клещевым инфекциям, иммунодиагностике и иммунотерапии. Состоялись также две свободные сессии, на которых были заслушаны доклады по самым разнообразным вопросам инфекционной патологии.

На завершающем пленарном заседании Конгресса состоялись выступления председателей секций и представителей национальных делега-

ций, которые дали характеристику заслушанных докладов, высказали пожелания по организации последующих мероприятий Общества. По инициативе казахстанской делегации было принято предварительное решение о проведении II Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в 2012 году в Казахстане (Астана).

В своем заключительном слове Президент Общества академик РАМН профессор Ю.В. Лобзин подвел итоги работы Конгресса, поблагодарил

всех его участников и выразил уверенность в том, что Общество будет усиливать свою активность, используя самые разнообразные формы деятельности.

Материалы Первого Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням опубликованы в «Журнале инфектологии» (Т. 2, № 4 (2010), с. 39 — 140, а также на сайте: www.niidi.ru).

Подготовил В.М. Волжанин.

16–18 декабря 2010 г. в городе Витербо (Италия) состоялась **4-я конференция по инфектологии** с участием Санкт-Петербургских специалистов.

Витербо (итал. Viterbo) — город в итальянском регионе Лацио, административный центр одноименной провинции. Расположен в 100 км к северу от Рима по Кассиевой дороге, у подножия горы Чимини. В Италии нет другого города, который в такой степени сохранил бы средневековый облик XII и XIII вв. С другой стороны, Витербо является современным городом с прекрасно развитой системой медицинской помощи населению и в первую очередь инфекционным больным. В регионе Лацио именно в Витербо расположен многопрофильный госпиталь, рассчитанный на 1,5 тыс. коек. Одно из отделений — инфекционное, которым уже много лет заведует доктор Орнальдо Арменияко. В отделении оказывается помощь больным с любой инфекционной патологией, включая хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекцию. Огромный опыт, накопленный врачами госпиталя, и позволил им организовать конференции инфекционистов, которые стали традиционными и позволяют обсуждать актуальные проблемы инфекционной патологии. Встречи проходят с участием российских специалистов.

4-я конференция проходила в течение двух дней. В первый день обсуждались вопросы организации помощи больным с инфекционными заболеваниями. Основным вопросом дискуссии был вопрос о роли стандартов в клинической практике. Профессор Ф. де Роза подчеркнул, что врач должен руководствоваться не только стандартами, но и смотреть на болезнь и больного более широко, используя свой клинический опыт и интуицию. Профессор С. Бернарди определил стратегию ведения больных ВИЧ-инфекцией в младенческом и подростковом возрасте. Он подчеркнул, что данное заболевание является болезнью века. Следующая секция, президентом которой был профессор В. Вилло, рассматривала конкретные случаи из практики. Представлены пять клинических случаев из разряда «трудный пациент», которые пред-

ставляли практические врачи из разных регионов Италии: Д. Эттори, Д. Оффици, Д. Паламара, С. Сагнулли и Ф. Сосция.

На двух вечерних секциях обсуждались актуальные вопросы бактериальных инфекций. Всестороннее обсуждение менингитов включало вопросы эпидемиологии (профессор Д. Рецца), клинической диагностики (профессор Ф. де Роза), лабораторной диагностики (профессор Е. Пизагалло), профилактики (Н. Петросилло) и терапии (П. Виале). Отдельная секция была посвящена проблемам инфекций костной ткани. В Италии, как и в других европейских странах, в отличие от России, ведением больных с остеомиелитами и спондилезами занимаются врачи-инфекционисты. Секцию проводил известный в данной области ученый профессор Дж. Виале.

Один день (18 декабря) был посвящен проблемам вирусных инфекций, которые близки как российским инфекционистам, так и итальянским. В рамках дискуссий трех секций обсуждались вопросы патоморфогенеза хронических вирусных гепатитов, роль биопсии в диагностике заболеваний, терапевтических тактик ведения данной категории больных. Профессор Дж. Гаэта доложил о перспективах лечения больных хроническим гепатитом С. Обосновал необходимость внедрения в клиническую практику принципиально новых препаратов, которые уже доказали свою эффективность в клинических исследованиях, которые проходили в его клинике (Неаполь). Безусловно, поднимались вопросы ведения больных с ко-инфекцией, прежде всего возможности лечения больных хроническим гепатитом В на фоне ВИЧ-инфекции (доктор Дж. Антониucci). Доктор О. Арминьяко выступил с докладом, тема которого крайне актуальна в настоящее время в России: «Хронический гепатит В и беременность: проблема будущего». Кафедра инфекционных болезней взрослых СПбГПМА также занимается данной проблемой в рамках научно-исследовательской работы академии. Кроме того, обмен мнениями по данному вопросу привел к объединению усилий

российский и итальянских инфекционистов по разработке данной проблемы. Завершающая секция продолжила тему предыдущей, но уже более широко «Беременность и инфекционные болезни». По мнению ведущих ученых обеих сторон (президентов конференции профессоров Ф. де Роза и Ю.В. Лобзина), именно такие встречи позволяют врачам-инфекционистам повысить свою квалификацию, задать вопросы, которые их ин-

тересуют или остаются непонятными, обсудить волнующие их проблемы и наметить перспективы медицины будущего. Подобные встречи проводятся постоянно в рамках Российско-Итальянского общества инфекционистов на территории как Италии, так и России. Следующая встреча планируется в мае 2011 г. в России (Великий Новгород).

Подготовила Е.В. Эсауленко

26–27 мая 2011 г. в Великом Новгороде состоится 10-я Российско-итальянская конференция «**Актуальные вопросы социально значимых вирусных инфекций**».

Координаторы конференции — В.Г. Матюшина (Санкт-Петербург)

М.С. Свириденко (Великий Новгород)

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.15/17

Телефон: 8(812)234-12-38; 8(812)234-37-23

Факс: 8(812) 234-12-38

E-mail: confer@influenza.spb.ru, maya.sviridenko@novsu.ru

Срок подачи тезисов — до 30 апреля 2011 г.

Тезисы докладов направлять только по e-mail: confer@influenza.spb.ru вложенным файлом, выполненном в текстовом редакторе Word (каждый тезис отправляется отдельным файлом), вместе с пометкой в разделе «Тема» «Тезисы на конференцию, 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 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).

Иллюстрации, таблицы и формулы не принимаются. Тезисы, не соответствующие тематике конгресса или оформленные с нарушением правил, к публикации не принимаются.

2–3 июня 2011 г. в Санкт-Петербурге под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) состоится конференция «**Белые ночи гепатологии 2011**». Двухдневная программа включает образовательный курс «Chronic viral hepatitis update 2011: new diagnostic and treatment modalities» («Хронические вирусные гепатиты 2011: Новые возможности диагностики и лечения») в первый день и сателлитные симпозиумы — во второй.

Образовательный курс суммирует самые последние достижения в области профилактики и диагностики, понимания патогенеза и течения вирусных заболеваний печени, представляет современные подходы к лечению наиболее трудных пациентов.

Сателлитные симпозиумы позволят флагманам фарминдустрии представить информацию о вакцинопрофилактике и лечении вирусных гепатитов, коинфекций и других заболеваний печени, ознакомив с детальными сведениями о выпускаемых лекарственных препаратах. В рамках конференции будет открыта выставка.

Лекторы: члены правления EASL, George V. Papatheodoridis M.D., Ph.D. (Greece), Daniele Prati M.D., Ph.D. (Italy), а также ведущие зарубежные и российские гепатологи. Информационная поддержка и организация мероприятия: медиа-холдинг Reed Elsevier, в состав которого входит Reed Exhibitions (470 мероприятий в 37 странах мира) — международный лидер среди выставочных брендов (пример российского бренда — «Интершарм»), а также медицинское издательство Elsevier, на долю которого приходится большая часть всех выпускаемых в мире книг и журналов по медицине на английском языке (напр., The Lancet, Journal of Hepatology).

Оргкомитет: представители EASL, Reed Elsevier, видные российские ученые и врачи. Председатели: проф. В.А. Исаков, проф. К.В. Жданов

Место проведения: Санкт-Петербург, отель Holiday Inn Moskovskoye Vorota.

Дополнительная информация и материалы на сайте конференции: www.elsevier.ru/wnh. По всем организационным вопросам обращайтесь в ООО «Рид Элсивер» к Ольге Ледковой (e-mail: O.Ledkova@elsevier.com; тел.: +7-985-271-40-8).

5–6 октября 2011 г. в Санкт-Петербурге состоится **Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»**.

Заявки на доклады для включения их в программу конгресса следует направлять в адрес Научного комитета до 30 июня 2011 г. только по e-mail: scs@niidi.ru. Ваша заявка будет рассмотрена Научным комитетом не позднее 1 сентября 2011 г. О решении Вам будет сообщено по указанному Вами адресу электронной почты.

Административный секретариат: 191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2, МОО «Человек и его здоровье»

тел./факсы: +7(812)542-72-91; +7(812)542-35-91;
+7(812)542-22-25; +7(812)380-31-55;
+7(812)380-31-56; +7(812)541-88-93.

E-mail: ph@peterlink.ru.

Предварительная регистрация — до 10 сентября 2011 г.

Регистрационный взнос аккредитованного участника конгресса составляет 700 рублей. Регистрационный взнос включает пакет официальных материалов конгресса (материалы, программа, бейдж, сертификат участника), участие в работе научных заседаний, фуршет. Регистрационный взнос может быть оплачен по безналичному расчету учреждением, сотрудником которого является участник конгресса. Счет будет выслан вам сразу после получения заявки на участие.

Если Вы планируете принять участие в работе конгресса, заполните, пожалуйста, прилагаемую карту предварительной регистрации и отправьте ее нам по почте: 191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2, МОО «Человек и его здоровье», Островской Елене Аркадьевне или по e-mail: ph@peterlink.ru.

Срок подачи тезисов — до 30 июня 2011 г. Тезисы докладов направлять только по e-mail: nauka@niidi.ru вложенным файлом, выполненном в текстовом редакторе Word (каждый тезис отправляется отдельным файлом), вместе с отсканированной 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 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).

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.

Почтовый перевод с получением до 10 сентября 2011 г. направлять по адресу: 191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2, Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье», Островской Елене Аркадьевне.

1–2 декабря 2011 г. в Санкт-Петербурге состоится Международная юбилейная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы», посвященная 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Прием тезисов — до 1 октября 2011 г.

Предварительная регистрация — до 1 ноября 2011 г.

Научный комитет:

195009, Россия, Санкт-Петербург, а/я 35, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний).

тел./факс: 8(812)329-71-65;

тел.: 8(812)248-33-81, (812)248-34-33.

E-mail: infectology_vma@mail.ru.

Сайт: www.infectology.ru.

Ответственный секретарь оргкомитета:

доцент Сергей Михайлович Захаренко

тел. 8(812)292-34-33,

тел./факс: 8(812)329-71-65;

e-mail: infectology_vma@mail.ru

Научные направления:

Вирусные инфекции

Бактериальные инфекции

Паразитарные заболевания

Микозы

Госпитальная инфекция

Резистентность микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам

Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний

Организация медицинской помощи инфекционным больным

Профилактика инфекционных заболеваний

Срок подачи тезисов — до 1 октября 2011 г.

Стоимость одной публикации — 300 рублей

Тезисы докладов направлять только по e-mail: infectology_vma@mail.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: «Конференция 2011».

Просим указывать контактный телефон и e-mail.

После отправки материалов обязательно убедитесь в подтверждении получения Вашего сообщения научным комитетом Конференции (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты).

Правила представления тезисов по электронной почте:

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). Таблицы и формулы не принимаются. Тезисы, не соответствующие тематике конференции или оформленные с нарушением правил, к публикации не принимаются.

При участии только в виде публикации или публикации более одних тезисов аккредитованным участником — предварительный взнос на издание тезисов докладов в размере 300 рублей за каждый необходимо выслать с получением до 1.11.2011 г. по адресу: 195009, Санкт-Петербург, а/я 35, Сигидаеву Алексею Сергеевичу.

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, ученая степень, ученое звание, телефонный номер и E-mail.

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 изложены 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. Подписуемые подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диа-

граммой 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: гематэнцефалический 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. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — №8(1332). — С. 5.

Фомин Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, 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