



# Междисциплинарный взгляд на инфекционные болезни у детей

Л.Н. Мазанкова, А.А. Чебуркин

*Несколько лет назад сотрудники кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) предложили рассматривать взаимосвязь соматических заболеваний и инфекций у детей как самостоятельную проблему. Впервые этому вопросу была посвящена научно-практическая конференция «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», состоявшаяся в 2008 г. С тех пор в Доме ученых РАН ежегодно проводятся тематические конференции с участием сотрудников кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (ранее – РМАПО), кафедры педиатрии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, кафедры факультетской педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова.*

Разделение заболеваний у детей на инфекционные и соматические условно, поскольку многие соматические заболевания имеют инфекционный генез, а поздняя диагностика инфекции приводит к формированию хронических заболеваний. Врачи различных специальностей недостаточно информированы об особенностях течения и лечения инфекционной патологии у пациентов с соматическими заболеваниями, а также о проблемах коморбидности.

Результаты многочисленных исследований последних лет подтверждают наличие причинно-следственной связи вирусных инфекций в генезе заболеваний органов и систем. Анализ подобных исследований, проведенный профессором М.С. Савенковой, позволяет говорить о связи инфаркта миокарда с инфекциями, вызываемыми герпесвирусами

и вирусом гриппа. Имеется обширная база данных о значении инфекций, вызванных вирусами гриппа, Коксаки, ЕСНО, герпесвирусами, аденовирусами, в генезе миокардита. Продолжаются исследования роли инфекций, в частности хламидийной и герпесвирусной, в развитии атеросклероза. Кроме того, наличие в организме очага хронического воспаления бактериального характера может приводить к изменениям в клетках внутренней поверхности сосудов. Причем эти изменения, приобретаемая стойкий и прогрессирующий характер, обуславливают необратимое развитие атеросклероза.

Хорошо известна роль бактериальной инфекции, главным образом стафилококковой, стрептококковой, в генезе лимфаденитов и лимфаденопатий у детей. Вместе с тем существенную роль играет вирусная инфекция: вирусы Эпштейна – Барр (61,8%), хламидии

(49,6%), цитомегаловирус (40,4%). В возникновении ряда соматических заболеваний, в частности инсулинзависимого сахарного диабета, частота которого у детей заметно возросла в последние годы, предполагается участие энтеровирусной инфекции, например вирусов Коксаки А и В. Продолжаются исследования роли инфекций в развитии болезней Крона, Кавасаки, Уиппла.

Получены новые доказательства вирусной теории происхождения опухолей. Особое место в структуре вирус-ассоциированных соматических заболеваний занимают онкогематологические. В ряде случаев тромбоцитопеническая пурпура, лимфопролиферативный и гемофагоцитарный синдромы, гипопластическая анемия, иммунная нейтропения, различные васкулиты связаны с вирусными, в основном герпесвирусными, инфекциями. Во многих случаях



## Итоги конференции

наиболее вероятным инфекционным триггером соматических заболеваний является не моно-, а микст-инфекция, представленная вирус-вирусными и вирус-бактериальными ассоциациями. Интерес вызывают исследования связи клинической генетики и инфекционных болезней в эпоху секвенирования генома. В работах профессора В.Г. Соловниченко представлены варианты ассоциаций наследственных и инфекционных заболеваний. На фоне многих наследственных заболеваний возрастают риск развития и тяжесть проявления инфекционных заболеваний. Кроме того, некоторые наследственные синдромы манифестируют под маской известных инфекционных заболеваний, являясь фенокопиями инфекций. И наконец, наследственные синдромы и инфекции могут существовать как сопутствующие заболевания. Известны ассоциации классической галактоземии и предрасположенности к сепсису у новорожденных, повторных и резистентных к терапии отитов у детей при мукополисахаридозе, нейтропении и предрасположенности к пиогенным инфекциям при гликогеновой болезни и некоторых органических ацидуриях. Гепатоцеллюлярная дисфункция, наблюдаемая при галактоземии, гепаторенальной тирозинемии, гликогенозе 3-го и 4-го типов и альфа-1-антитрипсиновой недостаточности, может протекать под маской вирусного гепатита, энтеровирусных инфекций, инфекционного мононуклеоза.

Кардиомиопатии как проявление гликогеноза 2–4-го типов, дефицита карнитина, пропионовой, метилмалоновой органических ацидопатий следует дифференцировать от кардиомиопатий при энтеровирусных инфекциях и генерализованных вирусно-бактериальных инфекциях.

Энцефалопатии при арбовирусных, энтеровирусных, герпетических инфекциях (особенно у ново-

рожденных), постинфекционные энцефалопатии являются фенокопиями болезни мочи с запахом кленового сиропа, органических ацидурий, дефектов окисления жирных кислот. Таким образом, сегодня педиатры должны иметь представления об основах генетики и обладать навыками клинической диагностики наследственных заболеваний.

В литературе и в ходе научно-практических конференций широко обсуждается тема микробиоты человека. Профессор Л.И. Кафарская при анализе новых открытий в области изучения микробиоты человека отмечала, что значительные успехи во многом связаны с использованием молекулярно-генетических технологий, которые в отличие от классических микробиологических исследований позволяют проводить геносистематику бактерий, выявлять новые роды и виды бактерий. В изучении микробиоты возникло новое направление – новая микробиология. Несмотря на внедрение инновационных технологий, клиническое значение получаемых результатов еще предстоит обосновать, поскольку все многочисленные представители микробиоты находятся в сложных симбиотических и антагонистических отношениях и понятия «нормоценоз» и «дисбиоз» в настоящее время еще не определены. Тем не менее из методов коррекции микробиоты наибольшее распространение получили пробиотики – живые микроорганизмы, нормализующие кишечную микрофлору и благоприятно влияющие на здоровье человека. В настоящее время в мире производится свыше 90 пробиотических продуктов. Большинство из них содержит бифидобактерии.

Профессор Л.Н. Мазанкова анализировала нарушения нормальной микрофлоры кишечника и связанные с ними патологические состояния. Установлено, что нормальная микробиота обеспечивает колонизационную резистентность,

проявляет антимуtagenную активность, стимулирует и усиливает иммунный ответ, снижает местную воспалительную реакцию, отвечает за доставку лактазы в кишечник, участвует в деконъюгировании желчных кислот, подавляет развитие атеросклероза. К патологическим состояниям, синдромам и заболеваниям, ассоциируемым с дисбалансом кишечной микробиоты ребенка, относятся:

- ✓ нарушения пищеварительных функций в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия;
- ✓ увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника и клеточных мембран;
- ✓ стимуляция образования медиаторов воспаления;
- ✓ различные функциональные нарушения пищеварительного тракта (младенческие срыгивания, запоры, вздутие живота, метеоризм, кишечные колики, лактазная недостаточность);
- ✓ антибиотикоассоциированная диарея, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, другие воспалительные заболевания;
- ✓ атопический дерматит, целиакия, иные пищевые аллергические состояния;
- ✓ аутоиммунные и метаболические заболевания (акне, ожирение, сахарный диабет, другие проявления метаболического синдрома).

Особое внимание уделяется эндогенным инфекциям – заболеваниям, возникающим в результате активации и проявления свойств патогенности микроорганизмами, заселяющими в норме ЖКТ. При этом эндогенная инфекция (или аутоинфекция) может вызываться собственной условно патогенной микрофлорой организма и приобретать значение первичной самостоятельной формы заболевания. В основе аутоинфекции лежит дисбактериоз (наряду с другими причинами) на фоне длительной антибактериальной терапии.

инфекции



## Инфекционные аспекты соматической патологии у детей

## инфекции

В группу риска эндогенных инфекций входят новорожденные (особенно недоношенные), дети первого года жизни с отягощенным преморбидным фоном, пациенты хирургических стационаров и отделений реанимации и интенсивной терапии, пациенты с иммунодефицитом. Клинические формы инфекций, вызываемых условно патогенными микроорганизмами, представлены сепсисом, антибиотикоассоциированными диареями, инфекциями ЖКТ, обусловленными *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококками, вульвовагинитами (*Candida* spp., *E. coli*), инфекциями мочевой системы.

К мерам профилактики эндогенных инфекций относятся ограничение приема антибиотиков, особенно цефалоспоринового ряда, назначение антибиотиков с резистентными к ним пробиотиками, более широкое использование бактериофагов и пероральных иммуноглобулинов. Пробиотики имеют широкий спектр показаний и доказанную эффективность при ряде диарейных состояний. Особую роль они играют в лечении антибиотикоассоциированной диареи и эндогенных инфекций, вызванных условно патогенной микрофлорой. Возрастающая частота развития эндогенных инфекций, связанных с нарушением кишечной экосистемы, требует проведения проспективных рандомизированных исследований. Такие вопросы, как тактика пробиотической коррекции и профилактики дисбиоза у детей с инфекционной патологией, должны стать ключевыми.

Доказана связь между неврологической патологией и инфекцией. По мнению профессора В.П. Зыкова, инсульт у детей является важной междисциплинарной проблемой, касающейся педиатров, инфекционистов, гематологов, неврологов, нейрохирургов, реаниматологов, неонатологов и реабилитологов. Эксперты Всемирной

организации здравоохранения считают, что педиатры и детские неврологи недостаточно информированы о детском инсульте, отсутствует настороженность в отношении этих заболеваний, а большинство детских инсультов протекает под маской энцефалитов. Ассоциации инфекций с инсультом отмечаются в 10–20% всех случаев заболевания и, как правило, обусловлены пневмококком, гемофильной палочкой, *Fusobacterium necrophorum*, сальмонеллами, цитомегаловирусом, менингококком, вирусом ветряной оспы, вирусом иммунодефицита человека. Не исключено развитие инсульта при туберкулезе, цистицеркозе, боррелиозе. Ветряночная васкулопатия – самое частое инфекционное поражение артерий у детей. В большинстве случаев поражаются начальные участки средней мозговой артерии с вовлечением подкорковых ганглиев. Диагноз инсульта, ассоциированного с инфекцией, основывается на выявлении временной связи инфекции и инсульта, результатах биологических тестов и соответствующем дифференциальном диагнозе с использованием нейросонографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной ангиографии.

Основным положением, касающимся дифференциальной диагностики и терапии гемофагоцитарного синдрома и его связи с инфекциями, посвящены исследования С.Р. Родионовской. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) – тяжелое заболевание (осложнение), представляющее значительные трудности для своевременной дифференциальной диагностики в педиатрической практике из-за сходства клинических проявлений с генерализованными формами инфекций вирусной и бактериальной этиологии, на фоне которых он развивается. Большинство педиатров и инфекционистов не знают

о данном синдроме, вследствие чего он часто не диагностируется или диагностируется поздно, нередко постмортально. По данным ряда авторов, ГФС встречается чаще, чем принято считать. Частота развития ГФС составляет 1 : 800000 чел/год. Причем 90% из них относятся к вторичным синдромам, 1/3 из которых ассоциирована с вирусом Эпштейна – Барр. Различают первичные и вторичные ГФС. К первичным, генетически детерминированным, относят собственно семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и ряд редких первичных иммунодефицитных синдромов (синдром Гризелли, X-сцепленный лимфо-пролиферативный синдром и др.). Вторичный ГФС – потенциально фатальное осложнение заболеваний различного генеза, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа, патологически характеризующееся гиперактивностью макрофагов и Т-лимфоцитов при низкой активности цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, что характерно для герпесвирусных инфекций с иммуносупрессивным воздействием как вирусов, так и лекарственных средств. Крайне сложно определить место инфекций в развитии ГФС. С одной стороны, инфекции могут выполнять роль триггера при манифестации первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, с другой – многие тяжелые инфекции сопровождаются развитием вторичного ГФС. Наряду с этим в ряде ситуаций клиническая картина ГФС схожа с симптоматикой таких инфекционных заболеваний, как висцеральный бруцеллез, лейшманиоз, лептоспироз, сепсис, входящих в дифференциальный алгоритм диагностики заболеваний, характеризующихся лихорадкой, поражением печени, селезенки и гематологическими изменениями. В настоящее время доказана ассоциация вторичного ГФС с рядом патогенов, таких как вирусы группы *Herpesviridae*



## Итоги конференции

(HSV, VZV, EBV, CMV, HHV 6–8), парвовирусы В19, HIV, аденовирусы, вирусы гриппа, кори, хантавирусы, вирусы Денге, бактерии (сальмонеллы, микобактерии, микоплазмы, риккетсии), грибы и простейшие. Однако чаще ГФС развивается у детей с герпесвирусными инфекциями, прежде всего инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, усугубляет состояние больного и нередко приводит к летальному исходу. Таким образом, значение своевременной диагностики этого грозного осложнения для проведения экстренных терапевтических мероприятий переоценить сложно. Диагностическими критериями ГФС являются:

- ✓ лихорадка > 38,5 °С более семи дней;
- ✓ спленомегалия > 3 см из-под края реберной дуги;
- ✓ панцитопения ≥ 2 линий (уровни гемоглобина ≤ 90 г/л, тромбоцитов < 100 × 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов < 1 × 10<sup>9</sup>/л);
- ✓ повышение уровня триглицеридов ≥ 2,0 ммоль/л;
- ✓ снижение уровня фибриногена ≤ 1,5 г/л;
- ✓ увеличение содержания ферритина сыворотки крови ≥ 500 мкг/л.

При дополнительном обследовании дифференциальное значение имеют повышение sCD25 ≥ 2500 Ед/л, снижение активности НК-клеток, гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе. Лечение детей с ГФС предполагает использование глюкокортикостероидов (ГКС), внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).

ГФС необходимо включить в дифференциальный алгоритм при всех тяжелых инфекционных заболеваниях. Комплексное обследование детей должно предусматривать более широкое использование стартовой диагностической панели с определением уровней ферритина, триглицеридов, фибриногена с контролем в динамике, своевременное проведение консилиумов с участи-

ем инфекциониста, гематолога и ревматолога.

Традиционно программа конференций предусматривает обсуждение синдрома Кавасаки. Профессор Г.А. Лыскина проводила клинические разборы синдрома Кавасаки и рассматривала тактику лечения в случае резистентности к ВВИГ. Н.Ю. Голованова информировала врачей о рефрактерном синдроме Кавасаки. Синдром (болезнь) Кавасаки – острый некротизирующий васкулит неясной этиологии, который чаще наблюдается у детей в возрасте до пяти лет. Морфологические изменения представлены деструктивно-пролиферативным васкулитом средних и мелких артерий, что клинически проявляется лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, поражением коронарных и других висцеральных артерий. Данный синдром – основная причина приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний у детей, поскольку поражение коронарных артерий приводит к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте. Своевременная диагностика синдрома Кавасаки, лечение ВВИГ и ацетилсалициловой кислотой, начатое до 7–10-го дня болезни, снижает риск формирования коронарных аневризм с 25 до 3–9% и риск летальных исходов с 2 до 0,1–0,5%. Именно поэтому у детей первых лет жизни с длительной лихорадкой в дифференциально-диагностический алгоритм следует включать синдром Кавасаки. Вместе с тем в 10–20% случаев имеет место резистентность к ВВИГ, критерием которой служит сохранение или развитие лихорадки после афебрильного периода через 36 часов после инфузии ВВИГ (2 г/кг). Резистентность обычно отмечается у пациентов, получивших ВВИГ в первые четыре дня, у детей первого года жизни, при высоких значениях С-реактивного белка. К факторам риска развития реф-

рактентности при синдроме Кавасаки относятся мужской пол, аритмия, возраст менее трех месяцев, полиорганное вовлечение, увеличение уровня С-реактивного белка после первого введения ВВИГ, уровень анемии < 10 г/л, тромбоцитопении < 150 × 10<sup>9</sup>/л, снижение альбумина сыворотки и контаминация вирусными инфекциями. Частота поражения коронарных артерий у резистентных больных достигает 30–80%. Около 80% пациентов, не ответивших на первую инфузию ВВИГ, положительно реагируют на второе введение препарата в той же дозе (2 г/кг). К другим возможным методам лечения таких пациентов относятся использование антагонистов фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, этанерцепт), ГКС, циклоспорина, циклофосфамида, метотрексата, проведение плазмафереза.

В ходе конференции профессор М.Г. Кантемирова затрагивала проблему острой ревматической лихорадки (ОРЛ) в детской кардиоревматологии. После подтверждения этиологической роли бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) в генезе ОРЛ, лечения, а главное, проведения профилактических мероприятий препаратами пенициллина заболеваемость во всех странах за 40 лет снизилась более чем в 100 раз. В России продолжается снижение заболеваемости ОРЛ, однако частота развития ревматических пороков сердца среди детей, перенесших ОРЛ, остается неизменной, а у подростков имеет тенденцию к увеличению. В последние годы в серологическом пейзаже БГСА преобладают ревматогенные серотипы стрептококка группы А, к которым относятся М1, М2, М3, М5, М6, М8. Вспышки ОРЛ обусловлены также неполным обследованием и лечением больных со стрептококковым тонзиллитом/фарингитом, недостаточным знанием клинической симптоматики острой фазы болезни, сни-

инфекции





жением настороженности врачей в отношении ОРЛ. Профессор М.Г. Кантемирова и ее коллеги с 2001 по 2014 г. наблюдали 51 ребенка с ОРЛ (79%) и повторной ревматической лихорадкой (21%). Четкая связь ОРЛ с носоглоточной инфекцией установлена только у 43% больных, что могло быть связано с субклиническим течением стрептококковой инфекции или латентным началом ревматического процесса. Среди клинических симптомов современного течения ОРЛ наряду с поражением сердца и суставов отмечалась высокая распространенность хорей (более 40%), а также анулярной сыпи (9%), что свидетельствовало об активности системного васкулита. В структуре ревмокардита преобладали эндомиокардит (70%), долипанкардит, вальвулит и миокардит (по 10%). При этом чаще, чем в предыдущие годы, регистрировалось сочетанное поражение клапанов сердца – митрального и аортального. Кроме того, выявлена еще одна особенность современного течения ревматического артрита – вовлечение в воспалительный процесс не только крупных, но и мелких суставов. При катамнестическом наблюдении авторы обозначили следующие причины повторной ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца: немотивированную отмену пенициллина пролонгированного действия через 2,5–3 года от начала лечения, нерегулярное введение препарата, гиподиагностику ОРЛ.

В последние годы все больше внимания уделяется изучению аутовоспалительных заболеваний/синдромов, представляющих гетерогенную группу редких генетических состояний, обусловленных нарушением взаимодействия регуляторов воспаления. Для них характерна периодическая лихорадка в сочетании с симптомами системного воспаления в отсутствие патогена. При этом признаки аутоиммунной агрессии

(аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты) не определяются. Современные данные об этих заболеваниях, их клинические особенности и дифференциальный диагноз, в том числе с инфекционными заболеваниями, были представлены профессором А.П. Продеусом и профессором С.О. Салугиной.

Аутовоспалительные синдромы обычно дебютируют в детском возрасте, иногда на первом году жизни, в связи с чем их своевременная диагностика является главным образом задачей педиатра. Большинство синдромов указанной группы, такие как семейная средиземноморская лихорадка, гипер-IgD-синдром, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей (TRAPS), криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS) – семейная холодовая крапивница (FCAS), синдром Макла – Уэлса (MWS), младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID), синдром Маршала (PFAPA) – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит, относятся к редкой патологии, имеют установленную генетическую природу – мутации генов, контролирующих различные факторы воспаления. Тем не менее их «редкость» во многом обусловлена трудностью диагностики и недостаточной информированностью педиатров. При этом шанс встретить пациента с данным заболеванием есть у каждого врача. Таким образом, ведущий признак аутовоспалительных заболеваний – рецидивирующий лихорадочный синдром – представляет сложную дифференциально-диагностическую задачу даже для опытного клинициста и требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов разного профиля.

При инфекционном процессе могут иметь место аритмии, коронарная недостаточность, перераспределение кровотока,

нарушения микроциркуляции, обусловленные микробными токсинами, дисбалансом водного и ионного обмена, изменением состава крови. К механизмам повреждения сердечно-сосудистой системы при инфекции относят прямое повреждение миокарда – «инфекционное сердце», комбинированное (прямое и иммуноопосредованное) цитотоксическое воздействие инфекционных агентов и их токсинов – миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит, ревмокардит. При этом возникают жизнеугрожающие состояния. Диагностике и терапии жизнеугрожающих инфекций у детей с врожденными пороками сердца был посвящен доклад профессора Е.А. Дегтяревой. Грозным жизнеугрожающим заболеванием является инфекционный эндокардит (ИЭ), представляющий собой тяжелое инфекционное (чаще бактериальное) системное заболевание с первоначальным (полипозно-язвенным) поражением одного или нескольких клапанов сердца и пристеночного эндокарда, сердечных перегородок, эндотелия больших внутригрудных сосудов и интракардиальных (интраваскулярных) имплантированных устройств (синтетических и биологических заплат, протезов клапанов сердца, сосудистых протезов, эндокардиальных электродов). Воспалительный процесс сопровождается бактериемией, деструкцией клапанов, тромбоэмболическим, тромбогеморрагическим, иммунокомплексным поражением внутренних органов. В отсутствие лечения – летальный исход. Инфекционный эндокардит у детей и подростков – заболевание редкое, у грудных детей – редчайшее – 3,0–4,3 случая на 1 млн населения в год. Однако у детей с врожденными пороками сердца частота в 15–140 раз выше, чем в общей популяции, – 6,1 впервые выявленных случаев на 1000 пациентов. В группу высокого риска входят дети с искусственными клапанами сердца (включая био-



## Итоги конференции

протезы и аллотрансплантаты), сложными «синими» врожденными пороками сердца (тетрада Фалло, транспозиция крупных артерий и др.), установленными системно-легочными шунтами. К особенностям современного течения ИЭ относятся увеличение числа ИЭ нативных клапанов, уменьшение роли зеленого стрептококка, возрастание роли стафилококка, в том числе метициллин-резистентных штаммов, повышение устойчивости к ванкомицину, высокая частота тромбоэмболических осложнений. Выделены новые формы ИЭ: песмейкерный, протезный, ИЭ наркоманов. Увеличилась частота ИЭ со стертой клинической симптоматикой, отрицательной гемокультурой. Этиология ИЭ представлена главным образом стафилококковой, стрептококковой, пневмококковой, сальмонеллезной и грибковой инфекциями. Выявление возбудителя играет ключевую роль в проведении адекватной антибактериальной терапии. Жизнеугрожающие состояния у детей с врожденными пороками сердца представлены также вирусной респираторной инфекцией, которая в этих случаях нередко приводит к сердечно-легочной недостаточности. Среди этих инфекций у детей первых двух лет жизни наибольшую опасность представляет респираторно-синцитиальная (РС) инфекция, протекающая в форме острого бронхоолита. 18% детей с врожденными пороками сердца умирают от острого бронхоолита. Факторы риска тяжелого течения РС вирусной инфекции – недоношенность, бронхолегочная дисплазия, врожденный порок сердца, иммунодефицит. Для профилактики РС-инфекции у детей младше 24 месяцев с риском ее тяжелого течения рекомендуется паливизумаб. Таким образом, бактериальные и вирусные инфекции, тропные к сердечно-сосудистым и бронхолегочным структурам, являются жизнеугрожающими

для детей с врожденным пороком сердца и требуют осторожности врачей, своевременной диагностики, адекватного лечения, первичной и вторичной профилактики.

При освещении темы внезапной смерти детей и подростков и ее профилактики профессор Е.А. Дегтярева отмечала, что частота внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет около 5% всех случаев смерти детей (от 1,5 до 8,0 на 100 000 в год). У новорожденных и детей первого полугодия жизни ВСС обычно происходит на фоне врожденных пороков сердца, на втором году жизни – при наличии миокардита, гипертрофической кардиомиопатии, аномалий коронарных артерий и системы проводимости, неполной хирургической коррекции врожденного порока сердца. Наиболее эффективным скрининговым методом прогнозирования ВСС служит тщательный анамнез с указанием на смерть молодых родственников, обморочные состояния. Массовое проведение электро- и эхокардиографического обследования экономически неоправданно в связи с малой частотой выявления патологии. Важно, что в 50% случаев ВСС предшествуют продромальные симптомы, среди которых чаще отмечаются боль в груди, синкопальные состояния. Предполагают также, что ВСС в 10% случаев является причиной синдрома внезапной детской смерти («смерть в колыбели») вследствие нераспознанной аритмии, в том числе связанной с удлинением интервала QT. Поскольку внезапная смерть нередко возникает на фоне острых респираторных вирусных инфекций, целесообразно учитывать факторы риска: недоношенность, первые три месяца жизни, тяжелое поражение центральной нервной системы, внутриутробную инфекцию, врожденные пороки развития, особенно сердца и крупных сосудов, хронические соматические заболевания, длительное

применение ГКС и цитостатиков. Наличие подобных факторов следует учитывать при определении показаний для госпитализации при острых респираторных заболеваниях.

Вопросы дифференциальной диагностики хронических диарей, в том числе установления инфекционного и неинфекционного генеза заболевания, в практике педиатра рассматривала профессор Н.И. Урсова. Несмотря на то что хроническая диарея, как правило, имеет неинфекционную природу, среди заболеваний, обусловленных воспалением, необходимо в первую очередь исключать бактериальные, вирусные, паразитарные инвазии, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, ишемический, коллагеновый, микроскопический, радиационный, эозинофильный колиты, синдром Бехчета и колиты, индуцированные лекарственными средствами. Не следует забывать, что гастроинтестинальный туберкулез характеризуется многообразием клинических проявлений, клинических масок (воспалительные заболевания кишечника, системные, злокачественные заболевания), что приводит к поздней диагностике, опасным для жизни осложнениям и частым летальным исходам. В развитии инфекционных форм кишечной патологии ведущую роль играют взаимодействие патогенности, вирулентности микроорганизма, его количество (критическое число) и состояние макроорганизма.

При классическом воспалении в организме мгновенно включается иммунновоспалительный механизм, направленный на элиминацию возбудителя. Если на начальных этапах воспалительный процесс не завершается, происходит постепенное накопление цитокинов, кининов, метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и других медиаторов, постоянно поддерживающих воспале-

инфекции



ние с повышением проницаемости кишечного барьера, дефектом барьерной функции иммунной системы, хронической бактериальной транслокацией. Маркером этого воспаления является примесь крови в кале, которая наблюдается при язвенном колите, инфекционном, ишемическом проктоколите (мезентериальный васкулит при системной красной волчанке, узелковом полиартериите, синдроме Сьегрена). Лекарственные препараты, в частности нестероидные противовоспалительные, гипотензивные, психотропные, наркотические, могут вызывать воспаление в любом сегменте кишечника. При ювенильной болезни Бехчета – системном васкулите в 34% случаев наблюдается эрозивно-язвенное поражение ЖКТ. Кровь в кале является патогномичным синдромом и при эозинофильном поражении кишечника у пациентов с пищевой аллергией. Диагностика проводится с помощью мониторинга результатов копрограммы, определения фекального лактоферрина, кальпротектина, прицельного скрининга на наличие простейших, гельминтов, их яиц в кале. Для исключения инфекционной природы заболевания выполняется бактериологический посев кала на *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, с помощью иммуноферментного анализа выявляются токсины *Clostridium difficile* А и В в кале.

При водянистой диарее проводят культуральные исследования фекалий на наличие возбудителей кишечных инфекций *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Microsporidia*, *Giardia*, *Coccidia*, *Cryptosporidium* spp., паразитов и их яиц. При этом типе диареи целесообразен поиск гормоноактивных опухолей (випома, карциноидный синдром, гастринома, медуллярная карцинома щитовидной железы). Не следует исключать врожденную секреторную диарею (врожденную хлоридную и врожденную натриевую диарею).

Осмотическая диарея возникает при накоплении осмотически активных веществ, вызывающих приток натрия и воды, вследствие нарушения всасывания при глютеновой, лямблиозной, ишемической и других энтеропатиях. Данный вид диареи наблюдается также при нарушении мембранного пищеварения на фоне дисахаридазной недостаточности, глюкозо-галактозной малабсорбции, недостаточности панкреатических ферментов, желчных кислот, уменьшении всасывающей поверхности кишечника у пациентов с синдромом короткой тонкой кишки, межкишечным свищом.

Говоря о тактике ведения детей с диареей, профессор Л.Н. Мазанкова подчеркивала необходимость учета коморбидных состояний. В настоящее время воспалительные заболевания кишечника относятся к междисциплинарной проблеме, поскольку триггерами их развития могут быть различные инфекции, в том числе кишечные, а тяжесть течения и отсутствие эффекта от гормональной терапии ГКС обусловлены активностью оппортунистических инфекций на фоне иммунодефицитных состояний. В связи с этим пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника должны находиться под наблюдением гастроэнтерологов, колопроктологов, инфекционистов, иммунологов. При ряде диарейных состояний доказана эффективность пробиотиков. Особую роль они играют в лечении коморбидных диарей, ассоциированных с инфекцией, вызванной *C. difficile*. Широкомасштабные исследования свойств различных штаммов пробиотических бактерий (LGG, BB-12 + *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*) позволяют рекомендовать их при разных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза. Профессор Т.В. Строкова освещала вопросы диагностики и лечения вирусных гепатитов

и болезней накопления, сопровождающихся поражением печени смешанного генеза. Наличие в популяции значительного числа носителей вирусов гепатита приводит к увеличению риска вертикального распространения инфекции. Заболевание, как правило, обнаруживают в среднем через пять лет после инфицирования, поэтому для более раннего выявления больных хроническим гепатитом необходимо внедрение в плановую диспансеризацию рутинного исследования маркеров гепатитов В и С. Хронический гепатит С – принципиально курабельное заболевание, достижение устойчивого вирусологического ответа ассоциировано с возможностью полной элиминации вируса и прекращением прогрессирования заболевания. Традиционно в рамках отдельных заседаний в ходе мероприятия обсуждаются проблемы, связанные с диагностикой и лечением герпесвирусных инфекций, в основном вызываемых вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса 6-го типа. Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна – Барр, представляет собой междисциплинарную проблему, поскольку клиническая картина характеризуется вариабельностью и полиморфизмом. Профессор Л.Н. Мазанкова неоднократно подчеркивала, что данная инфекция, являясь болезнью преимущественно молодого возраста, особое значение имеет в педиатрии. Ее клинические варианты представлены инфекционным мононуклеозом, лимфомой Беркитта, назофарингеальной карциномой, хронической персистирующей инфекцией. Острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, может протекать в виде инфекционного мононуклеоза, а также поражения различных органов и систем, в том числе центральной нервной системы. Персистирующая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, при



## Итоги конференции

реактивации вируса проявляется лимфопролиферативной, рецидивирующей формой (слабость, потливость, субфебрилитет, артралгии, миалгии, цефалгии, папуло-везикулезная экзантема, кашель, заложенность носа, абдоминальный синдром, гепатомегалия, эмоциональная лабильность, депрессия, ухудшение сна, памяти, внимания, интеллекта), иммунодефицитным состоянием с присоединением бактериальной и грибковой инфекции. При этом в крови отмечаются относительный или абсолютный лимфоцитоз, анемия, атипичные мононуклеары, тромбоцитопения, лейкопения. По-особому инфекция протекает у лиц с иммунной недостаточностью (больные с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, онкологическими заболеваниями), когда при генерализованных формах инфекции поражаются центральная и периферическая нервная система, а также другие внутренние органы (миокардит, гломерулонефрит, менингоэнцефалит, лимфоцитарный интерстициальный пневмонит, тяжелые формы гепатита). Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, является этиологическим агентом пневмонии у 20% онкологических и гематологических больных. В то же время описаны заболевания человека, ассоциированные с вирусом Эпштейна – Барр (болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, гепатиты, нефриты, рак желудка, гемофагocитарный синдром, волосатоклеточная лейкоплакия, синдром хронической усталости, лимфомы, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека, менингоэнцефалиты, синдром Стивенса – Джонсона, микропсия, рассеянный склероз). Таким образом, на современном этапе на фоне роста популяционного иммунодефицита распространение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, может представлять реальную опасность для здоровья детей и при-

водить к поражению различных органов и систем под маской соматических заболеваний. Именно поэтому необходимо широкое внедрение эффективных методов диагностики и лечения инфекции для успешного решения многих проблем междисциплинарного характера.

Профессор А.П. Продеус, акцентируя внимание на практических подходах к иммунодефицитам, не раз обращал внимание аудитории на то, что основной функцией иммунной системы является поддержание гомеостаза, иммунологический надзор, а не только обеспечение защитных реакций, как принято считать. Кроме того, вопреки распространенному мнению, нельзя рассматривать адаптивный иммунитет как основную составляющую иммунных защитных реакций. Наоборот, более важную функцию, особенно у детей младшего возраста, в обеспечении защиты, в частности от инфекций, выполняет врожденный иммунитет. Педиатр должен знать этапы как внутриутробного, так и постнатального развития иммунной системы ребенка, что важно не только для оценки ее функции и вынесения заключения о наличии нарушений, но и для адекватной интерпретации изменений показателей иммунного ответа на инфекцию. В частности, снижение продукции лимфокинов, показателей активности клеточного звена иммунитета, фагоцитоза и активации комплемента у новорожденных и детей раннего возраста следует рассматривать как транзитное физиологическое состояние и четко дифференцировать с иммунодефицитами. Важно учитывать характер заболеваний, главным образом инфекционных, возникающих при различных иммунодефицитах. Так, при дефектах гуморального иммунитета отмечаются рецидивирующие инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов, возбудителями которых чаще являются пиогенные бактерии.

Клеточные иммунодефициты следует заподозрить при наличии у ребенка рецидивирующих вирусных и грибковых инфекций. Не исключено развитие онкологических и аутоиммунных заболеваний. Лимфадениты, абсцессы с локализацией в различных органах, вызванные каталаза-продуцирующими бактериями (*Staphylococcus*, *Serratia*, *Klebsiella*, *E. coli*), грибковые поражения слизистых оболочек служат индикатором дефектов фагоцитоза. Системные инфекции, менингит сопровождают дефекты системы комплемента. При этом среди возбудителей инфекций преобладают стрептококки, гемофильная палочка, нейссерии, реже герпесвирусы (CMV, HSV). Помимо анализа клинической картины в диагностике иммунодефицитов существенную роль играет тщательный анамнез с анализом родословной ребенка. Принципиально важна последовательность постановки диагноза: вначале оцениваются клиничко-анамнестические данные, устанавливается предварительный диагноз. Только после этого выполняются лабораторные исследования. Таким образом, иммунологическое тестирование проводится исключительно для решения конкретной клинической задачи.

На конференциях «Инфекционные аспекты соматической патологии» профессором Д.Ю. Овсянниковым неоднократно обсуждалось значение аллергии при инфекционных заболеваниях и инфекции как триггера в развитии аллергопатологии. При наличии у ребенка бронхиальной астмы (БА) наиболее частыми ошибочными диагнозами являются рецидивирующий обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный аллергический бронхит, респираторный аллергоз, формирующаяся БА, астматический бронхит. Это обусловлено тем, что БА нередко протекает под маской рецидивирующих респираторных инфекций (часто болеющие

инфекции





дети (ЧБД)), рецидивирующих пневмоний, а затяжной бактериальный бронхит – под маской БА. Так, у 40% детей с рецидивирующими респираторными инфекциями впервые установлен диагноз БА, у 8,1% ЧБД впервые диагностированы аллергический ринит и БА, а 80% детей с БА относятся к часто болеющим. Частота аллергического ринита и БА у ЧБД достигает 20–40%. В связи с этим важно максимально рано выявлять детей с аллергическими заболеваниями и выделять их из группы ЧБД. Основными диагностическими критериями при этом служат отягощенная аллергическими заболеваниями наследственность, наличие сопутствующих аллергических заболеваний, результаты аллерготестов, эффективность антибактериальной терапии и лечения ингаляционными бронхолитиками и ГКС. Кроме того, астма может манифестировать с повторных пневмоний. Так, в 80% случаев недиагностированная и неконтролируемая астма выявляется у детей с повторными пневмониями. Затяжной бактериальный бронхит, или детский хронический бронхит, также следует дифференцировать с БА. Частота его возникновения у детей с хроническим влажным кашлем (свыше четырех недель), по данным исследователей разных стран, составляет 23,4–76%. Диагностическими критериями заболевания служат влажный кашель более четырех недель, идентификация бактериальной инфекции нижних дыхательных путей при посеве бронхоальвеолярного лаважа, прекращение кашля после лечения антибиотиками в течение двух недель (амоксциллин + клавулановая кислота), отсутствие альтернативной этиологии хронического кашля. Чаще болеют мальчики в возрасте от трех до шести лет. Влажный кашель (не сухой, как при астме) имеет место в любое время суток (как днем, так и ночью), а также после физической нагрузки. При на-

личии бронхомаляции возможен стридор, а наличие свистящих хрипов симулирует установление диагноза БА. При обследовании обнаруживается нейтрофилия мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, на рентгенограммах органов грудной клетки патологические изменения не визуализируются или выявляется утолщение стенок бронхов, усиление легочного рисунка. Этиология затяжного бактериального бронхита представлена *Haemophilus influenzae* – 49%, *Streptococcus pneumoniae* – 21%, *Moraxella catarrhalis* – 17%, *Staphylococcus aureus* – 12%. Факторы, предрасполагающие к развитию заболевания: наличие в анамнезе инвазивных вмешательств (длительная искусственная вентиляция легких, операции на сердце), неблагоприятные социально-экономические условия (бедность), трахеомаляция – 74%, ларингомаляция – 20%. Дифференциальную диагностику проводят с муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, врожденными пороками развития бронхолегочной системы, инородными телами бронхов. Противоастматическая терапия неэффективна. Тем не менее среди детей с затяжным бактериальным бронхитом 45% имеют диагноз БА, а 59% получают ингаляционные ГКС. Применяются амоксициллин и клавулановая кислота 40 мг/кг веса в течение двух – четырех недель. В ряде публикаций указано на необходимость шестимесячной терапии.

Особый интерес вызывает тема паразитарных заболеваний у детей. По мнению Е.А. Черниковой, актуальность диагностики таких заболеваний обусловлена как широким распространением, так и эпидемиологической ситуацией, связанной с ростом потоков мигрантов из стран СНГ и стран Ближнего Востока, эндемичных по паразитарным болезням. К причинам, затрудняющим диагностику паразитозов, относятся отсутствие острой клинической

картины, недостаточное представление врачей о симптоматике и диагностике паразитарных болезней, низкая квалификация врачей-лаборантов, работающих в клиничко-диагностических лабораториях. Знание основ паразитологии важно для врачей многих специальностей (хирурги, терапевты, инфекционисты, аллергологи-иммунологи, дерматоневрологи, лаборанты-диагносты), поскольку именно они на начальном этапе проводят дифференциальную диагностику с паразитарной инвазией. Необходимо учитывать пути распространения паразита, его жизненный цикл, особенности проникновения в организм человека, патогенез заболевания, а также симптомы, при наличии которых проводится дифференциальная диагностика. Так, при анизакидозе, трихинеллезе и токсокарозе могут наблюдаться симптомы ревматических болезней и болезней соединительной ткани. Аскаридоз и висцеральная *Larva migrans* могут сопровождаться миелорадикулитом и энцефалопатией. Цистный эхинококкоз легких следует дифференцировать с синдромом Панкоста и опухолью легкого. Клиническими масками трихинеллеза являются дерматомикоз, васкулит, острый аппендицит. Под маской энцефалита неясного генеза и опухоли головного мозга может скрываться парагонимоз. Для лечения больного паразитарной инвазией важно правильно подобрать противопаразитарные препараты.

Итоги междисциплинарной научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», в ходе которой обсуждаются наиболее актуальные вопросы, касающиеся не только инфекционных заболеваний у детей, но и их взаимосвязи с соматической патологией, подтверждают необходимость совершенствования знаний педиатров, детских инфекционистов и врачей других специальностей. ☺