

ОТДЕЛЕНИЮ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ МОНИКИ – 45 ЛЕТ. НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина, Л.А. Галкина, Е.Е. Целипанова

Ведущая роль в структуре заболеваемости и летальности детей принадлежит инфекционным заболеваниям. В России, и в том числе Московской области, сохраняется эпидемиологическое неблагополучие, способствующее стабильно высоким показателям заболеваемости острыми респираторными, кишечными инфекциями, вирусными гепатитами, а также росту частоты регистрации некоторых капельных (краснуха, мононуклеоз) и социально-обусловленных инфекций (туберкулез, ВИЧ-инфекция). В 2002г. в Московской области среди детей до 14 лет зарегистрировано 816 303 случаев ОРВИ и гриппа и 13 595 – острых кишечных инфекций различной этиологии. Показатели заболеваемости на 100 тыс. детского населения составили: ОРВИ – 70 719,4, грипп – 2 513,0, острые кишечные инфекции установленной этиологии – 155,5, неустановленной – 1 065,6. Отмечен рост заболеваемости ротавирусной инфекцией в 4,84 раза, краснухой – в 1,5 раза, СПИД – в 1,94 раза. По-прежнему высока детская летальность при менингококковой инфекции (13 летальных исходов в 2002 г.), ежегодно регистрируются летальные случаи при ОРВИ, дифтерии и кишечных инфекциях. К основным причинам существующего положения следует отнести социальную и экономическую нестабильность, неблагоприятную экологическую обстановку, снижение индивидуальной иммунологической резистентности организма. Кроме того, в детском возрасте, когда собственная иммунологическая система находится в стадии становления, вероятность развития тяжелых форм инфекционных заболеваний, затяжного течения, хронизации и повторного инфицирования достаточно высока.

Последние годы характеризуются значительным скачком в развитии диагностических методов исследования инфекционных заболеваний, в том числе микробиологических, генодиагностических, иммунологических, что способствовало существенному расширению представлений о роли инфекционных агентов в развитии патологических процессов у человека. Среди вновь выявленных, с доказанной нозологической самостоятельностью, инфекций можно указать лайм-боррелиоз, кампилобактериоз, ротавирусную инфекцию, криптоспоридиоз и др. Помимо этого, доказана ведущая роль инфекции в развитии ряда соматических заболеваний, например – *Helicobacter pylori* при хроническом гастрите и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др. Снижение индивидуальной противoinфекционной реактивности организма, а также общих показателей здоровья детской популяции привело к повышению значимости условно-патогенной микрофлоры в развитии инфекционного процесса. Атипичное течение, тяжелые формы болезни с высоким риском генерализации инфекции и внутриклеточное персистирование микробов определяют особые затруднения специалистов в проведении терапевтических мероприятий.

Весомую роль в управлении некоторыми инфекциями играет вакцинапрофилактика. В современный национальный календарь обязатель-

ной вакцинопрофилактики включена вакцинация против краснухи и гепатита В; доказана эффективность вакцины против Нib-инфекции. Работа педиатрической службы проводится в соответствии с Программой ВОЗ по ликвидации полиомиелита и кори. Вместе с тем, все еще велико число непривитых детей против гепатита В, краснухи, а нередко против дифтерии и полиомиелита, в том числе и в ряде регионов Московской области.

Несомненные успехи лечения инфекционных заболеваний достигнуты в связи с использованием современных антибактериальных и противовирусных средств. Однако рост числа полирезистентных штаммов к широко используемым антибактериальным препаратам, частота возникновения аллергических и других побочных реакций, в том числе и отрицательное воздействие на биоценоз различных локусов организма, снижают эффективность их использования. Все вышесказанное определяет необходимость постоянного изучения инфекционных заболеваний у детей.

С момента своего создания (1958 г.) и за весь сорокапятилетний период деятельности отделения детских инфекций МОНИКИ направления его научных исследований определялись нуждами Московской области — необходимостью разработки и совершенствования методов профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей с целью снижения заболеваемости и летальности, систематической подготовки и повышения квалификации врачей.

На первых этапах работы усилия были направлены на борьбу с такими инфекциями, как дифтерия и корь. Совместные мероприятия врачей, работников санитарно-эпидемиологической службы и сотрудников отделения детских инфекций по широкому внедрению методов активной иммунизации на организм привитого ребенка, совершенствованию диагностики и лечения завершились резким снижением уровня заболеваемости и летальности от дифтерии и кори среди детей Московской области.

Учитывая повсеместное распространение дизентерии и сальмонеллеза, в том числе и госпитальных форм инфекции, вызванной сальмонеллой тифимуриум, высокие показатели заболеваемости, летальности и значительную частоту формирования хронического течения, ряд научных исследований был посвящен изучению данной проблемы. При проведении специальных методов исследования с определением ферментативного, биохимического и колициногенного типа шигелл было установлено, что длительность шигеллезного процесса нередко определяется реинфицированием различными штаммами шигелл. Изучение механизмов распространения и свойств госпитальных штаммов сальмонелл, разработка мер профилактики и рациональных схем терапии позволили организовать комплекс мероприятий по ликвидации вспышек нозокомиального сальмонеллеза в стационарах Московской области, снижению показателей заболеваемости и летальности.

Слабая ориентация практических врачей в вопросах клинической и лабораторной диагностики ряда инфекционных заболеваний предопределила серию научных исследований по расшифровке этиологии инфекционного процесса. Комплексные клинико-лабораторные исследования с изу-

чением широкого спектра патогенной и условно-патогенной микрофлоры подтвердили этиологическую неоднородность и самостоятельность кишечных расстройств при гнойно-воспалительных заболеваниях у новорожденных и ведущую роль в их развитии грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов. Разработаны критерии диагностики кишечных расстройств у детей первого месяца жизни.

Специальные методы исследования, предпринятые с целью расшифровки этиологии острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, позволили установить определенную роль H1b-инфекции, пневмоцистоза, микоплазмоза в развитии респираторной инфекции, уточнить особенности клинического течения и терапевтические подходы к лечению.

Результатом серии работ, посвященной изучению этиологии диарейного синдрома у детей, является подтверждение нозологической самостоятельности диагноза «вирусные диареи». В большинстве случаев этиологическим агентом, обуславливающим развитие вирусной диареи, являются ротавирусы. Ротавирусные гастроэнтериты — наиболее распространенная кишечная инфекция детского возраста, зачастую протекающая в виде вспышек с вовлечением большого числа детей. Определена сравнительная эффективность различных методов диагностики, разработаны алгоритмы для прогнозирования и тактика лечения тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита у детей раннего возраста.

Многочисленные исследования проведены по выявлению безжелтушных форм вирусного гепатита А, дифференцировке клинических проявлений гепатитов А и В, изучению кининогенеза затяжного течения вирусных гепатитов, синдрома вегетососудистой дистонии и поражения поджелудочной железы, лечению фульминантных форм с применением обменного переливания крови.

Полиморфизм клинических проявлений, недостаточная осведомленность работников практического здравоохранения с некоторыми из них и, как следствие, затруднения в ранней диагностике и выборе рациональной терапии послужили основанием для изучения проблем иерсиниозов. Определена роль иерсиниозной инфекции в развитии абдоминального синдрома у детей различных возрастных групп, уточнены критерии диагностики иерсиниозов на ранних этапах инфекции, впервые разработана схема применения поливалентного иерсиниозного бактериофага и показания к назначению иммунокоррекции.

Начало 90-х годов прошлого столетия характеризовалось ростом заболеваемости дифтерией и коклюшем в России и Московской области. Соответственно возросла частота тяжелых форм заболеваний и показателей летальности, особенно среди детей младших возрастных групп. Ограниченная эффективность антибактериальных средств в лечении указанных инфекций обусловлена ведущей ролью экзотоксинов в патогенезе инфекционного процесса. Благодаря новым технологиям производства и созданию специфических человеческих иммуноглобулиновых препаратов последние широко внедрялись в практику работы инфекционных отделений области, что позволило снизить летальность и осложнения лечения при дифтерии и коклюше.

Наши работы клиники последнего десятилетия посвящены терапии бактериальных, вирусных и смешанных вирусно-бактериальных инфекций у детей. Этиотропные препараты при многих инфекционных заболеваниях являются лишь частью комплексной терапии, в которой в последнее время на первый план выступает патогенетическое лечение. Особого внимания при этом заслуживают иммунореабилитационные мероприятия, которые являются потребностью современной экологии человека.

Изучение иммунологической резистентности и микроэкологии различных локусов организма у больных с респираторными и кишечными инфекциями выявило нарушения различных факторов противоинфекционной защиты у большинства детей, особенно первых лет жизни. Обращает внимание высокая частота отягощенного преморбидного состояния (60-80%) и сочетанного течения инфекции (до 75%). Изменения количественного и качественного состава микрофлоры кишечника отмечены у 93,3%, а глубокий дисбиоз верхних дыхательных путей с обнаружением грамотрицательной микрофлоры и ассоциаций различных видов бактерий — у 62,5% обследованных детей с ОРВИ. У половины больных кишечными инфекциями при исследовании микробиоценоза толстого кишечника зарегистрировано отсутствие роста облигатной бифидо- и лактофлоры, снижение количества нормальной кишечной палочки — в 30-75% наблюдений (в зависимости от этиологии инфекции), при выявлении гемолизирующих форм — у 25-30% детей.

Обнаружено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов у половины детей грудного возраста, больных острыми кишечными инфекциями. У большинства фагоцитоз имел незавершенный характер. При изучении показателей гуморального иммунитета в остром периоде инфекционного заболевания наибольшие отклонения выявлены в отношении сывороточного IgA, лишь у трети его значения соответствовали средним регистрируемым значениям. Определено большое число низких показателей сывороточного интерферона, особенно при сочетанном течении респираторной и кишечной инфекции, но даже у больных ОРВИ дефицит интерферонообразования имел место в 40% случаев.

Таким образом, исследования последних лет позволили обосновать необходимость включения в комплексную терапию инфекционных заболеваний у детей высокоактивных средств, способных повышать противоинфекционную резистентность организма. К последним можно отнести различные иммунобиологические препараты: пробиотические, иммунные и интерфероновые. Их преимуществами являются минимум отрицательных побочных эффектов и удобство применения, что имеет немаловажное значение для педиатрической практики.

Обобщение многоплановых клинико-лабораторных исследований последних лет, проведенных на большом клиническом материале (под наблюдением находилось более 3000 детей с различными инфекционными заболеваниями) позволило установить необходимость коррекции нарушений микробиологических экосистем организма, наряду с местным гуморальным иммунитетом обеспечивающих колонизационную резистентность организма. Изучена эффективность отечественных пробиотиков нового поколения — бифидумбактерина-форте, пробифора, аципола, ацилакта,

«биовестин-лакто». Доказана их высокая антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и возможность применения в качестве единственного терапевтического средства в лечении ряда острых кишечных инфекций. Использование пробиотиков в комплексной терапии респираторных инфекций и острой и хронической патологии желудочно-кишечного тракта сокращает продолжительность лечения, в том числе и антибиотиками, на 1,5 – 2 дня, повышает бактериологическую и вирусологическую санацию и результативность лечения на 10-30%, улучшает исходы заболевания. Отмечено положительное влияние пробиотиков на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника больных детей. Их состояние после окончания лечения характеризовалось существенным снижением частоты обнаружения гемолизующих форм кишечной палочки (в 2-2,5 раза), условно-патогенных энтеробактерий (в 2-3 раза), коагулазоотрицательных стафилококков и грибов рода Кандида при восстановлении концентраций бифидо- (до 92,5%) и лактобактерий (до 60%).

Немаловажной проблемой лечения инфекционных заболеваний является повторное, порой длительное, выделение возбудителя, несмотря на неоднократные курсы этиотропной терапии. Это объясняется ростом числа полирезистентных штаммов микроорганизмов к наиболее часто применяемым антибактериальным средствам и фагам. Получены данные, свидетельствующие, что санирующая активность пробиотиков на основе культуры бифидобактерий вида *B. adolescentis* в три раза выше обычного бифидумбактрина. Биопрепараты, в состав которых включен указанный штамм бифидобактерий, в качестве единственного средства эффективны при отсутствии бактериологической санации после безуспешной предшествующей терапии в 88% случаев сальмонеллеза, 93% – дизентерии, 100% – эшерихиоза и 60% при затяжных кишечных инфекциях, обусловленных условно-патогенными бактериями.

Разработаны конкретные показания к применению новых отечественных пробиотиков и схемы их назначения у детей при различной инфекционной патологии с учетом состава препаратов.

Новым и перспективным направлением лечения инфекционных заболеваний является использование энтеральных титрованных иммуноглобулиновых препаратов (противоротавирусный иммуноглобулин, КИП-комплексный иммуноглобулиновый препарат, противошигеллезный лактоглобулин). Эти препараты способны оказывать высокий терапевтический и санирующий эффект. Энтеральный специфический иммуноглобулин в качестве единственного этиотропного средства для лечения ротавирусного гастроэнтерита оказался эффективным в 100% случаев, сроки выздоровления сокращались на 2-3 дня, и на 36% возрастала частота вирусологической санации перед выпиской из стационара. В сочетании с КИП этиотропная терапия была результативнее в 1,5 раза. У больных дизентерией Зонне и Флекснера, получавших противошигеллезный лактоглобулин без традиционного использования антибиотиков, быстро (1-1,5 дня) исчезали проявления интоксикации, продолжительность гемоколита, даже при выраженном кишечном синдроме, ограничивалась 1-3-мя днями, отсутствовало повторное выделение возбудителя после лечения.

Впервые доказана целесообразность применения человеческого рекомбинантного альфа-2-интерферона у ряда больных при лечении острых кишечных инфекций, мононуклеозе, коклюше. Установлена эффективность новых методов применения интерферона у детей — ректального и энтерального (таблетированная форма). Показано, что при ректальном и энтеральном введении у больных вирусными, бактериальными и вирусно-бактериальными кишечными инфекциями рекомбинантный альфа-2-интерферон не только способствует быстрейшему выздоровлению и улучшению исходов заболевания (повышение эффективности терапии на 20-25% и санации от возбудителя на 15-30%), но и стабилизирует измененные показатели фагоцитоза и клеточного иммунитета, препятствует угнетению продукции гамма-интерферона при развитии инфекционного процесса, активирует местный секреторный иммунитет. Побочные эффекты интерферонотерапии при указанных способах введения отсутствовали, в том числе и отрицательное влияние на состояние микрофлоры кишечника.

В последние годы разработан новый комплексный иммунобиологический препарат, кипферон, суппозитории, состоящий из человеческого рекомбинантного альфа-2-интерферона и КИП, что позволило дополнить положительные свойства каждого компонента при одномоментном применении. Кипферон использовался в комплексной терапии более 200 детей с различными вирусно-бактериальными инфекциями (ОРВИ, ангины, острыми кишечными инфекциями). Получены клиничко-лабораторные доказательства целесообразности его применения у детей с отягощенным преморбидным состоянием, сопутствующей патологией, с целью повышения как эффективности лечения, так и защитных иммунологических механизмов организма больного ребенка.

Продолжена разработка нового направления патогенетической терапии кишечных инфекций у детей — энтеросорбции, направленной на связывание не только микроорганизмов, но и токсинов и продуктов их жизнедеятельности. Проведена оценка эффективности отечественных (СУМС-1) и зарубежных (смекта) энтеросорбентов.

Большой раздел научных исследований посвящен разработке мероприятий по предупреждению распространения инфекционных заболеваний и оздоровлению детей различного возраста. Было показано, что большинство детей, посещающих детские дошкольные коллективы, имеют количественные и качественные нарушения микрофлоры (снижение бифидобактерий, рост низкоферментирующих эшерихий и ассоциации энтеробактерий обнаружены в 68% наблюдений), а дефекты иммунологических показателей — 65-70% детей. Предложенная схема оздоровления с включением новых иммунобиологических препаратов позволила на 20% сократить заболеваемость и улучшить показатели здоровья детей.

Тесное сотрудничество с ведущими научными учреждениями страны (МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, ЦНИИЭ, Институт вирусологии РАМН, НИИЭ им. Н.Ф. Гамалеи, ГИСК им. Л.А. Тарасевича) обусловило высокий уровень лабораторных исследований, проводимых в отделении, и возможность участия в научных начинаниях по многим про-

блемам. Отделение детских инфекций МОНИКИ является базой ГИСК им. Л.А. Тарасевича для проведения клинических испытаний эффективности препаратов, используемых для лечения инфекционных заболеваний у детей.

Итоги многогранной сорокапятилетней научной деятельности нашли отражение в 32 диссертационных работах, в том числе за последние 10 лет — 14, из них 4 — докторских и 28 — кандидатских. Издано 12 тематических сборников научных работ детского инфекционного отделения (4 — за последние 10 лет). Три научных исследования удостоены медалей ВДНХ. С 1993 года сотрудники отделения приняли участие в издании двух учебников по инфекционным болезням, шести монографий. Утверждено и издано 4 методических рекомендации, 18 пособий для врачей и учебных пособий. Опубликовано 223 статьи, в том числе 75 — в журналах, 148 — в сборниках научных работ, материалах международных и всероссийских конференций, тезисах съездов, симпозиумов. Подано 14 заявок на изобретение, по 13 из них получены патенты. Результаты исследований оформлены в виде 203 докладов на съездах, конгрессах и конференциях различного уровня.

В свете изложенного очевидно, что круг научных проблем, решаемых сотрудниками отделения, достаточно широк, их актуальность и необходимость определяется постоянно меняющейся экологической и эпидемиологической обстановкой, в том числе и в Московской области, постоянно накапливающимися данными фундаментальных и прикладных исследований, разработкой новейших терапевтических средств. Изменение структуры инфекционной патологии, характера и особенностей ее развития требуют дальнейшего изучения не только этиологической роли возбудителей, но и уточнения целей и задач комплексного лечения инфекционных заболеваний. В условиях широкого распространения заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами и отличающихся затяжным и хроническим течением, сопровождающихся неполноценным иммунным ответом и длительным носительством инфекционного агента, становится очевидной необходимость приоритетного повышения защитных сил организма ребенка. Это является основной задачей при разработке тактики патогенетического лечения.

Не вызывает сомнения перспективность научных изысканий, направленных на предупреждение распространения инфекций, особенно управляемых с помощью вакцинопрофилактики. На повестке дня повсеместное внедрение в практику работы педиатрической и эпидемиологической служб мероприятий, осуществляемых в соответствии с Программами ВОЗ по ликвидации полиомиелита и кори, а в ближайшей перспективе — приобретенной и врожденной форм краснухи.

Отличительной чертой работы отделения детских инфекций МОНИКИ, с момента создания и на протяжении 45 лет деятельности, является тесная связь научных разработок с практикой здравоохранения Московской области. Поэтому и в дальнейшем решаемые в отделении научные задачи, базируясь на фундаментальных и прикладных достижениях науки в области инфекционной патологии, будут определяться прежде всего насущными потребностями практического здравоохранения области.