

Инфекции, кардиопатология и иммунодефицитные состояния: причинно-следственные связи

(Итоги VIII научно-практической конференции

«Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», май 2015 г.)

А.А. Чебуркин, Л.Н. Мазанкова, А.П. Продеус

Тема взаимосвязи инфекционных и соматических заболеваний в педиатрии последние годы активно развивается как детскими инфекционистами, так и специалистами всех направлений педиатрической науки и практики. Итоги этой работы на протяжении 8 лет обсуждаются на ежегодных конференциях «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», начало которым было положено в 2008 г., когда сотрудниками кафедры детских инфекционных болезней РМАПО было предложено объединить силы врачей-инфекционистов и других специальностей для исследования влияния инфекционных болезней на возникновение и течение соматических заболеваний, а также определения особенностей течения инфекционного процесса у детей при наличии различной соматической патологии. Прошедшая 21 мая 2015 г. в ГБОУ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского очередная VIII конференция была организована кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО, кафедрой факультетской педиатрии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедрой педиатрии медицинского факультета РУДН, Департаментом здравоохранения города Москвы. В этом году в тематике конференции был сделан акцент на обсуждении кардиоревматологической патологии, ассоциированной с инфекциями, иммунодефицитных состояний у детей с инфекционными заболеваниями, анализу осложнений и исходов нейроинфекций. При этом инициатива прошлого года – проведение образовательных семинаров для педиатров в рамках непрерывного профессионального образования – была продолжена в виде семинара «Иммунодефицитные состояния у детей с инфекционной патологией».

В пленарном докладе «Анализ работы детской инфекционной городской службы за 2014 г. и предложения по ее перспективному развитию» проф. Л.Н. Мазанкова отметила, что в структуре инфекционной заболеваемости продолжают доминировать грипп и ОРВИ, однако благодаря вакцинации заболеваемость гриппом снизилась в 9,5 раз. Появилась тенденция к снижению числа внебольничных пневмоний, однако остаются актуальными их своевременная диагностика и лечение. Сохраняется также проблема этиологической расшифровки острых кишечных инфекций – только у 24,3% больных верифицируется возбудитель инфекции. Среди этих заболеваний по-прежнему преобладает ротавирусная инфекция, во многих стационарах Москвы диагностируется норовирусная инфекция. В 2014 г. пока-

затель заболеваемости составил 1275,19 на 100 000, что на 10,3% ниже, чем 2013 г., в основном за счет сокращения числа вирусных диарей. Однако наблюдается тенденция к росту заболеваемости бактериальными инфекциями. К положительным тенденциям следует также отнести существенное снижение заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами, соответственно на 44,8 и 21,9%. Существенно снизилась заболеваемость нейроинфекциями – менингококковой (на 41,5%) и энтеровирусным менингитом (в 4,7 раза). В 2014 г. отмечено также снижение заболеваемости некоторыми традиционно «детскими» инфекциями: коклюшем (на 33,6%), эпидемическим паротитом, инфекционным мононуклеозом, гемофильной инфекцией. Однако опасность вызывает рост заболеваемости скарлатиной, токсоплазмозом и особенно – ветряной оспой (2179,77 против 1736,14) и корью (в 1,5 раза, показатель заболеваемости – 15,47 на 100 000). Среди задач развития детской инфекционной службы Л.Н. Мазанкова отметила совершенствование вакцинопрофилактики (поддержание охвата вакцинацией не ниже 96%, внедрение активной иммунизации против ротавирусной инфекции, ветряной оспы, вирусного гепатита А); реорганизацию детских инфекционных отделений в специализированные боксированные отделения, организацию инфекционной службы в многопрофильных детских стационарах и др.

При обсуждении проблем в детской кардиоревматологии М.Г. Кантемирова (доклад «Острая ревматическая лихорадка: от А.А. Киселя до наших дней», РУДН, Медицинский институт, кафедра педиатрии МДГКБ в соавторстве с О.А. Коровиной, Ю.Ю. Новиковой) отметила, что после признания этиологической роли бета-гемолитического стрептококка группы А в генезе острой ревматической лихорадки, внедрения лечения и профилактики препаратами пенициллина заболеваемость во всех странах за 40 лет снизилась более чем в 100 раз. В России продолжается снижение заболеваемости, однако частота развития ревматических пороков сердца среди детей, перенесших острую ревматическую лихорадку, даже имеет тенденцию к увеличению. Были представлены результаты собственных наблюдений 51 ребенка с острой и повторной ревматической лихорадкой. Четкая связь с носоглоточной инфекцией была установлена только у 43% больных. Среди клинических симптомов современного течения ревматической лихорадки авторы отметили наряду с поражением

сердца и суставов высокую частоту хореи (более 40%) а также — анулярной сыпи (9%), что свидетельствовало об активности системного васкулита. В структуре ревмокардита преобладал эндомиокардит (70%). Чаще, чем в предыдущие годы, встречалось сочетанное поражение клапанов сердца; еще одна особенность современного течения ревматического артрита — вовлечение в процесс не только крупных, но и мелких суставов.

В докладе «Этиологическая структура и современные особенности перикардитов у детей» сотрудников кафедры детских болезней РУДН, МДКГБ (Кантемирова М.Г., Коровина О.А., Шокин А.А.) были представлены результаты обследования 86 детей с заболеваниями перикарда. У 65% детей были инфекционные перикардиты, из которых на долю бактериальных приходилось 8%; вирусных, ассоциированных с герпесвирусами и вирусами Коксаки, — 14%; микоплазменно-хламидийных — 11,6% и смешанной этиологии — 7%. Реже — у 7% пациентов — перикардит встречался при системных аутоиммунных заболеваниях. Наиболее тяжелым было течение бактериальных перикардитов, этиология которых представлена стрептококками (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и *H. Influenzae*. При этиотропном лечении рекомендуется учитывать возможность сочетанного инфицирования вирусами, используя наряду с антибиотиками внутривенные иммуноглобулины, препараты рекомбинантных интерферонов и при ассоциации с герпесвирусной инфекцией — ацикловир. Противовоспалительная терапия проводится с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов и при наличии показаний — иммунодепрессантов.

В сообщении «"Внезапная" смерть детей и подростков, вопросы профилактики» (Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Тюлькина С.А.) авторы отметили, что частота внезапной сердечной смерти 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 внезапная сердечная смерть обычно происходит на фоне врожденных пороков сердца, у детей после 1-го года жизни — при наличии миокардита, гипертрофической кардиомиопатии, аномалий коронарных артерий и системы проводимости, неполной хирургической коррекции врожденного порока сердца. Наиболее эффективным скрининговым методом прогнозирования является тщательный анамнез с указанием на смерть молодых родственников, обморочные состояния. Среди продромальных симптомов отмечают боль в груди, синкопальные состояния. Поскольку внезапная смерть часто возникает на фоне ОРВИ, целесообразно учитывать факторы риска, реализующиеся на фоне инфекции: недоношенность, первые 3 мес жизни, тяжелое поражение ЦНС, внутриутробная инфекция, врожденные пороки развития, особенно — сердца и крупных сосудов,

хронические соматические заболевания, длительное применение глюкокортикостероидов и цитостатиков.

В рамках симпозиума, посвященного нейроринфекциям, обсуждались проблемы, связанные с иксодовым клещевым боррелиозом в Москве (Зверева Н.Н., Шакарян А.К.). Отмечено, что заболеваемость клещевым боррелиозом в 2013 г. составила 638 случаев (из них — 54 ребенка), в 2014 г. — 761 (49 детей). Наибольшее число (57%) заболевших жителей Москвы заразились в Московской области. Авторы обратили внимание на то, что у 32,2% детей имелась беззритаемая форма клещевого боррелиоза, что затрудняло проведение дифференциального диагноза. Следует учитывать, что вся территория Московской области является эндемичной по клещевому боррелиозу (Карань Л.С. «Лабораторная диагностика иксодовых клещевых боррелиозов»). Кроме того, помимо боррелиоза, иксодовые клещи являются переносчиками эрлихиоза и анаплазмоза. По данным исследований автора, зараженность клещей, сданных на исследование в 2014 г. в лаборатории Москвы и Московской области, боррелиями составила 10%, анаплазмами — 1,7%, эрлихиями — 0,09%. Проблемами при лабораторной диагностике иксодового клещевого боррелиоза являются наличие серонегативных больных, поздняя сероконверсия, возможность длительной персистенции как IgG, так и IgM-антител, ложноположительные реакции. Наибольшую диагностическую значимость имеет обнаружение антител к антигенам группы OspC при оценке специфических антител класса M и VlsE — класса G.

В докладе «Энтеровирусные инфекции и патология нервной системы» А.К. Шакарян представил новую таксономию энтеровирусов, дал характеристику поражениям нервной системы при энтеровирусной инфекции, представил клинические и лабораторные критерии диагностики.

В ходе образовательного семинара «Имунодефицитные состояния у детей с инфекционной патологией» А.П. Продеус в докладе «Практические подходы к иммунодефицитам» подчеркнул, что основной функцией иммунной системы является поддержание гомеостаза, иммунологический надзор, а не только обеспечение защитных реакций, как это обычно представляется. Кроме того, вопреки распространенному мнению, нельзя рассматривать адаптивный иммунитет в качестве основной составляющей иммунных защитных реакций. Наоборот, большее значение, особенно у детей младшего возраста, в обеспечении защиты, в частности от инфекций, имеет врожденный иммунитет. Снижение продукции лимфокинов, показателей активности клеточного звена иммунитета, фагоцитоза и активации комплемента у новорожденных и детей раннего возраста следует рассматривать как транзиторное физиологическое состояние. При дефектах гуморального иммунитета отмечаются рецидивирующие инфекции дыхатель-

ных путей, ЛОР-органов, возбудителями которых чаще являются пиогенные бактерии. Клеточные иммунодефициты следует заподозрить при наличии у ребенка рецидивирующих вирусных и грибковых инфекций, при этом могут развиваться онкологические и аутоиммунные заболевания. Лимфадениты, абсцессы с локализацией в различных органах, вызванные каталаза-продуцирующими бактериями, грибковые поражения слизистых оболочек служат индикатором дефектов фагоцитоза. Системные инфекции, менингит сопровождаются дефектами системы комплемента; при этом среди возбудителей инфекций преобладают стрептококки, гемофильная палочка, нейссерии, реже – герпесвирусы.

В докладе Т.А. Чеботаревой «Герпесвирусные инфекции – маркеры иммунодефицитных состояний» (Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Хоперскова А.П., Макина Н.П.) отмечено, что актуальность изучения состояния иммунитета при герпесвирусных инфекциях обусловлена их широким распространением, полиморфизмом и атипичностью клинических проявлений. Важно также, что герпесвирусы оказывают непосредственное влияние на клетки иммунной системы. В частности, цитомегаловирусная инфекция вызывает резкое подавление клеточного иммунитета и наиболее тяжело протекает у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе – ВИЧ-инфицированных, реципиентов стволовых клеток и органов, получающих химиотерапию. Отмечается параллелизм активности цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и выраженности снижения уровня Т-лимфоцитов. Приобретенная форма ЦМВ-инфекции имеет широкий спектр клинических проявлений, к которым относятся, в первую очередь, инфекционный мононуклеоз, а также ОРЗ-подобные заболевания, длительный субфебрилитет, интерстициальные пневмония, нефрит, васкулит, кардит, различные воспалительные поражения ЦНС, панцитопения и др. Механизм патогенного воздействия на иммунную систему при инфекции вирусом Эпштейна–Барр принципиально отличается от такового ЦМВ: фиксация антигенов на В-лимфоцитах приводит к активации Т-супрессоров и Т-киллеров с последующим включением механизмов антителозависимого клеточного лизиса, пролиферации цитотоксических лимфоцитов, лизисом инфицированных В-лимфоцитов, способствуя высвобождению вируса и поддержанию инфекционного процесса. Особенностью вируса герпеса 6-го типа является его плеiotропное действие на клетки иммунной системы с нарушением регуляции продукции цитокинов, он обнаруживается также в клетках лимфатических узлов, почек, слюнных желез, головном мозге.

Д.Ю. Овсянников в докладе «Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций?» отметил, что 50–75% всех случаев ОРЗ приходится на часто болеющих детей, однако этот термин не обозначает диагноз,

а является основанием для формирования групп диспансерного наблюдения. Среди вероятных причин частых респираторных инфекций следует учитывать онтогенетические особенности иммунной системы, конституциональные характеристики ребенка, иммунодефициты, атопию, психосоматические нарушения, характер инфекции, экологические факторы. Среди иммунодефицитов как причины частых ОРЗ следует исключать селективный дефицит IgA, однако у большинства часто болеющих первичные иммунодефициты маловероятны, если оценивать возможность обнаружения первичного иммунодефицита, согласно критериям ВОЗ.

При анализе проблемы так называемых «часто болеющих детей» А.П. Продеус отметил, что для решения о назначении профилактики и лечения очень важно определить не только частоту, но и характер заболеваний на основе детального анамнеза. Предпочтительно использование тех препаратов, эффективность и безопасность которых убедительно доказана; следует обращать внимание на то, чтобы иммуномодулирующее средство имело конкретную точку воздействия на определенный компонент иммунной системы и установленный механизм действия. Этим требованиям наиболее полно соответствуют иммуномодуляторы микробного происхождения последнего поколения. Примером может служить рибомунил, эффективность применения которого подтверждена метаанализом, проведенным Cochrane Collaboration.

Продолжением темы использования иммуотропных препаратов в педиатрической практике явился доклад Т.А. Чеботаревой «Патогенетическое лечение вторичных иммунодефицитных состояний с позиции инфекциониста», в котором автор представила обоснование применения иммуномодуляторов при инфекционных заболеваниях на основании результатов собственных исследований. Помимо уже обсуждавшихся возрастных особенностей иммунной системы ребенка, существенное значение в развитии неадекватного течения инфекционного процесса имеет срыв адаптации иммунной системы, причинами которого могут быть как респираторные и другие вирусные, так и бактериальные, протозойные инфекции, гельминтозы. Важно выделить также хронические заболевания ЛОР-органов, экологические факторы, в частности – загрязнение окружающей среды.

В докладе «Вакцинация иммунокомпрометированных детей: мифы и факты» О.А. Петина отметила, что дети с врожденными и приобретенными иммунодефицитными состояниями, включая рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, недоношенные имеют высокий риск инфекционных заболеваний и их осложнений. В последние годы были созданы высокоэффективные, малореактогенные вакцины, применение которых позволило снизить число

противопоказаний этому контингенту пациентов. Решение вопросов вакцинации регламентируется приказом Минздрава России от 21.03.2014 №125н. Тем не менее, до настоящего времени многие врачи не проводят вакцинацию, используя для обоснования так называемые «ложные противопоказания». Следует учитывать, что риск поствакцинальных осложнений в тысячи раз ниже, чем риск осложнений при инфекционном заболевании.

Важной проблемой являются госпитальные инфекции. В докладе М.С. Кашириной прозвучало, что статистические данные о частоте госпитальных инфекций в России (0,7–0,8% на 100 пациентов), скорее всего, не отражают реальной ситуации и являются заниженными. К группе риска этих инфекций относятся больные, получающие химиотерапию при раке, диализ при терминальной стадии почечной болезни, перенесшие сложное хирургическое вмешательство, пересадку органов и костного мозга, а также – новорожденные и пожилые люди. Среди патогенов, вызывающих госпитальные инфекции следует в первую очередь обратить внимание на *Clostridium difficile*, карбопенем-резистентные энтеробактерии, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Дальнейшее развитие темы иммуномодулирующей терапии прозвучало в докладе А.П. Продеуса «Доказательная медицина в практике врача или как не утонуть в море иммуномодуляторов», где автор представил характеристику различных групп иммуномодуляторов, к которым относятся индукторы интерферонов, интерфероны, иммуномодуляторы микробного происхождения, тимические факторы и внутривенные иммуноглобулины. Распространено мнение, что наиболее частым показанием для назначения внутривенных иммуноглобулинов являются тяжелые инфекционные процессы, однако эта область применения относится к числу относительных показаний. Абсолютными являются первичные иммунодефициты, болезнь Кавасаки, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ВИЧ 1-го типа у детей и состояния после трансплантации костного мозга.

Прошедшая конференция, в ходе которой обсуждались наиболее актуальные вопросы, касающиеся не только инфекционных заболеваний у детей, но и взаимосвязи их с соматической патологией, еще раз убеждает в необходимости интеграции знаний детских инфекционистов и врачей разных педиатрических специальностей.

Поступила 17.08.15