

## СОДЕРЖАНИЕ

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ .....	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ. СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА. РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА.....	7
КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И КИШЕЧНЫЙ ДИСБИОЗ.....	22
Общие представления.....	22
Становление кишечной микрофлоры.....	27
Метаболическая активность кишечной микробиоты.....	38
Дисбиоз кишечника.....	49
Пробиотики.....	50
Пробиотические препараты и средства.....	103
Микробиота и кисломолочные пробиотические продукты в питании детей.....	124
Пребиотические средства.....	142
Перспективы фаготерапии при болезнях органов пищеварения у детей.....	146
Метабиотики.....	162
Ассоциированный с антибиотиками дисбактериоз кишечника.....	172
КИШЕЧНЫЙ ДИСБИОЗ: ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ.....	183
Микробиота кишечника и болезни полости рта.....	183
Кишечная микрофлора при синдроме раздраженного кишечника.....	195
Кишечный микробиом при воспалительных заболеваниях кишечника.....	210
Список литературы.....	247
Трансплантация фекальной микрофлоры при воспалительных заболева- ниях кишечника у детей.....	264
Взаимосвязь кишечного микробиома и болезней печени.....	281
Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии.....	324
Микробиота кишечника и ожирение.....	337
КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК ПРИЧИНА ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА.....	349
Вирусные диареи.....	349
Бактериальные диареи.....	375
Сальмонеллез.....	375
Лечение острых кишечных инфекций.....	412
ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ И КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА ПРИ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ.....	422
ЛЯМБЛИОЗ.....	433
Синдромы поражения желудочно-кишечного тракта.....	453
Нарушение питания, как следствие мальабсорбции.....	456
Клиника лямблиоза в различные периоды болезни.....	456

## Пребиотические средства

С.В.Бельмер, Т.В.Гасилина

Пребиотики представляют собой обширную группу химических соединений, в основном, сложных углеводов, которые не расщепляются в тонкой кишке ферментативными системами макроорганизма, достигают толстой кишки, где обеспечивают питание нормальной кишечной микрофлоры и опосредованно здоровье макроорганизма.

**Лактоза** (молочный сахар) представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы. В норме лактоза расщепляется лактазой тонкой кишки до мономеров, которые практически полностью всасываются в тонкой кишке. Лишь незначительное количество нерасщепленной лактозы у детей первых месяцев жизни попадает в толстую кишку, где утилизируется микрофлорой, обеспечивая ее становление. В то же время дефицит лактазы приводит к избытку лактозы в толстой кишке и значительному нарушению состава кишечной микрофлоры и осмотической диарее.

**Лактулоза** – дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, в молоке (женском или коровьем) отсутствует, однако в небольших количествах может образовываться при нагревании молока до температуры кипения. Лактулоза не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта, ферментируется лакто- и бифидобактериями и служит им субстратом для энергетического и пластического обмена, за счет чего способствует их росту и нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы и каловых масс, что определяет ее слабительный эффект.

**Олигосахариды** представляют собой линейные полимеры глюкозы и других моносахаров с общей длиной цепи не более 10. По химической структуре выделяют галакто-, фрукто-, фукозилолигосахариды и др. В женском молоке, как уже указывалось выше, галактоолигосахариды являются самой большой фракцией углеводов после лактозы, их концентрация составляет около 12–14 г/л. Именно галактоолигосахариды сегодня рассматриваются как основные пребиотики женского молока, обеспечивающие как становление нормальной микрофлоры кишечника ребенка, так и поддержание в дальнейшем. Важным является то обстоятельство, что олигосахариды присутствуют в значимых концентрациях только в женском молоке и отсутствуют, в частности, в коровьем.

Полисахариды представляют собой длинноцепочечные углеводы, в основном растительного происхождения.

Адекватное обеспечение пребиотиками детей первых месяцев жизни имеет отдаленные позитивные последствия для здоровья ребенка (эффект «пищевого программирования»). В частности, введение в смеси для искусственного вскармливания фрукто- и олигосахаридов приводит к снижению риска инфекционных и atopических заболеваний в последующие годы. Так, в открытое плацебо-контролируемое рандомизированное проспективное мультицентровое исследование «случай-контроль», проведенное G.Voehn и соавт. (2005), были включены 326 новорожденных в возрасте от 30 до 120 дней. После прекращения исключительно грудного вскармливания 160 детей было переведено на молочную смесь, обогащенную пребиотиками, а 166 детей получали стандартную молочную смесь без пребиотиков. Дальнейшая оценка состояния здоровья детей проводилась в возрасте 1 и 12 месяцев. Было установлено, что дети в обеих группах не различались по массо-ростовым показателям и характеру психомоторного развития. В то же время, уже первые данные, полученные через 9 месяцев после начала исследования, свидетельствуют о достоверном снижении частоты эпизодов инфекций верхних дыхательных путей и диарей у детей, получавших смеси, обогащенные пребиотиками [1].

В связи с этим смеси для искусственного вскармливания детей первого года жизни в большинстве случаев обогащаются различными пребиотиками (Nutrilon, Nutricia, Нидерланды, Nestagen, Nestle, Швейцария и др.).

**Инулин** – полимер фруктозу, в больших количествах присутствует в артишоках, клубнях и корнях георгинов и одуванчиков. Утилизируется бифидо- и лактобактериями, способствует их росту. Помимо этого, инулин повышает всасывание кальция и влияет на метаболизм липидов, снижая риск развития атеросклероза.

Благодаря своему строению инулин является одним из наиболее эффективных пребиотиков для детей и взрослых. В его состав входит до 40–60 мономеров, что позволяет обеспечить потребности микрофлоры на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Ди- и олигосахариды имеют более простое строение, легко и быстро расщепляются бактериями, поэтому часто «не доходят» до дистальных отделов толстой кишки. С другой стороны, пищевые волокна, имеющие сложную и разветвленную структуру, расщепляются с меньшей эффективностью.

**Пищевые волокна** – большая гетерогенная группа полисахаридов, наиболее известными из которых являются целлюлоза и гемицеллюлоза. Целлюлоза – неразветвленный полимер глюкозы, а гемицеллюлоза – полимер глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Помимо функции субстрата для питания лакто- и бифидоф-



лоры, пищевые волокна оказывают и другие важные эффекты. Они обладают высокой адсорбционной способностью и удерживают воду, что приводит к повышению осмотического давления в полости кишки, увеличению объема фекалий, ускорения пассажа по кишечнику, что обуславливает слабительный эффект.

В средних количествах (1–1,9 г/100 г продукта) пищевые волокна содержатся в моркови, сладком перце, петрушке (в корне и зелени), редьке, репе, тыкве, дыне, черносливе, цитрусовых, бруснике, фасоли, гречневой, перловой крупе, «Геркулесе», ржаном хлебе.

Высокое содержание (2–3 г/100 г продукта) пищевых волокон характерно для чеснока, клюквы, красной и черной смородины, черноплодной рябины, ежевики, овсяной крупы, хлебе из белково-отрубной муки.

Наибольшее же их количество (более 3 г/100 г) содержится в укропе, кураге, клубнике, малине, чае (4,5 г/100 г), овсяной муке (7,7 г/100 г), пшеничных отрубях (8,2 г/100 г), сушеном шиповнике (10 г/100 г), жареном кофе в зернах (12,8 г/100 г), овсяных отрубях (14 г/100 г). Пищевые волокна не содержатся в рафинированных продуктах.

Несмотря на очевидную значимость пребиотиков для питания микрофлоры, благополучия желудочно-кишечного тракта и всего организма в целом, в современных условиях отмечается дефицит пребиотиков в питании всех возрастных групп. В частности, взрослый человек должен съедать в сутки примерно 20–35 г пищевых волокон, тогда как в реальных условиях европейский житель потребляет не более 13 г в сутки. Уменьшение доли естественного вскармливания у детей первого года жизни приводит к недостатку пребиотиков, содержащихся в женском молоке.

Растущая урбанизация и изменение характера питания горожан (повышение доли белков, крахмалов, жиров, рафинированные продукты, снижение доли растительной, особенно грубоволокнистой, пищи) являются одной из основных причин дефицита пребиотиков в современном мире. Помимо этого, серьезный вклад в проблему вносит интенсификация аграрного производства и истощение почвенных запасов, преобладание генетически модифицированных культур, в которых снижена доля «балластных» веществ. Все это привело к значительному уменьшению количества витаминов, минералов и пребиотиков-углеводов в сельскохозяйственной продукции за последние 100 лет [2].

Особо актуальна проблема дефицита пребиотиков в питании детей первых лет жизни. В первые месяцы жизни пребиотики необходимы для становления нормальной кишечной микрофлоры.

### Растительные слизи

Слизи чаще всего образуются у растений засушливых местообитаний. Биологическая роль их довольно значительна. Они предохраняют растения от высыхания, играют роль запасных веществ, а также способствуют распространению и закреплению в почве семян растений, в частности семена Подорожника овального. Гидрофильные волокна из наружной оболочки семян Подорожника овального (*Plantago ovata*, psyllium) представляют собой уникальный источник пищевых волокон, которые нашли свое применение в препарате Мукофальк (Dr. Falk Pharma, Германия). Псиллиум обладает пребиотическим действием и им обусловленным цитопротективным, противовоспалительным, слабительным и противодиарейным эффектами.

Псиллиум (*Plantago ovata*) состоит в основном из углеводов (902 мг/г), содержит небольшое количество растительных белков (35 мг/г) и прочие компоненты (34 мг/г). Выделяют несколько фракций псиллиума. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, нефермен-

Таблица 7

### Основные эффекты псиллиума

Физико-химические свойства	Физиологический эффект	Терапевтический эффект
Ферментация бактериями	Энергетический субстрат – увеличение биомассы бактерий – увеличение продукции КЦЖК Снижение pH в просвете толстой кишки (торможение активности 7-α-дегидроксилазы), антипролиферативное действие бутирата	Пребиотическое действие Противодиарейное Слабительное Антигиперлипидемическое
Способность связывать воду	Увеличение объема химуса – укорочение времени транзита	Слабительное действие
Вязкость	Замедление опорожнения желудка and транзита по тонкой кишке	Быстрое насыщение – антигиперлипидемическое действие
Формирование геля	Сниженная абсорбция нутриентов (например, жиров, углеводов)	Противодиарейное Слабительное Антигиперлипидемическое
Связывание органических молекул	Связывание желчных кислот, канцерогенов и токсинов	Противодиарейное Слабительное Антигиперлипидемическое



тируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем, тем самым влияющий на моторику кишечника). Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой частичноферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (снижение уровня холестерина). Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция (обеспечивает замедление эвакуации из желудка и пребиотическое действие) [3].

Эффекты псилиума представлены в таблице (табл. 7).

### Список литературы

1. Boehm G, Stahl B, Garssen J, Bruzzese E, Moro G, Arslanoglu S. Prebiotics in infant formulas - Immune modulators during infancy. // Nutrafoods.- 2005.- Vol.4. P.51-57.
2. Микрофлора пищеварительного тракта (под редакцией А.И. Хавкина) – М. фонд социальной педиатрии, 2006, с.218-265.
3. Judith A. Marlett, Milton H. Fischer The active fraction of psyllium seed husk. Proceedings of the Nutrition Society (2003), 62, 207–209.

## Перспективы фаготерапии при болезнях органов пищеварения у детей

А.И.Хавкин, А.В.Алёшкин

### Введение

Современный этап клинической практики характеризуется отчетливой тенденцией к изменению спектра патогенной и условно-патогенной микрофлоры – причины острых и хронических заболеваний, а также, увеличению числа штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальной терапии. Это усугубляется и ятрогенными факторами: ошибками при проведении антибактериальной терапии, неправильном выборе препарата, неверном пути введения и выборе дозы, преждевременном прекращении или нарушении схемы приема антибиотика [1]. Доступность и, нередко, необоснованное назначение антибактериальных препаратов приводят к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что увеличивает вероятность хронизации воспалительного процесса и развитию грозных осложнений.

В недавно опубликованной работе китайских исследователей проанализирован паттерн антибиотикорезистентности *E.coli* как возбудителя острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей [2]. В течение

года были исследованы 684 образца стула у детей в возрасте до 5 лет с острой диареей. В 7,9% были обнаружены различные штаммы кишечной палочки, в том числе в половине из них – энтеропатогенные формы (ЭПЭК), которые в 77,8% случаев были атипичными. Именно они рассматриваются как наиболее частые возбудители бактериальной диареи у детей раннего возраста. Среди всех штаммов ЭПЭК (в т.ч. атипичных) 66,7% отличались множественной лекарственной устойчивостью.

В Мексике при изучении 205 образцов стула детей младше 5 лет с острой внебольничной кишечной инфекцией было выявлено, что 96% из них не чувствительны к хотя бы одному из антибактериальных препаратов, особенно к карбенициллину (93,2%), цефуросиму (53,7%), ампициллину (40%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (35,1%). Частота полирезистентных штаммов составила 44,9% [3].

Возможной альтернативой антибиотикам представляются вирулентные («литические») бактериофаги с широким спектром антимикробной активности, подавляющие как чувствительные к антибиотикам, так и лекарственно-устойчивые штаммы бактерий.

### Свойства бактериофагов и предпосылки к их использованию в клинической практике

Бактериофаги – это вирусы, обладающие способностью к избирательному инфицированию бактериальных клеток, принадлежащих к одному штамму, или антигенно-гомологичным штаммам одного вида или рода с последующим лизисом (после внутриклеточной репликации) клетки-хозяина (вирулентные фаги) или интегрированием в бактериальный геном с образованием лизогенов (умеренные фаги) [4]. Они относятся к старейшим (около 3 миллиардов лет) и наиболее распространенным (общее количество фаговых частиц оценивается в  $10^{30}$ – $10^{32}$ ) из всех известных на Земле микроорганизмов. Вирусы бактерий известны с начала XX века.

Бактериофаги активно участвуют в круговороте химических веществ и энергии, оказывают заметное влияние на эволюцию микробов и бактерий [1]. Они выполняют важную роль в контроле численности микробных популяций, в автолизе стареющих клеток, в переносе бактериальных генов, выступая в качестве векторных «систем» [5]. Бактериофаги представляют собой один из основных подвижных генетических элементов. Посредством трансдукции они приносят в бактериальный геном новые гены. Показано, что за 1 секунду могут быть инфицированы 1024 бактерий [6]. Это означает, что постоянный



перенос генетического материала распределяется между бактериями, обитающими в сходных условиях.

В нормальных условиях, бактериофаги присутствуют в слизистой оболочке кишечника, препятствуя проникновению в нее бактерий [7]. Однако при определенных условиях эта защита может быть утрачена. Например, при болезни Крона у детей наблюдалось снижение разнообразия фагов *Caudovirales*, являющихся основным представителем нормальной «фагофлоры» кишечника человека, что указывает на возможность участия этих фагов в патогенезе болезни Крона [8]. Вместе с тем J.M. Norman и соавт. указывают, что участие бактериофагов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) посредством воздействия на кишечную микрофлору может быть более сложным: возможно, что изменения микробиома первичны по отношению к возникновению ВЗК, но сами по себе являются прямым результатом агрессии бактериофагов [9]. Более того, есть концепция, что фаги, благодаря способности встраивать свой геном в клетку бактерии-хозяина, могут быть одной из причин распространения резистентности к антибиотикам [10]. Так, например, резистентность к хлорамфениколу, обусловленная ферментом хлорамфеникол-ацетилтрансферазой, связывается распространением протеина MdtK, являющегося источником полирезистентности, посредством фагов.

Основным фактором, обеспечивающим abortивную инфекцию после произошедшей инъекции нуклеиновой кислоты фага, является иммунная система бактерий CRISPR-Cas. CRISPR – это семейство последовательностей ДНК, представляющее собой короткие палиндромные (иными словами одинаково читающееся в обоих направлениях) повторы, регулярно расположенные группами, и являющиеся особыми локусами, состоящими из прямых повторяющихся последовательностей, которые разделены уникальными последовательностями (спейсерами). Спейсеры заимствуются из чужеродных генетических элементов, таких как бактериофаги, и являются своего рода пополняемой «базой данных» обеспечивающей адаптивный иммунитет. Cas – это группа ферментов-эндонуклеаз, разрушающих чужеродную ДНК, которая была распознана при помощи спейсеров CRISPR. Процесс узнавания ДНК фага и запуск механизма abortивной инфекции возможен при наличии в геноме фага так называемого протоспейсера – последовательности комплементарной одному из спейсеров инфицированной бактерии. При отсутствии протоспейсера или его мутации фаговая инфекция вновь становится продуктивной. Зачастую приобретение спейсерных

последовательностей носит случайный характер и осуществляется ферментами, неспецифически разрезающими весь имеющийся в клетке генетический материал. Однако вставка каждого нового фагоспецифичного спейсера в CRISPR ведет к стимуляции вставки других спейсеров из инфицировавшего бактериофага [11].

Вместе с тем необходимо отметить, что обнаружены молекулярные механизмы, способствующие преодолению бактериофагами устойчивости к ним бактерий, обусловленной CRISPR-Cas-системой [12, 13]. Первый из изученных представителей активных ингибиторов CRISPR-Cas-системы был открыт у группы фагов, активных в отношении *Pseudomonas* spp. которые сохраняли свою инфекционную способность, несмотря на активную CRISPR-Cas-систему бактерий и наличие у этих фагов протоспейсеров [14]. В результате были идентифицированы белки (на сегодняшний день насчитывают более 20 их видов), отвечающие за инактивацию данной защитной системы бактерий посредством прямой блокировки взаимодействия CRISPR и Cas. Таким образом, если когда-нибудь проблема резистентности бактерий к фагам приобретет клиническое значение, в руках производителей препаратов на основе фагов будет механизм, с помощью которого можно будет преодолеть это препятствие.

Другими механизмами abortивной инфекции являются [15]:

- классические системы рестрикции-модификации – прямое узнавание ДНК фага эндонуклеазами бактерий, в том числе метилированной ДНК;
- Rex-система, то есть формирование в месте пенетрации фага ионного канала, приводящего к гибели бактериальной клетки без размножения бактериофага (своего рода проявление альтруизма среди бактерий);
- VacteRiophage EXclusion (BREX) – недавно открытая система удаления фага, основанная на блокировании репликации ДНК бактериофага [16].

Высокий уровень специализации, долгосрочное существование, способность быстро репродуцироваться в соответствующем хозяине способствует их сохранению в динамичном балансе среди широкого разнообразия видов бактерий в любой природной экосистеме. Когда подопытный хозяин отсутствует, многие фаги могут сохранять способность к инфицированию на протяжении десятилетий, если не будут уничтожены экстремальными веществами либо условиями внешней среды [17].

Применение антибактериальных препаратов в лечении ОКИ и других бактериальных инфекций у детей (как и взрослых) имеет

## КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК ПРИЧИНА ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

*М.К. Бехтерева*

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей является актуальной, но в то же время, исследований, посвященных инфекционным диареям в периоде особенно у детей раннего возраста немного, особенно в отечественной литературе. Связано это, на наш взгляд, с тем, что в нашей стране диарею в раннем возрасте принято связывать с синдромом мальабсорбции, ферментативной недостаточностью, врожденной инфекцией, неонатальным сепсисом и т.д. [1–4]. И, если посев фекалий на патогенную, реже, условно-патогенную микрофлору входит в стандарт обследования с детей диареей, то исследования фекалий, направленные на выявление вирусных агентов проводятся в повседневной практике не всегда. Еще одним фактором, ограничивающим обследование детей с диареей, как в амбулаторном звене, так и в стационаре, на возбудители кишечных инфекций, является тот факт, что в большинстве случаев это нежелание «портить» статистические данные, а еще чаще сокрытие очагов ОКИ в коллективах, а также инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, то есть нозокомиальных диарей как у детей, так и у взрослых [5–11].

В зарубежных исследованиях широко освящается роль вирусов в этиологии диарей у детей, но особенности клинических проявлений описаны скудно и обычно характеризуются как рвота и диарея [7, 8].

### **Вирусные диареи**

Вирусные диареи – это группа инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующихся развитием водянистой диареи с явлениями метеоризма на фоне интоксикации и обезвоживания. Каждый год в мире отмечается более миллиарда случаев инфекционных диарей, из которых 60–70% имеют вирусную природу, а в холодное время года на долю вирусных кишечных инфекций приходится до 90% случаев ОКИ [12–15].

Вирусы, тропные к эпителию тонкой кишки, обладают общими свойствами: высокой стабильностью вирусов во внешней среде; их устойчивостью ко многим дезинфектантам и высокой контагиозностью; фекально-оральным механизмом передачи с преимущественно водным и контактно-бытовыми путями передачи инфекции, реже пищевым



путем [3, 15–19]. Передача вирусов возможна до и после появления симптомов болезни, инфицированные люди выделяют со стулом огромное количество вирусных частиц до  $10^{11}$ , начиная за 2 дня до появления симптомов и заканчивая 10 днями после исчезновения симптомов болезни, а минимальная заражающая доза – это 10 бляшкообразующих единиц [8, 18]. Для возбудителей вирусных ОКИ характерно длительное выделение вирусов в периоде реконвалесценции болезни (до 50–60 сут.); неизвестны масштабы транзитного носительства, следовательно, для данных нозологических форм характерна как спорадическая, так и вспышечная, в том числе нозокомиальная заболеваемость [20–23].

История изучения возбудителей вирусных гастроэнтеритов началась в 40-х годах XX века. В 1972 году Karikian A.Z. и соавт. впервые идентифицировал норовирусы во время вспышки заболевания в г. Норволк (США). В 1973 году Bishop R.F. с сотрудниками выделила ротавирусы из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с гастроэнтеритом [21–29]. В 1975 году в фекалиях детей были идентифицированы астровирусы, аденовирусы, коронавирусы. Позже доказана роль пестивирусов и торовирусов как возбудителей гастроэнтеритов [30–33].

Варианты течения вирусных кишечных инфекций: вирусоносительство транзитное или реконвалесцентное; инapparатные и стертые формы; острая манифестная форма (гастрит; гастроэнтерит; энтерит; микст-инфекция). Исходы вирусных кишечных инфекций: выздоровление; персистирующая диарея; синдром мальабсорбции; хроническая инфекция (табл. 14) [5, 10, 11].

Таблица 14

#### Этиология ОКИ в зависимости от возраста детей [8]

До 1-го года	Возраст от 1-го года до 4-х лет	Старше 5 лет
Rotavirus Norovirus Adenovirus Salmonella	Rotavirus Norovirus Adenovirus Salmonella Campylobacter Yersinia	Campylobacter Salmonella Rotavirus

#### Ротавирусная инфекция

**Определение.** Ротавирусная инфекция – острое инфекционное высококонтагиозное антропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое ротавирусами; характеризуется развитием симптомов общей интоксикации, гастроэнтерита и эксикоза. До 50% всех кишечных инфекций у детей вызваны ротавирусами [1, 3, 8, 18].

**Шифр МКБ-10** – A08.0 – ротавирусный энтерит.

**Эпидемиология.** Ротавирусная инфекция распространена во всем мире. Источником инфекции является только человек (больной манифестной формой или вирусовыделитель), в фекалиях содержится огромное количество вирусов (до  $10^{10}$ – $10^{11}$  вирусных частиц в 1 г). Ротавирусы млекопитающих и птиц в естественных условиях для человека не патогенны. Фекально-оральный механизм передачи реализуется чаще водным и контактно-бытовым путями, реже – пищевым (молоко, молочные продукты, заменители грудного молока). Дискутируется возможность аэрозольного пути передачи (в первую очередь с рвотными массами), инфицирующая доза низкая 100–1000 вирусных частиц.

В патологии человека играют роль ротавирусы серогрупп А, В, С, причем большая часть заболеваний обусловлена серогруппой А (до 70%). Повсеместно в мире (95%) распространены только 5 генотипов группы А – G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8]. Преобладающие генотипы могут значительно отличаться в зависимости не только от континента и конкретного региона, но и от сезона, даже на тех же самых географических территориях. Тип ротавируса обычно не коррелирует с тяжестью заболевания. Известны серотипы ротавирусов, вызывающие инфекцию исключительно у новорожденных: G3P[8], G9P[8], G10P[8]. Ротавирусы серогруппы В чаще вызывают инфекцию у взрослых и детей старшего возраста [6, 34, 35].

В последние годы в РФ отмечается рост заболеваемости ротавирусными диареями, что связано в первую очередь с улучшением диагностики (в 1998 году – 5,5 на 100000 тыс. населения, в 2011 году 69,57 – на 100000 тыс. населения, в 2015 году – более 120 на 100000 тыс. населения). Среди детей до 14 лет заболеваемость в РФ в 2016 году превысила 400,0 на 100000 детского населения, а в Санкт-Петербурге достигла 800,0 на 100000 детей соответствующего возраста. В США ежегодно до 2006 года регистрировалось около 3,5 млн. случаев ротавирусного гастроэнтерита, который в 100000 случаях приводил к госпитализации и имел фатальный исход у 40–120 детей в возрасте до 5 лет [12, 17, 36].

Ротавирусы являются важнейшей причиной острых кишечных инфекций с развитием синдрома дегидратации у детей (до 60–75% всех диарей) как в развитых, так и в развивающихся странах [12, 17, 36].

Ротавирусная инфекция может протекать в виде спорадических случаев, групповых заболеваний и массовых вспышек. В стационарах возможно внутрибольничное инфицирование контактно-бытовым путем, причем нередко источником инфекции является медперсонал.



Ротавирусным гастроэнтеритом болеют люди любого возраста, но максимальная заболеваемость отмечается у детей первых двух лет жизни (с максимум от 6 до 18 месяцев), людей пожилого возраста и иммунокомпрометированных лиц.

В областях с умеренным климатом отмечается четкая сезонность ротавирусной инфекции с подъемом в зимне-весеннее время. В тропиках ротавирусный гастроэнтерит встречается круглый год с некоторым повышением заболеваемости в прохладный дождливый сезон.

Наиболее эпидемиологически значимыми как источники заражения ротавирусами для новорожденных являются: матери, бессимптомно выделяющие ротавирусы, медицинский персонал инфекционных отделений детских стационаров и родильных домов, среди которых регистрируется наиболее высокий процент носителей ротавирусов [36].

При обследовании рожениц экскреция ротавирусов с фекалиями была выявлена у 16%, ротавирусы обнаружены в околоплодных водах (13,3%), в выделениях из цервикального канала (5,2%). Антитела к ротавирусам выявлены в 69,5% проб пуповинной крови, 62,5% – сыворотки крови новорожденных, 60,8% – их матерей, в 16,0% – грудного молока [37–39].

Иммунитет после перенесенной инфекции непродолжительный и геноспецифичный.

**Этиология.** Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae*, роду *Rotavirus*. Род включает большое количество сходных по морфологии и антигенной структуре вирусов. На современном этапе выделяют 7 серогрупп ротавирусов (А, В, С, D, Е, F, G), которые объединяют большое число серотипов. Групповые и подгрупповые свойства ротавирусов определяются основным компонентом внутреннего капсида – VP 6. Белки наружного капсида VP4 (Р – чувствительный к протеиназе) и VP7 (G – гликопротеин) определяют процесс проникновения вируса в клетку, а также клеточный тропизм и вирулентность ротавирусов [8]. У человека были выделены не менее 11 разных VP7 антигенов (G типы) и 11 VP4 антигенов (Р типы). Учитывая, что могут формироваться множественные комбинации типов G и Р, для идентификации штаммов используется биномиальная система типирования. Возможность рекомбинантной пересортировки генов приводит к появлению новых серотипов по аналогии со сменой штаммов при гриппе [4, 8].

Диаметр вирусных частиц 65–70 нм, вирус хорошо идентифицируется при тенеконтрастной электронной микроскопии. Вирион состоит из ядра, включающего в себя геном, представленный двунигчатой РНК, состоящей из 11 сегментов, окруженный 2 слоями белковых оболочек.

При проникновении контрастирующего вещества в вирион выявляется электронно-плотный центр диаметром 38–40 нм, который представляет собой так называемую сердцевину, окруженную электронно-прозрачным слоем. Внешний вид вирусных частиц напоминает колесо с широкой ступицей, короткими спицами и четко очерченным ободом, поэтому их и стали называть ротавирусами (от лат. *Rota* – колесо). Капсид ротавируса не имеет в своем составе липидов, что определяет его устойчивость к эфиру, хлороформу и другим дезинфицирующим веществам. Вирус высокоустойчив во внешней среде, при замораживании вирус сохраняет многомесячную жизнеспособность, при кипячении быстро погибает [4, 8].

**Патогенез.** Уже в первые сутки заболевания ротавирусы можно обнаружить в эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки и в верхнем отделе тонкой кишки. Инфицирование ротавирусами зависит от ряда причин: состояния рН желудочного сока (кислая среда губительна для ротавируса), наличия ингибитора трипсина (трипсин является активатором репродукции вируса), количества функционально незрелых энтероцитов. Считается, что резистентность к ротавирусной инфекции обусловлена, в основном, местной невосприимчивостью эпителия тонкого кишечника, связанной с наличием секреторных антител (IgA) [40].

Ротавирусы поражают «зрелый» эпителий микроворсинок, в щеточной каемке которого находятся дисахаридазы, возможно поражение до 2/3 слизистой оболочки тонкой кишки. Попадание ротавируса в клетку – многоэтапный процесс, в течение которого происходит, по крайней мере, 3 контактных взаимодействия, весь этот процесс контролируется структурным белком VP4. Проникновение внутрь клетки вызывает повреждение цитоскелета эпителиоцитов и их отторжение, полагают, что разрушение клеток вторично по отношению к ишемии ворсинок. Одновременно ускоряется продвижение эпителиальных клеток от основания крипты к верхушке микроворсинки, появляется пул низкодифференцированных клеток, являющихся функционально незрелыми, что приводит к нарушению выработки дисахаридаз и накоплению избыточного количества негидролизированных углеводов, преимущественно лактозы в просвете кишки [41]. Оказавшиеся в просвете кишки, не всосавшиеся вещества с высокой осмотической активностью приводят к нарушению реабсорбции воды, электролитов и развитию водянистой диареи. Поступая в толстую кишку, эти вещества становятся субстратами для ферментации кишечной микрофлорой с образованием большого количества органических кислот, водорода,



углекислого газа, воды. Результатом являются повышенное газообразование в кишечнике и снижение pH кишечного содержимого [42, 43].

В настоящее время большое значение в патогенезе ротавирусной инфекции придается открытию вирусных генов и белков. Были обнаружены гены, которые кодируют структурные (VP3, VP4, VP6, VP7) и неструктурные (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5) белки. Белки VP4 и VP7 — обнаружены во внешней белковой оболочке вируса, VP7 — гликопротеид и главный белок внешней оболочки вирусного капсида, белок VP4 под воздействием трипсина трансформируется в VP5 и VP8. Считается, что VP4 и VP7 необходимы для вирусной адсорбции и проникновения в эпителиальные клетки. Белки VP3 и VP7 участвуют в транскрипции вирусной РНК и в возможном исправлении поврежденной вирусной структуры. Доказано, что комбинация VP6 и NSP4 является специфической детерминантой хозяина, т.е. определяет морфогенез ротавирусного ответа, а VP7 вызывает основной иммунный ответ со стороны макроорганизма (вируснейтрализация) [43, 44].

В последние годы доказано, что NSP4 является по сути вирусным энтеротоксином. Определено, что NSP4 пептид может продуцироваться в окружающую среду через Гольджи-независимый путь пиноцитоза. Внеклеточные формы NSP4 инициируют энтеротоксигенные эффекты на слизистую оболочку, что, возможно, связано с взаимодействием с пока еще неизвестным клеточным рецептором, причем мобилизация кальция происходит опосредованно через фосфолипазу С с последующим притоком анионов к «молодым» эпителиоцитам. Вероятно, NSP4 вызывает секрецию хлоридов путем взаимодействия с поверхностными белками мембран, через кальций-чувствительные ионные каналы. Наряду с основным механизмом воздействия NSP4 через «запрещение» кальция и G-протеин чувствительного пиноцитоза, также доказано, что NSP4 может непосредственно запрещать функционирование клеточного натрий-зависимого транспортера глюкозы SGLT-1. В дальнейшем NSP4 подвергает изменению динамику распределения актина в клетке, в результате чего меняется трансмембранный транспорт [43, 44].

Доказано, что инфицирование ротавирусом является причиной высвобождения внутриклеточного кальция и развития синдрома цитолиза. Однако, в отличие от влияния бактериальных токсинов на мобилизацию кальция с последующим развитием выраженного воспалительного ответа, при ротавирусной инфекции такого не происходит. Причем, в экспериментах на мышах, обнаружено, что воспалительный ответ в слизистой оболочке кишечника ограничен мононуклеарной инфильтрацией *lamina propria*, а при гистологическом исследовании

обнаруживается вакуолизация цитоплазмы клеток в небольшом проценте случаев. Таким образом, воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника не играют роли в развитии диареи, т.к. диарея возникает уже при низких уровнях вирусной нагрузки до развития цитопатологических изменений [45–48].

**Иммунный ответ.** Установлено, что иммунный ответ при ротавирусной инфекции является разнонаправленным: формируется за счет комбинированного действия секреторных антител, гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа [8].

Доказано, что гуморальный иммунитет играет ключевую роль в защите от последующих заражений ротавирусом, а клеточно-опосредованный ответ уменьшает длительность клинических проявлений инфекции [31].

В некоторых исследованиях было показано, что секреторные антитела тонкой кишки и сывороточные нейтрализующие антитела защищают детей после перенесенной ротавирусной инфекции [49, 50, 51].

**Симптомы и течение.** Инкубационный период колеблется от 12 часов до 5 дней (чаще 1–2 дня). Начало болезни обычно острое, ведущей является триада признаков: лихорадка, рвота и диарея. Температурная реакция обычно не превышает 38–39°C, лихорадка сохраняется 2–4 дня, отмечаются симптомы интоксикации: слабость, вялость, снижение аппетита, вплоть до развития анорексии и адинамии при тяжелых формах болезни. Одним из первых, а нередко и ведущим признаком ротавирусной инфекции является рвота. Она появляется одновременно с диареей или опережает ее, носит повторный или многократный характер, но сохраняется в пределах 1–2 дней [52, 53].

Поражение ЖКТ протекает по типу гастроэнтерита или реже — энтерита. Фекалии обильные, жидкие, водянистые желтого цвета без видимых патологических примесей, иногда имеется небольшое количество прозрачной слизи. В зависимости от тяжести ротавирусной инфекции кратность дефекации колеблется в пределах от 3 до 20 раз в сутки. При выраженном диарейном синдроме стул может становиться практически обесцвеченным или белесовато-мутным. Несколько позднее у некоторых больных в нем появляются желто-зеленоватое окрашивание и примесь прозрачной, перемешанной с фекалиями, слизи. Продолжительность диареи 3–7 дней.

Болевой абдоминальный синдром появляется с начала болезни. Боли различной степени выраженности разлитые или локализующиеся в верхней половине живота, могут быть эпизоды схваткообразных болей. Практически в половине случаев отмечается вздутие живота, урчание по ходу кишечника, метеоризм.



У детей обычно выявляют умеренные катаральные явления со стороны рото- и носоглотки: заложенность носа, покашливание, зернистость задней стенки глотки, гиперемия небных дужек, которые в отличие от не имеют тенденции к нарастанию и кратковременны [54–57].

По тяжести течения ротавирусную инфекцию классифицируют на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. Тяжесть течения в первую очередь обусловлена развитием синдрома дегидратации. Возможны и атипичные (стертая, бессимптомная) формы, а также и носительство ротавируса.

Течение ротавирусной инфекции у недоношенных и новорожденных может варьироваться: возможно вирусоносительство и стертые, abortивные формы. Вместе с тем, при развитии вспышек с массивным инфицированием, развиваются тяжелые формы ротавирусной инфекции, протекающие у новорожденных с резким обезвоживанием, быстро приводящим к неблагоприятному исходу.

Ротавирусная инфекция в большинстве случаев характеризуется циклическим течением с выздоровлением за 5–12 дней. Вирусовыделение обычно продолжается 8–10 дней, но в отдельных случаях сохраняется до 30–60 дней, описано хроническое вирусовыделение у иммунодефицитных пациентов [55, 57].

### Калицивирусная инфекция (*Caliciviral infection*)

**Шифр МКБ10** – A08.1 – острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем Норволк, A08.3 – другие вирусные энтериты.

**Определение.** Калицивирусная инфекция – острое высококонтагиозное инфекционное антропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое калицивирусами (норовирусами и саповирусами), характеризующееся развитием гастроэнтерита и эксикоза [55, 58].

**Эпидемиология.** По данным эпидемиологических исследований калицивирусные гастроэнтериты широко распространены во всем мире: США, Канаде, Великобритании, Нидерландах, Франции, Швеции, России, Китае, Японии. Доказано, что норовирусы являются основной причиной вспышек острых гастроэнтеритов в США (до 94%). Инфекция регистрируется в виде спорадических случаев, групповых заболеваний и массовых вспышек, считается, что реальное число спорадических случаев в 300 раз превышает число зарегистрированных. По данным большинства исследований калицивирусные гастроэнтериты по встречаемости до начала массовой вакцинопрофилактики РВИ стояли на втором месте после ротавирусной инфекции, а после

2008 года в странах, проводящих вакцинопрофилактику норовирусы вышли на первое место (более 60%). Ежегодно норовирусы вызывают 64000 эпизодов диареи, требующих госпитализации, 900000 посещений клиник детьми в развитых странах и до 200000 смертельных случаев у детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах [26, 58–61].

Источником инфекции является больной или вирусовыделитель. Инфицирующая доза составляет всего 10–100 вирусных частиц. Инфекция распространяется водным, пищевым, контактно-бытовым путями. Калицивирусы обнаруживают в многочисленных продуктах питания: свежих и мороженых ягодах и овощах, птице, мясе, хлебобулочных изделиях, морепродуктах. Считается, что инфицирование морепродуктов происходит при нарушении условий выращивания и транспортировки (контаминация сточными водами) и отсутствии должной термической обработки. Кроме зараженных продуктов, источником инфекции часто являются сотрудники общественного питания, доказано, что до трети пищевых вспышек связано с инфицированным персоналом. По данным национальной системы надзора США FoodNet до 56% пищевых вспышек кишечных инфекций было вызвано калицивирусами. Следует предположить, что часть вспышек ОКИ не установленной этиологии, протекающих по типу бактериальных пищевых отравлений, имеет не бактериальную природу, а именно калицивирусную [58–61].

Не менее актуальным является водный путь передачи. В связи с высокой устойчивостью норовирусов к действию дезинфектантов и низкой инфицирующей дозой происходит накопление и размножение вируса в источниках питьевой воды, что приводит к возникновению вспышечной заболеваемости. При развитии вспышек в лечебно-профилактических учреждениях инфекция в основном передается контактно-бытовым путем (85% случаев). Одним из факторов, способствующих контактно-бытовому распространению инфекции, является формирование мелкодисперсного аэрозоля рвотных масс, который, распыляясь, контаминирует предметы ухода, попадает в верхние дыхательные пути и проглатывается вместе со слюной [62–64].

Характерна выраженная сезонность для норовирусной инфекции – рост заболеваемости в осенне-зимнее время, с максимумом к декабрю, а пик саповирусной инфекции отмечается на месяц позже, поэтому за рубежом норовирусный гастроэнтерит часто называют «синдромом зимних рвот» [58, 65].

Норовирусным гастроэнтеритом чаще болеют дети от 2–3 месяцев до 11 лет (до 80% случаев) и взрослые старше 64 лет (13%). Саповирусы поражают преимущественно детей в возрасте до 5 лет [66].



## ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ И КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

К.Д.Ермоленко, Н.В.Гончар

**Определение.** ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее антропонозное заболевание с контактным путем передачи, характеризующееся преимущественным поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

**Этиология** Возбудитель ВИЧ-инфекции — вирус семейства *Retroviridae*, подсемейства *Lentiviridae*. Геном вируса представлен двунитовой РНК. Описано два серотипа — ВИЧ 1 и ВИЧ 2, отличающиеся по структурным и антигенным характеристикам. В центре вириона располагается геном вируса, представленный двумя нитями РНК, внутренними протеинами р7 и р9, а также ферментами — обратной транскриптазой, протеазой, РНКазой и интегразой.

**Эпидемиология.** Источником ВИЧ-инфекции является зараженный человек на всех стадиях заболевания. Передача ВИЧ происходит при половых контактах, при переливании инфицированной крови и ее препаратов, при использовании контаминированного ВИЧ медицинского инструментария, от инфицированной матери ребенку во время беременности и родов, а также во время грудного вскармливания [1].

В России заболеваемость ВИЧ инфекции приняла эпидемический характер с 1996 года в связи с распространением заболевания среди инъекционных потребителей наркотических средств [2]. С 2002 года ВИЧ-инфекция стала более интенсивно распространяться и среди лиц, не употребляющих наркотики за счет гетеросексуальных и гомосексуальных контактов, и в настоящий момент реальное количество зараженных оценивается в 1–1,5 млн. человек [3]. В последние годы ситуация продолжает ухудшаться: сохраняется высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, увеличивается общее число ВИЧ-инфицированных и число летальных случаев, активизируется выход инфекции из уязвимых групп населения в общую популяцию [4].

В 2015 году во всем мире первичное инфицирование ВИЧ было выявлено у 150000 детей, в результате чего общее число детей, живущих с ВИЧ, составило 3,2 млн. [5]. Большинство из них проживает в развивающихся странах, причем, примерно две трети случаев ВИЧ-инфекции приходится на страны Африки к югу от Сахары [6]. В

нашей стране количество детей среди всех больных ВИЧ-инфекцией составляет около 1,6%. Распространённость ВИЧ-инфекции наиболее высока в возрастных группах от 0 до 2 лет и от 15 до 18 лет [7], что отражает значимость различных путей передачи вируса у детей и подростков. Так, в группе детей до 2 лет ключевой является вертикальная передача от матери ребенку во время беременности, родов или при грудном вскармливании [8]. У детей подросткового возраста увеличивается доля других путей передачи ВИЧ-инфекции. В частности, среди подростков и взрослых молодого возраста одним из основных при передаче ВИЧ-инфекции является половой путь. Дополнительными факторами, облегчающими заражение лиц данной группы, являются незрелость половых органов, ранимость слизистых оболочек [9]. У подростков в возрасте от 15 до 18 лет чаще, чем в других возрастных группах, отмечается рискованное сексуальное поведение, употребление алкоголя и психоактивных веществ перед половым актом, а также отсутствие регулярного применения средств барьерной контрацепции [7].

**Патогенез.** Мишенью для ВИЧ в организме служит рецептор CD4, расположенный на мембране иммунокомпетентных клеток. Данный рецептор выполняет функцию распознавания антигенов и находится не только на лимфоцитах и нейтрофилах, но также на эпителиальных клетках тонкой и толстой кишок, клетках Лангерганса, фолликулярных дендритных клетках, альвеолярных макрофагах, клетках олигодендроглии, что обуславливает разнообразие клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

Попадание вируса в клетку осуществляется с помощью гликопротеинов gp120 (фиксация на поверхности) и gp41 (слияние вирусной и клеточной оболочки). В дальнейшем с помощью обратной транскриптазы происходит синтез провирусной ДНК, которая встраивается в геном клетки-мишени с помощью интегразы. Затем на основании провирусной ДНК осуществляется репликация ВИЧ, происходящая с большим количеством «ошибок», это обеспечивает изменчивость возбудителя и его уклонение от воздействия иммунных механизмов защиты. Системное поражение активных клеток иммунной системы, наблюдаемое при ВИЧ-инфекции, приводит к развитию целого ряда вторичных заболеваний — аллергических, иммунопатологических и инфекционных, проявляющихся многочисленными клиническими симптомами.

**Классификация.** Согласно классификации, предложенной В.И. Покровским, ВИЧ-инфекция последовательно проходит 5 стадий:



инкубации (стадия I), первичных проявлений (стадия II; в зависимости от клинических проявлений выделяется: **ПА – бессимптомный период**, **ПБ – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний**, **ПВ – с вторичными заболеваниями**), латентная (стадия III), **стадия вторичных заболеваний (стадия IV; в зависимости от выраженности иммунодефицита и характерных клинических проявлений подразделяется на 3 подстадии), терминальная (стадия V).**

#### Коды по МКБ:

- B20 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- B21 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- B22 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточнённых болезней.
- B23 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний.
- B24 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточнённая.
- Z21 – Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

**Клинические проявления и лабораторная диагностика.** Особенности клинических проявлений ВИЧ-инфекции зависят от стадии заболевания, характеризуются значительным разнообразием и вовлечением многих систем организма. К основным симптомам поражений желудочно-кишечного тракта относят потерю аппетита, рвоту, диарею, боли в животе, дисфагию. Причинами, вызывающими подобные клинические симптомы, могут быть побочные явления антиретровирусной терапии (АРВТ), развитие ряда оппортунистических инфекций (цитомегаловирусный колит, криптоспоририоз, атипичные микобактериозы, кандидозы) в **стадию** вторичных заболеваний. В детской популяции наибольшие трудности возникают именно при интерпретации кишечных проявлений острой ВИЧ-инфекции. В стадию первичных проявлений (стадия II) симптомы ВИЧ-инфекции могут имитировать целый ряд заболеваний, в том числе острую патологию пищеварительной системы (рис. 13).

В качестве подтверждения этого приводим описание наблюдения пациента с ВИЧ-инфекцией, проявлявшейся признаками острой кишечной инфекции.

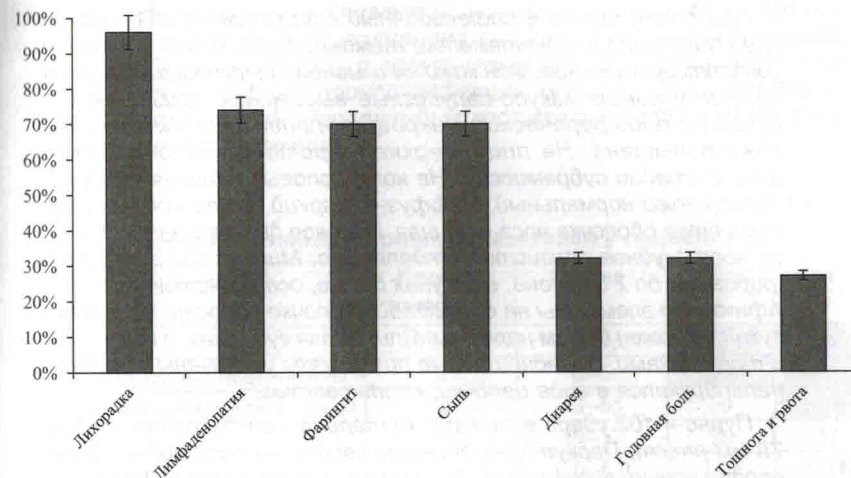


Рис. 13. Клинические симптомы острой формы ВИЧ-инфекции [10]

*В круглосуточный стационар в неотложном порядке, без сопровождения, на 5 день болезни был госпитализирован мальчик А., 17 лет, с жалобами на лихорадку, боли в горле, жидкий стул (с частотой 2 раза в сутки, водянистой консистенции, без патологических примесей), абдоминальные боли, снижение аппетита, увеличение шейных лимфатических узлов, пятнистую сыпь на лице, шею, верхней части грудной клетки.*

*Из анамнеза известно, что заболевание началось с повышения температуры (максимально до 39,0°C), болей в горле, затруднения носового дыхания, появления слизистого отделяемого из носа. В первый день болезни отмечался однократный эпизод рвоты, однократное появление кашицеобразного стула. Пациентом самостоятельно начато лечение (антипиретики, амоксилав 1000 мг 2 раза в день). На фоне лечения первые 3 дня болезни отмечался кратковременный положительный эффект в виде снижения температуры, но сохранялся жидкий стул, боли в горле, было два эпизода рвоты. На 4 сутки появились эритематозные макуло-папулезные высыпания на туловище, шее, лице. В связи с сохранением высокой лихорадки и отсутствием эффекта от лечения пациент самостоятельно вызвал неотложную помощь и был госпитализирован (рис. 14).*

*Юноша живет в полной семье, в окружении (отец, мать) все здоровы. Школу не посещает в связи с каникулами. Ветряную оспу перенёс в 9 лет. ВИЧ инфекцию, гепатиты, инъекции, переливания крови и препаратов крови отрицает, травм и операций в течение жизни не было. За пределы Ленинградской области последние 6 месяцев не выезжал.*



При поступлении в инфекционный стационар общее состояние пациента среднетяжелое, температура 37,6°C. Питание удовлетворительное. Фон кожи не изменён, на туловище неяркие эритематозные макуло-папулезные высыпания, признаков нарушения периферической микроциркуляции нет. Влажность кожи повышена. На лице, верхней трети груди юношеское акне в стадии субремиссии. На коже головы – жирная себорея. Тургор кожи нормальный. Диффузный яркий катар носоглотки, слизистая оболочка носа отёчная. Носовое дыхание затруднено, из носа скудное слизистое отделяемое. Миндалины гипертрофированы до 2 степени, в лакунах белые, островчатые налёты. Афтозные элементы на слизистой оболочке полости рта. Язык сухой, обложен белым налетом. Слизистая губ сухая, с корочками и трещинками. Переднейшейные лимфоузлы увеличены до 1,5 см, пальпируются в виде цепочки, плотноватые.

Пульс – 102 удара в минуту. Артериальное давление – 130 и 78 мм рт.ст. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, без патологических шумов. Частота дыхания – 21 в минуту. Дыхание с жёстким оттенком над трахеей, проводится равномерно. Хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень на 1,5 см выступает из-под ребра, за счёт левой доли преимущественно. Селезенка не увеличена. Диурез сохранен. Стул жидкий (был два раза), без примеси крови и слизи.

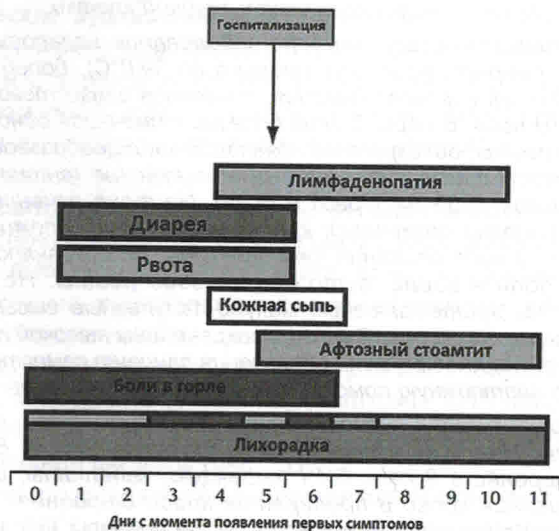


Рис. 14. Динамика развития клинических симптомов и синдромов у пациента А.

На основании клинических данных состояние больного при поступлении было расценено как «острый гастроэнтерит, средней тяжести», с сопутствующим заболеванием в виде «острой респираторной инфекции, острого тонзиллофарингита, ринита». Пациент был госпитализирован в отделение кишечных инфекций.

Таблица 15

Динамика лабораторных показателей у пациента А.

Показатели	Единицы измерения	Норма	Дни болезни	
			5	7
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> кл/л	4,0–9,0	1,4	2,2
Палочкоядерные нейтрофилы	%	0–5	13	14
Сегментоядерные нейтрофилы	%	40–65	50	25
Лимфоциты	%	19–37	26	37
Эритроциты	10 <sup>12</sup> кл/л	4,0–6,0	5,01	5,14
Гемоглобин	г/л	130–170	144	152
Тромбоциты	10 <sup>9</sup> кл/л	180–400	72	103
СОЭ	мм/ч	0–30	3	4
С-реактивный белок	мг/л	0–10	11,1	3,2
АСЛО	iu/мл	0–200	–	1015
АЛТ	ед/л	0–41	39	36
АСТ	ед/л	0–41	–	54

\*В ячейках таблицы с заливкой серого цвета находятся измененные уровни изучаемых показателей

При поступлении в клиническом анализе крови была выявлена лейкопения  $1,8 \times 10^9$  кл/л, тромбоцитопения  $72 \times 10^9$  кл/л (табл. 15). В биохимическом анализе крови отмечено умеренное повышение СРБ. В общем анализе мочи без воспалительных изменений. В копрограмме имелись признаки синдрома энтероколита: лейкоциты в слизи сплошь, обильное количество перевариваемой и неперевариваемой клетчатки, внутриклеточного крахмала, жирных кислот и кристаллов солей жирных кислот.

Учитывая клинические данные (полилимфаденопатия, афтозный стоматит, интоксикационный синдром, гастроэнтероколит, тонзиллофарингит, ринит), данные лабораторных анализов (лейкопения, тромбоцитопения), трактовка диагноза была изменена и заподозрено течение генерализованной вирусной инфекции, предположительно Эпштейна-Барр-вирусной, энтеровирусной или ВИЧ этиологии. Исследование было расширено для поиска данных возбудителей.

Было назначено лечение: диета 4 стол с исключением молока и молочных продуктов, инфузионная терапия кристаллоидными