

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК 616.981.46:-053.3

Шамансурова Эльмира Амануллаевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И
ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОФИЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ташкент - 2009

Работа выполнена в Ташкентском Педиатрическом Медицинском институте Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Алимов Анвар Валиевич

Официальные оппоненты: академик АН РУз, доктор медицинских наук, профессор Даминов Тургунпулат Абидович

доктор медицинских наук, профессор
Федоров Андрей Михайлович

доктор медицинских наук, профессор
Махмудов Орхан Сиражиддинович

Ведущая организация: Научный центр здоровья детей РАМН

Защита состоится « ____ » _____ 2009г. в _____ час. на заседании специализированного совета Д. 087.10.01 при Ташкентском Педиатрическом медицинском институте по адресу: 700140, Ташкент, ул. Д. Абидовой, 223.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского Педиатрического Медицинского института.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2009 г.

**Ученый секретарь
Специализированного Совета
доктор медицинских наук**

Шарипова М. К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Гемофильная палочка – *Haemophilus influenzae* - занимает ведущее место при заболеваниях у детей [Таточенко В.К. и соавт., 2003; Гайворонская А.Г., 2008].

Среди штаммов этой грамотрицательной бактерии встречаются капсульные (типизируемые) и бескапсульные (нетипизируемые) варианты. Из 6 серотипов капсульных *H. Influenzae* (a, b, c, d, e, f), различающихся по капсульному антигену, наибольшее значение в патологии человека имеет *H. influenzae* типа b (*Hib*) [Катосова Л.К., 1990].

Капсульные штаммы *H. influenzae*, в первую очередь *Hib*, вызывают разнообразные формы инвазивной и реже неинвазивной инфекции. Бескапсульные варианты поражают, как правило, верхние дыхательные пути и вызывают острый отит, однако возможны и другие клинические формы.

Наиболее распространенная форма инвазивной *Hib*-инфекции – менингит [Дёмина А.А., 1996]. До последнего времени этот возбудитель был основной причиной бактериального менингита у детей в ряде стран мира, в частности в США, Великобритании, Австралии, Новой Зеландии [Clemens D.A, 1990; Levine P.H., 1999]. Гемофильные менингиты в США составляли у детей в возрасте до 5 лет 60%-70% от всех случаев менингита в данной возрастной группе [Peltola H., 2005]. Описаны также эпиглоттиты, пневмонии, ангины, мастоидиты. При плевритах гемофильная этиология выявляется в 6-20% случаев [Наймушина Н.Б., 1986; Кузнецова Т.А., 1992].

Одной из распространенных форм гемофильной инфекции является носительство, особенно частое в детских коллективах [Боронина Л.Г., 1998; Far D.O, 2004]. Гемофильная палочка обнаруживается с большим постоянством в дыхательных путях как у здоровых детей (47%), так и у больных с различной респираторной патологией (40,3%). Наибольшая частота ее выделения (71,1%) отмечается у больных острым бронхитом [Катосова Л.К., 1998].

Несмотря на наличие высокоэффективных средств для лечения гемофильной инфекции, прежде всего менингита, высокая заболеваемость, сопровождающаяся значительной летальностью и частыми постменингитными осложнениями, и растущая устойчивость возбудителя к антибиотикам обусловили создание эффективной вакцины для детей [Body R. et al., 1992].

Степень изученности проблемы. В отечественной литературе гемофильной инфекции посвящены единичные работы. Так, исследование проведенное в г.Карши Нурматовым Ш.Н. в 90-е годы, показало, что дети в г.Карши рождаются с более низким уровнем антител к *Hib*, чем в г.Москве. Не изучена распространенность данной инфекции в Узбекистане и ее значимость для здравоохранения республики. Недостаточно изучены клинические особенности различных заболеваний данной этиологии. Неизвестно состояние специфического иммунитета.

Известно, что календарями прививок во многих развитых и развивающихся странах (США, Канада, Великобритания, Финляндия, ФРГ) предусмотрена вакцинация против гемофильной инфекции.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Настоящее исследование выполнено в рамках программы ГНТП «Охрана здоровья населения на основе совершенствования имеющихся и создания новых методов и технологий в медицине».

Целью нашего исследования явилось изучение частоты, особенностей клинического течения наиболее распространенных форм гемофильной инфекции, а также разработка методов ранней диагностики, лечения и профилактики гемофильной инфекции у детей.

При выполнении работы перед нами поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить специфический иммунитет к гемофильной инфекции среди детского населения г. Ташкента на основании изучения уровня антител к *Haemophilus influenzae*.

2. Выявить частоту гемофильной инфекции в структуре заболеваний детского возраста (менингиты, пневмонии, заболевания ЛОР-органов) с учетом результатов изучения специфического иммунитета к *Hib*.

3. Изучить клинико-иммунологические особенности пневмоний гемофильной этиологии у детей.

4. Разработать тактику лечения гемофильной инфекции у детей на основании клинико-диагностических критериев эффективности антибиотиков.

5. Обосновать необходимость иммунизации против гемофильной инфекции.

Объект и предмет исследования. Результаты работы основаны на клиническом наблюдении и обследовании 314 детей. У 118 детей в возрасте от 2 месяцев до 15 лет изучался специфический иммунитет к *Haemophilus influenzae*, к тому же у 92 из них – к *Haemophilus influenzae* тип b. Этиологическая диагностика проводилась 35 больным с гнойными менингитами, у 39 больных с острыми и хроническими отитами и у 20 больных с острыми и хроническими гайморитами. Обследовано также 80 детей с поражением нижних дыхательных путей для выявления гемофильной этиологии заболевания. У 29 больных пневмонией проведены иммунологические исследования.

Методы исследований. Для уточнения возбудителей менингитов больным проводился бактериоскопический, культуральный методы, а также метод латекс-агглютинации с коммерческим диагностикумом для определения антигенов *H.influenzae* типа b, *N.meningitidis* A, B, C и *S.pneumoniae* в ликворе производства био – Мерье (kit – 5) (Франция).

Больным с поражением ЛОР-органов проводились бактериоскопический и культуральный методы. Выделение и культивирование капсульных гемофильных бактерий проводили на

модифицированном «шоколадном» агаре с добавлением дрожжевого экстракта.

Пациенты с поражением нижних дыхательных путей были обследованы методом ПЦР для выявления ДНК *Haemophilus influenzae*.

У пациентов с пневмонией изучено состояние иммунологического статуса с определением числа лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD20, естественных киллеров CD16 модифицированным методом по Гариб Ф.Ю. (1995), концентрацию иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови по Манчини и соавт. (1965), фагоцитарную активность нейтрофилов с применением частиц латекса (Петров Р.В., 1988).

Результаты работы обработаны методом вариационной статистики с определением среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения (σ), средней ошибки (m), доверительных интервалов.

При выполнении работы, отвечая на поставленные перед нами задачи, мы выделили следующие **положения, выносимые на защиту**:

1. У детей в г.Ташкенте при высоком уровне носительства отмечается низкий специфический иммунитет к *Haemophilus influenzae*, который обусловлен выраженной иммуносупрессией гуморального звена иммунитета.

2. Наиболее частым возбудителем гнойного менингита у детей является менингококк (90%). Гемофильная палочка типа b встречается с частотой 9,1%.

3. При гнойно-воспалительных заболеваниях уха и придаточных пазух носа *Haemophilus influenzae* является частым ассоциированным микроорганизмом у детей. Учитывая спектр наиболее частых возбудителей гнойных средних отитов и риносинуситов у детей для их лечения следует использовать aminopenicillins.

4. Высокая частота гемофильных пневмоний и менингитов позволяет рекомендовать включение вакцинации против Hib в календарь профилактических прививок РУз.

Научная новизна. Впервые в условиях г.Ташкента изучена этиология гнойных менингитов у детей: выявлено преобладание менингококка (90% от числа верифицированных), а также установлена частота выявления гемофильной палочки тип b (9,1%) у больных гнойным менингитом.

Впервые в РУз диагностирован менингит, вызванный гемофильной палочкой тип b.

Выявлена высокая частота носительства *Haemophilus influenzae* при бронхитах и заболеваниях ЛОР-органов у детей.

Впервые с помощью ПЦР-диагностики установлена частота пневмоний Hib-этиологии.

Впервые проведено исследование уровня антител к Hib у детей, которое выявило различия в уровнях антител в зависимости от возраста. По уровню специфического иммунитета к Hib можно обосновать показания к

иммунизации наиболее уязвимых групп детей. Научно обоснованы рекомендации по иммунизации против Hib.

Практическая ценность. Показано, что Hib может явиться возбудителем гнойных менингитов и пневмоний у детей раннего возраста, что диктует необходимость подбора соответствующих антибактериальных средств.

Проведенное исследование показывает необходимость внедрения в практическое здравоохранение исследований на Haemophilus influenzae - инфекцию.

Внедрение иммунологических методов позволило выявить этиологию гнойных менингитов у детей. Малая трудоёмкость и сравнительно невысокая стоимость теста ЛА, возможность экспресс определения вида бактерий и серогруппы менингококков позволит рекомендовать этот метод для широкого использования в практическом здравоохранении.

ПЦР-тест ускорит диагностику труднокультивируемых Hib при гемофильной этиологии пневмоний.

Внедрение ПЦР-теста позволит выявить гемофильную этиологию пневмоний у детей и ускорит диагностику труднокультивируемых Hib.

Проведенное исследование будет способствовать внедрению массовой вакцинации против Hib-инфекции в Узбекистане.

Реализация результатов. По результатам исследования издано информационное письмо, которое внедрено в 1 городской клинической инфекционной больнице №1, клинике ТашПМИ и отделении пульмонологии НИИ педиатрии МЗ РУз.

Культуральный метод идентификации Hib внедрен в бактериологической лаборатории клиники ТашПМИ.

Результаты исследования включены в учебную программу обучения на кафедрах детских инфекций и амбулаторной медицины ТашПМИ.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на 7 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 1997), научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой Hib» (Москва, 1998), научно-практической конференции НИИ педиатрии МЗ РУз (1998), 5 съезде фтизиатров и пульмонологов республики Узбекистан (Ташкент, 2000), V съезде педиатров РУз (Ташкент, 2005), Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития» (Ташкент, 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 работ: 10 журнальных статей и 14 тезисов, получено 1 авторское свидетельство, издано информационное письмо.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 145 страницах компьютерного текста, содержит ... таблиц, ... рисунков, 3

выписки из историй болезней. Библиография включает 266 источника литературы, из них 73 российских, 193 из дальнего зарубежья.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** дано обоснование актуальности проблемы изучения гемофильной инфекции у детей, её распространенности, клинических особенностях заболеваний данной этиологии, состояния специфического иммунитета и вопросов иммунопрофилактики данной инфекции у детей. Раскрываются цель и задачи исследования. Научная новизна, научная и практическая значимость, формулируются положения, выносимые на защиту, даётся обоснование практического внедрения полученных результатов.

В первой главе «Обзор литературы» анализируется современное состояние данной проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, раскрываются вопросы диагностики, лечения и профилактики гемофильной инфекции у детей.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены данные клинического наблюдения и обследования 314 детей. Исследования проводились за период с 1996 по 2006 год на базе отделения патологии детей раннего возраста, пульмонологии клиники Ташкентского педиатрического медицинского института (ТашПМИ) МЗ РУз, 1 городской клинической инфекционной больницы г.Ташкента, городской детской клинической больнице №3 г.Ташкента, а также отделении пульмонологии НИИ педиатрии МЗ РУз.

У 118 детей в возрасте от 2 месяцев до 15 лет изучался специфический иммунитет к *Haemophilus influenzae*, в том числе у 92 из них – к *Haemophilus influenzae* тип b. Это были больные с острыми респираторными заболеваниями (ОРВИ, пневмония, бронхит).

Этиологическая диагностика менингитов проводилась 35 больным с гнойными менингитами, находившимися на стационарном лечении в 1 городской клинической инфекционной больнице г.Ташкента. Диагноз гнойного менингита ставился на основании клинической картины, а также гнойного характера ликвора. Этиологию менингитов устанавливали с помощью теста латекс-агглютинации с коммерческим диагностикумом и бактериологическим методом.

Изучалась этиология заболевания у 39 больных с острыми и хроническими отитами и у 20 больных с острыми и хроническими гайморитами. Материалом для исследования служили отделяемое из уха и экссудат, полученный после прокола гайморовой пазухи носа.

Были обследованы также 80 пациентов с поражением нижних дыхательных путей методом ПЦР для выявления ДНК *Haemophilus influenzae*: 40 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с острыми

заболеваниями нижних дыхательных путей, госпитализированных в клинику ТашПМИ, а также 40 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 5 лет с пневмонией, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении НИИ педиатрии МЗ РУз. Всего обследовано 32 больных острым бронхитом и 48 - острой пневмонией. Материалом для исследования служили образцы венозной крови больных.

У больных пневмонией проведено иммунологическое обследование показателей клеточного и гуморального иммунитета. Общее количество Т-(CD3+), В-(CD20+) лимфоцитов, Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), естественные киллеры (CD16+), иммунорегуляторный индекс (отношение CD4+ к CD8+, ИРИ) определяли с помощью антилимфоцитарных моноклональных антител производства НИИ иммунологии МЗ РФ (Москва, фирма «Сорбент») по методу Ф.Ю.Гариб с соавт. (1995).

Серологические исследования проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ТашПМИ.

Микроскопические и бактериологические исследования - в бактериологической лаборатории клиники ТашПМИ, бактериологической лаборатории 1 городской клинической инфекционной больницы г.Ташкента. ДНК *Haemophilus influenzae* у больных с пневмониями и бронхитом выявлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной иммунохимии Института генетики АН РУз.

Перечень проведенных методов и объём исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Методы и объём исследований

Метод	Объём исследования
Определение специфических антител против Нib ИФА	118
Определение специфических антител против Нi ИФА	92
Посев СМЖ, микроскопия мазков, индикация антигенов в СМЖ методом латекс –агглютинации на Нib	35
ПЦР для выявления ДНК Нib в сыворотке крови	80
ПЦР для выявления ДНК Нi в сыворотке крови	40
Бактериоскопия и культивирование Нi в отделяемрм из уха	39
Бактериоскопия и культивирование Нi в экссудате верхнечелюсной пазухи	20
Исследование клеточного и гуморального иммунитета	29

В третьей главе представлены **результаты собственных исследований** и их обсуждение. Как известно, показатель заболеваемости отражает уровень иммунитета к данной инфекции. Специфический

иммунитет к *Hib* связан с наличием сывороточных антител к капсульному антигену *Hib*. Отсутствие антител свидетельствует о высокой чувствительности к заболеванию.

С целью изучения уровня специфического иммунитета к *Hib*, выявления группы высокого риска по заболеваемости гемофильной инфекцией и обоснования вакцинации в отношении этой инфекции было проведено изучение уровня антител к *Hib* у детей различных возрастных групп. Были исследованы сыворотки крови 92 детей с острыми респираторными заболеваниями в возрасте от 3 месяцев до 15 лет из г.Ташкента. Уровни антител 0,5 ед.ОП мы считали протективными, т.е. показателями, обеспечивающими защиту от *Hib*. Пациенты были разделены на 4 возрастные группы: до 1 года, от 1 года до 3 лет, от 4 до 6 лет и 7-15 лет.

Результаты исследований показали, что существуют возрастные различия в частоте выявления защитного уровня антител (ЗУАТ), поэтому мы рассматривали каждую группу отдельно.

Сопоставление ЗУАТ в разных возрастных группах позволяет говорить о процессе естественной иммунизации к гемофильной инфекции типа *b* с увеличением доли детей с высокими уровнями антител и появлением защитного титра АТ в старших возрастных группах. У детей до 3 лет отмечен низкий иммунитет к *Hib*, что свидетельствует о том, что наиболее уязвимыми в отношении *Hib*-инфекции являются дети раннего возраста.

Среди *Haemophilus influenzae* преобладают бескапсульные формы, которые часто выявляются у носителей и поддерживают воспалительный процесс при хронических заболеваниях респираторного тракта.

Выявленная Л.К. Катосовой (1990) закономерность смены биотипов бескапсульных *Hi* дала основание предположить, что происходит естественная иммунизация и данным микроорганизмом. Нас интересовало, можно ли этот процесс естественной иммунизации зафиксировать путем массового серологического исследования.

Для изучения АТ к белкам наружной мембраны некапсульной *Hi* у детей г. Ташкента были исследованы сыворотки крови 118 детей с острыми респираторными заболеваниями. Возраст детей был от 1 месяца до 15 лет. Анализ результатов исследования проводился в четырех возрастных группах (от 1 месяца до 1 года; от 1 до 3 лет; 4-6 и 7-15 лет).

Результаты исследования уровня антител к бескапсульной форме *Hi* у детей позволяют говорить об очень низком иммунитете у детей в младшем детском возрасте и о возрастании иммунитета у детей старше 7 лет.

Таким образом, мы можем говорить о низком естественном иммунитете к *Hi* (как к *Hib*, так и к бескапсульной форме) у детей в г.Ташкенте.

Менингит является наиболее опасной инвазивной формой *Hib*-инфекции. С целью изучения частоты выявления гемофильной палочки типа *b* при гнойных менингитах у детей нами было обследовано 35 больных в

возрасте от 3 месяцев до 5 лет, находившихся на стационарном лечении в 1 городской клинической инфекционной больнице г.Ташкента с диагнозом гнойный менингит. Наряду с клиническим обследованием для выяснения этиологии гнойного менингита были использованы бактериологический метод обнаружения возбудителя, в том числе культуральный и микроскопический (окрашенные мазки из осадка СМЖ). Кроме того, в образцах СМЖ методом латекс-агглютинации выявлялись специфические антигены 5 возбудителей гнойного менингита: *H.influenzae* типа b, *N.meningitidis* A, B, C и *S.pneumoniae*.

Сопоставление клинико-лабораторных данных позволило выявить этиологию менингита у 22 из 35 обследованных пациентов, у 20 из них она была менингококковой (*N.meningitidis* группы A), у 2 –гемофильной (*Hib*) (табл. 2).

Таблица 2

Этиология бактериальных менингитов в различных возрастных группах

Возраст	Число больных	Hib - этиология		Менингококковая этиология		Невыясненная этиология	
		Абс. число	%*	Абс. число	%*	Абс. число	%*
3мес.- 1год	6	2		2		2	
1год – 5лет	29	0	0	18	62,0	11	38,0
Всего	35	2	5,7	20	57,0	13	37,3

Примечание: * - к общему числу выявленных.

Как видно из таблицы, частота менингитов гемофильной этиологии из числа верифицированных составила 9,1% (2 случая). Оба этих случая были представлены детьми 1 года жизни и составили половину из числа верифицированных. В группе детей старше 1 года преобладал менингококковый менингит. Надо отметить, что в этот период (зима 1997-1998 гг.) отмечался подъем заболеваемости менингитами менингококковой этиологии.

Мы сравнили клиническую картину менингитов менингококковой и гемофильной этиологии. У больных менингококковым менингитом отмечалось острое начало заболевания с внезапного подъема температуры, беспокойства, выраженных явлений интоксикации с развитием общего тяжелого состояния. Дети поступали в стационар на 1-2 сутки заболевания в тяжелом состоянии, у всех отчетливо был выражен менингеальный синдром: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского, головная боль, рвота, общая гиперестезия, развитие сопора и судорог. Температура тела достигала 39-40°C. Диагноз гнойного менингита подтверждался после

люмбальной пункции. СМЖ вытекала у всех больных под давлением, частыми каплями. Ликвор был мутный и содержал множество нейтрофильных лейкоцитов, не поддающихся счету. Количество белка в СМЖ было от 2,6 до 6,6 г/л. В острый период заболевания у больных менингококковым менингитом в крови отмечался высокий лейкоцитоз – до 32×10^9 /л с нейтрофильным сдвигом влево, ускорение СОЭ до 50 мм/час. В разгар болезни у больных была выявлена гипохромная анемия.

Менингококковым менингитом чаще болели дети от 2 до 5 лет, в то время как менингиты гемофильной этиологии мы выявили только у детей грудного возраста.

Клиническая картина заболевания у выявленных нами 2 больных менингитом гемофильной этиологии характеризовалась тяжелым течением, наличием высокой лихорадки волнообразного характера, выраженных менингеальных знаков. У больных отмечалось нарушение сознания вплоть до полной его потери, судороги, интоксикация, сухость кожных покровов. Гемограмма у больных гемофильными менингитами при поступлении, в отличие от менингитов менингококковой этиологии, характеризовалась нормальными показателями лейкоцитов или умеренным лейкоцитозом, не соответствующим тяжести состояния больных. Спинномозговая жидкость вытекала под давлением, мутного цвета, характеризовалась выраженными воспалительными изменениями – положительной реакцией Панди, увеличением содержания белка, цитозом нейтрофильного характера. Необходимо отметить отсутствие значительных изменений в общем анализе крови в начале заболевания у этих больных, не соответствующих тяжести состояния, а также отсутствие эффекта от пенициллинотерапии. Только этиотропная антибиотикотерапия способствовала благоприятному исходу заболевания. Это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования этиологической диагностики гнойных менингитов у детей.

На основании результатов наблюдения за этими больными нами предложен алгоритм диагностики и лечения менингитов у детей (рис. 1).

Всех больных с подозрением на менингит, в первую очередь, необходимо госпитализировать.

В зависимости от возраста ребенка можно предположить этиологию менингита. Менингиты гемофильной этиологии наблюдаются у детей 1 года жизни, если возраст ребенка старше 1 года, имеется большая вероятность его менингококковой этиологии.

Учитывая подострое начало гемофильных менингитов, выраженных изменений в анализе периферической крови в начале заболевания не наблюдается. Диагноз подтверждает исследование СМЖ: наличие Грам-отрицательных палочек при микроскопии мазков, положительный тест ЛА на гемофильную палочку, высеив гемофильной палочки на питательных средах.

Учитывая чувствительность гемофильной палочки, при наличии этих признаков необходимо назначить цефтриаксон.

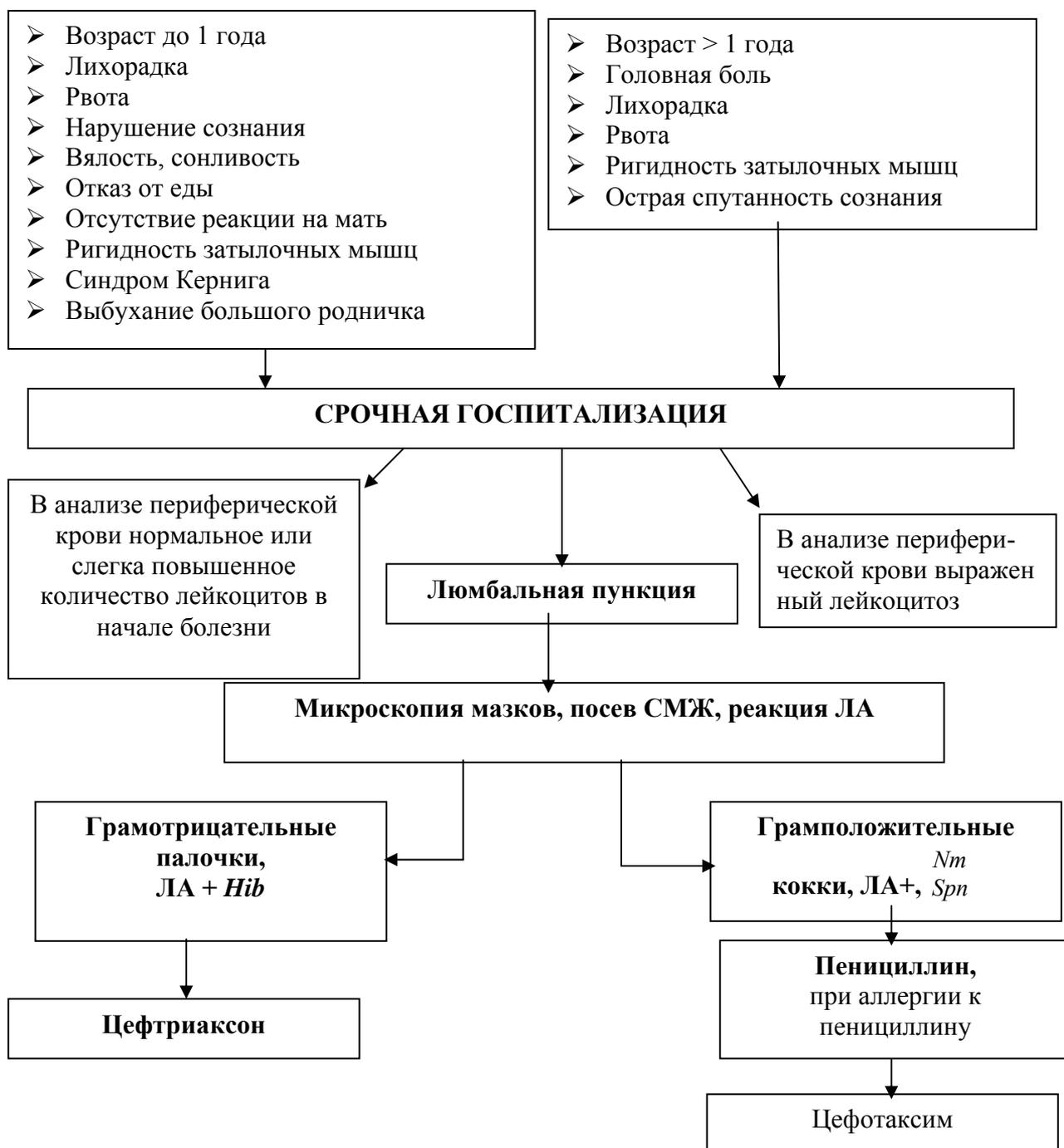


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения менингитов у детей

Острое начало заболевания у детей старше 2 лет, выраженные воспалительные изменения в анализе периферической крови, выявление Грам-положительных кокков при микроскопии мазков, положительный тест ЛА на *N.meningitidis* или *S.pneumonia*, высеv менингококков или

стрептококков требует назначения пенициллина, при непереносимости пенициллинов – цефалоспоринов 2-3 поколения.

Проблема воспалительных заболеваний уха, горла, носа выходит далеко за рамки оториноларингологии и тесно связана с бронхолегочной патологией, изменением в местном и гуморальном иммунитете (Страчунский Л.С., 2002).

Нами обследовано 39 больных с гнойным средним отитом в возрасте от 3 месяцев до 4 лет и 20 больных с хроническим риносинуситом в возрасте от 8 до 17 лет.

В результате клинического, оториноларингологического и, у больных риносинуситами, рентгенологического обследования у 9 больных был диагностирован острый гнойный средний отит (ОГСО), у 30 – хронический гнойный средний отит (ХГСО).

В результате микробиологического исследования гнойного отделяемого из уха мы установили, что у 5 больных (12,8%) была обнаружена *Hi*, причем более часто *Hi* выявлялась у больных с ОГСО по сравнению с ХГСО (табл. 3).

Таблица 3
Частота выделения *Haemophilus influenzae* у больных отитами

Заболевание	Число больных	Из них положительных	
		абс	%
Острый гнойный средний отит	9	2	22
Хронический гнойный средний отит	30	3	10
Всего	39	5	12,8

Как видно из приведенных данных, этот факт свидетельствует о том, что *Haemophilus influenzae* часто встречается в качестве этиологического агента при ОГСО.

Бактериологический анализ гнойного отделяемого из уха позволил выявить и другие микроорганизмы: *S.pneumonia* – у 15,3%, *S.aureus* – у 12,8%, *Nesseria spp.* – у 15,3%, *M.catarrhalis* – у 18% (табл.4).

Вся выявленная микрофлора выделялась как в виде монокультуры (78%), так и в ассоциации (22%).

Анализ антибактериального лечения у 39 больных с гнойными средними отитами показал, что наиболее часто у детей использовались пенициллин и аминопенициллины.

Таблица 4

Микробная флора у больных с гнойными средними отитами

Вид микроорганизма	Окраска по Граму	Количество выделенных культур	
		абс	%
<i>H.influenzae</i>	-	5	12,8
<i>S.pneumonia</i>	+	6	15,3
<i>S.aureus</i>	+	5	12,8
<i>M.catarrhalis</i>	-	7	18
<i>Neisseria spp.</i>	-	6	15,3
Прочие	-	10	25,8

С целью оценки эффективности антибиотиков мы проанализировали терапевтический эффект пенициллина, ампициллина, ампиокса и амоксиклава при отитах различной этиологии. Для этого были отобраны больные, этиологическим агентом у которых были 3 наиболее распространенных возбудителя: *H.influenzae*, *S.pneumonia*, *S.aureus*.

Мы сравнили влияние антибиотиков на некоторые клинические признаки отитов – длительность лихорадки, продолжительность выделений из уха - и получили следующие данные, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5

Эффективность антибиотикотерапии при отитах

Клинические признаки	Возбудитель	А/б (в возрастных дозах)			
		пенициллин	ампициллин	ампиокс	Амокси-клав
Длительность лихорадки	<i>H.influenzae</i>	2,6±0,17*	2,5±0,18*	2,3±0,18*	1,5±0,26
	<i>S.pneumonia</i>	1,9±0,28	2,6±0,27*	2,5±0,16*	1,7±0,17
	<i>S.aureus</i>	2,6±0,25*	2,7±0,23*	1,8±0,25	1,6±0,17
Продолжительность выделений из уха	<i>H.influenzae</i>	6,6±0,38*	5,7±0,23	5,5±0,3	5,0±0,2
	<i>S.pneumonia</i>	5,3±0,28*	5,7±0,23	6,5±0,32	5,6±0,26
	<i>S.aureus</i>	6,8±0,41*	6,7±0,35*	5,8±0,25	5,3±0,17

Примечание: * P<0,05 – по сравнению с амоксиклавом

Наиболее эффективным у этой группы больных оказался амоксиклав: длительность клинических симптомов при лечении амоксиклавом была наименьшей, к тому же он был эффективным при всех трех возбудителях. Следующим по эффективности был ампиокс – он был более эффективным при стафилококковой этиологии. Пенициллин оказывал влияние на клинические признаки гнойного среднего отита частично, только при отите, вызванном *S.pneumonia*. Таким образом, при гнойных средних отитах

защищенные амнопенициллины являются наиболее эффективными препаратами у детей. Следует отдавать предпочтение их пероральной форме.

Возбудителями инфекционного синусита могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы. Именно представители условно-патогенной микрофлоры являются наиболее значимыми возбудителями бактериального синусита, подчеркивая тот факт, что при любом синусите в той или иной степени страдает иммунитет (Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Колбанова И.Г., 2006)

Обследованию подверглись 20 больных с обострением хронического риносинусита. У этих больных следует отметить достаточно большой процент высеваемости *Ni* – 25%.

Бактериологическое обследование гноя из верхнечелюстной пазухи, полученное при ее пункции, показало также значительный процент высева грамположительных кокков – стрепто- и стафилококков – 30%, а также *N.spp.* – в 15% (табл.6).

Таблица 6

Микрофлора у больных хроническим риносинуситом

Вид микроорганизма	Окраска по Граму	Количество выделенных культур	
		абс	%
<i>H.influenzae</i>	-	5	25
<i>S.pneumonia</i>	+	3	15
<i>S.aureus</i>	+	6	30
<i>M.catarrhalis</i>	-	-	-
<i>Nesseria spp.</i>	-	3	15
Прочие	-	3	15

Таким образом, при гнойно-воспалительных заболеваниях уха и придаточных пазух носа *Haemophilus influenzae* в Ташкенте, как и в других регионах, является частым ассоциированным микроорганизмом у детей. При ОГСО она выделяется у 22% больных, а частота высева *Haemophilus influenzae* у больных хроническими риносинуситами составляет 25%. Кроме того, основными возбудителями гнойных средних отитов и риносинуситов являются грамположительные кокки - стрепто- и стафилококки, *N.spp* и *M.catarrhalis*.

Учитывая спектр наиболее частых возбудителей гнойных средних отитов и риносинуситов у детей при антибактериальном их лечении следует использовать аминопенициллины, в том числе и защищенные, чтобы подавить рост как грамположительных возбудителей, так и гемофильной палочки.

С целью оценки этиологической роли *Haemophilus influenzae* при острых заболеваниях нижних дыхательных путей у детей нами были

обследованы 40 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 5 лет, госпитализированных в клинику ТашПМИ. Среди обследованных больных у 14 детей был острый бронхит, у 18 - обструктивный бронхит, у 8 – бронхопневмония.

Результаты изучения частоты выявления *Haemophilus influenzae* в зависимости от заболевания нижних дыхательных путей показали, что *Haemophilus influenzae* выявляется в большинстве случаев при бронхите (56,3%) (табл. 7).

Таблица 7

Частота выявления *Haemophilus influenzae* методом ПЦР у больных с заболеваниями нижних дыхательных путей

Заболевания	Всего	Из них положительные	
		Абс.	%
Острый (простой) бронхит	14	9	64,3
Обструктивный бронхит	18	9	50
Бронхопневмония	8	3	37,5
Всего	40	21	52,5

Полученные данные позволяют нам говорить о массивном заселении дыхательных путей *Haemophilus influenzae* у детей при бронхитах.

В данном случае гемофильная палочка не является этиологическим агентом. Присутствие ДНК гемофильной палочки свидетельствует о её неинвазивном размножении.

Следует обратить внимание на результаты теста ПЦР на *Hib* у этих же больных. В результате обследования выявлено 3 положительных случая, что составило 9,7%, т.е. мы установили довольно низкий уровень носительства капсульной гемофильной палочки у больных бронхитами. Столь малая частота выявления ДНК *Hib* у детей с бронхитами ещё раз подтверждает факт небактериальной этиологии острых бронхитов у детей в большинстве случаев. Результаты наших исследований подтверждают данные Таточенко В.К.и др.(1997) о том, что носительство у детей до 3 лет не превышает 4% .

Для оценки этиологической роли *Haemophilus influenzae* у больных бронхитами мы сравнили клинические проявления заболевания в группе детей с положительными и отрицательными результатами ПЦР - теста. Мы сравнили такие клинические параметры как длительность лихорадки и кашля, длительность сохранения хрипов, изменений в анализах периферической крови (рис.2).

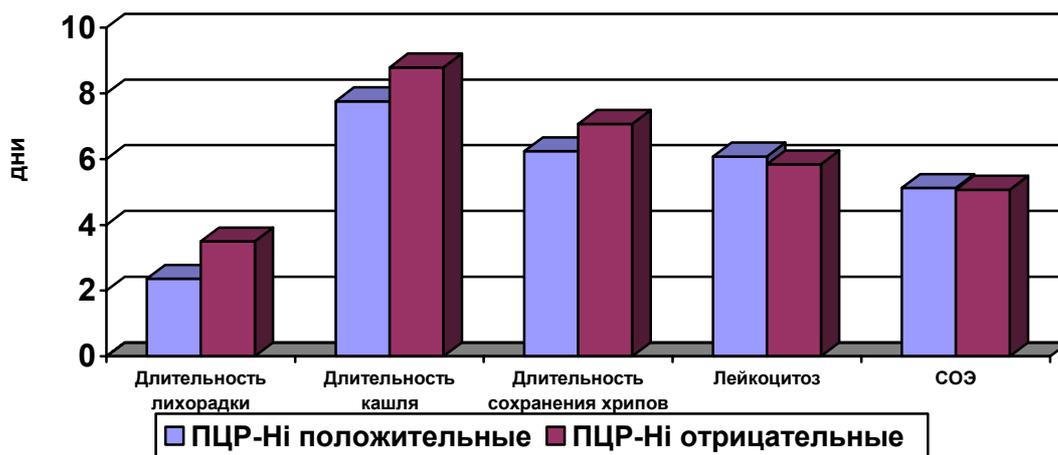


Рис. 2. Динамика клинических проявлений у больных бронхитами

Нам не удалось выявить каких либо различий в клинических проявлениях этих групп больных.

У всех детей в начале заболевания на фоне появления сухого кашля отмечалось повышение температуры до субфебрильных – фебрильных цифр в течение первого – четвертого дня заболевания, после чего температура нормализовалась и сохранялась в пределах нормы в течение всего периода заболевания.

Самочувствие пациентов не страдало. Состояние детей с острым простым бронхитом оценивалось как удовлетворительное, у детей с обструктивным бронхитом состояние оценивалось как средней степени тяжести.

Катаральный синдром характеризовался умеренными изменениями в зеве, задней стенке ротоглотки, миндалинах. У детей отмечалось обильное отделяемое из носа слизистого и слизисто-гнойного характера.

У всех детей отмечался частый сухой непродуктивный кашель. У больных обструктивным бронхитом отмечалась одышка.

Кашель через 3-4 дня приобретал влажный продуктивный характер. Длительность катарального синдрома в обеих группах была практически одинаковой.

Аускультативная картина не имела отличий. При аускультации детей с острым простым бронхитом у 7 больных выслушивались сухие (50%), у 5 - влажные хрипы (35%), а у 2 (15%) – сухие и влажные хрипы. При обструктивном бронхите – у 13 пациентов (72,3%) - свистящие сухие хрипы, у 5 (27,7%) - сухие в сочетании с влажными хрипами. Длительность сохранения хрипов в обеих группах была практически одинаковой ($p < 0,05$).

Перкуторных различий в обеих группах не выявлено: отмечался легочной звук, при обструктивном бронхите – легочной звук с коробочным оттенком.

В картине периферической крови особых изменений в обеих группах не обнаружено. Количество лейкоцитов и СОЭ оставалось в пределах нормы.

Рентгенологические снимки грудной клетки детей с положительным и с отрицательным результатом ПЦР – теста на гемофильную палочку не имели отличий. Одинаково часто в сравниваемых группах встречалось умеренное бронхитическое усиление и нечеткость легочного рисунка.

Аналогичным образом мы не смогли выявить влияние лечения на длительность температурной реакции, кашля и хрипов у детей с бронхитами как с положительным, так и с отрицательным результатом ПЦР - теста. Хотя вирусная этиология бронхитов доказана давно, до сих пор широко распространено использование антибиотиков при лечении бронхитов. При лечении больных бронхитами были использованы полусинтетические пенициллины: ампициллин, ампиокс, оксамп в терапевтических дозах (табл. 8).

Таблица 8

Эффективность антибиотикотерапии при бронхитах

А/б (в возрастных дозах)	Длительность некоторых клинических симптомов							
	Длительность лихорадки		Длительность кашля		Длительность одышки		Длительность хрипов	
	Нi+	Нi-	Нi+	Нi-	Нi+	Нi-	Нi+	Нi-
Пенициллин	2,2±0,4	2,2±0,5	6,2±0,4	6,4±0,3	3,0±0,3	3,2±0,3	6,0±0,3	6,0±0,4
Ампициллин	1,5±0,4	2,0±1,4	5,7±0,4	5,5±0,7	2,5±0,4	2,5±0,7	4,3±0,4	4,5±0,7
Ампиокс	1,3±0,3	1,6±0,3	5,5±0,5	5,8±0,5	2,0±0,3	2,4±0,3	5,5±0,5	5,8±0,5
Оксамп	2,0±1,4	2,0±1,4	6,0±0,0	6,5±0,7	2,5±0,7	2,5±0,7	5,5±0,6	5,5±0,5
Цефуросим	1,5±0,7	2,0±1,4	5,5±0,6	5,5±0,6	2,5±0,7	2,5±2,1	5,5±0,7	5,5±0,6

Отсутствие разницы эффекта от антибактериального лечения у Нi - положительных и Нi - отрицательных детей позволяет исключить этиологическую роль *Haemophilus influenzae* при острых бронхитах у детей.

Тест ПЦР показал высокую частоту обнаружения антигена возбудителя *Haemophilus influenzae* при бронхитах у детей (56,3%). Учитывая высокую чувствительность и специфичность этого теста, этот метод малопригоден для выявления условно-патогенных микроорганизмов, антиген которых постоянно присутствует в крови.

Таким образом, бескапсульная *Haemophilus influenzae* является частым обитателем дыхательных путей у больных до 5 лет с бронхитами. Как по клинической картине, так и по результатам терапевтического испытания не удалось доказать этиологическую роль *Haemophilus influenzae* при бронхитах у детей.

Это указывает на необоснованность применения антибактериальных средств при острых бронхитах у детей.

С целью изучения роли гемофильной палочки при пневмониях у детей нами было обследовано 48 больных пневмонией детей в возрасте от 8 мес. до 5 лет. При постановке диагноза пневмонии мы руководствовались МКБ X пересмотра (2000). В зависимости от характера и распространенности поражения легких нами были диагностированы: очаговая пневмония, сегментарная пневмония, крупозная и интерстициальная пневмония.

Полученные нами данные показали, что у 35% больных пневмонией отмечался положительный результат ПЦР-теста на Hib (рис. 3).

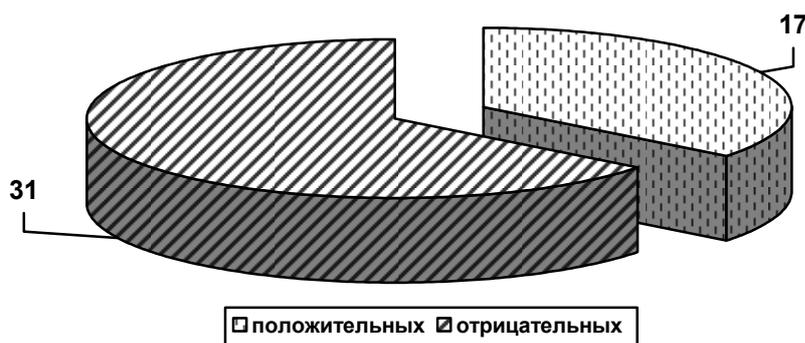


Рис. 3. Частота обнаружения ДНК Haemophilus influenzae типа В у больных пневмониями

По данным мировой литературы в развитых странах доля Hib-пневмоний составляет 2–4%, а в регионах с высоким процентом гемофильной инфекции – до 40% всех пневмоний.

Данные, полученные нами, намного выше, чем результаты российских ученых (Феклисова Л.В. и др., 1998), но близки к результатам, полученным в Китае (Wang YJ, 2002), встречаемость данного заболевания у детей в Китае доходит до 39%.

Распределение больных по возрасту выявило следующие различия (рис. 4).

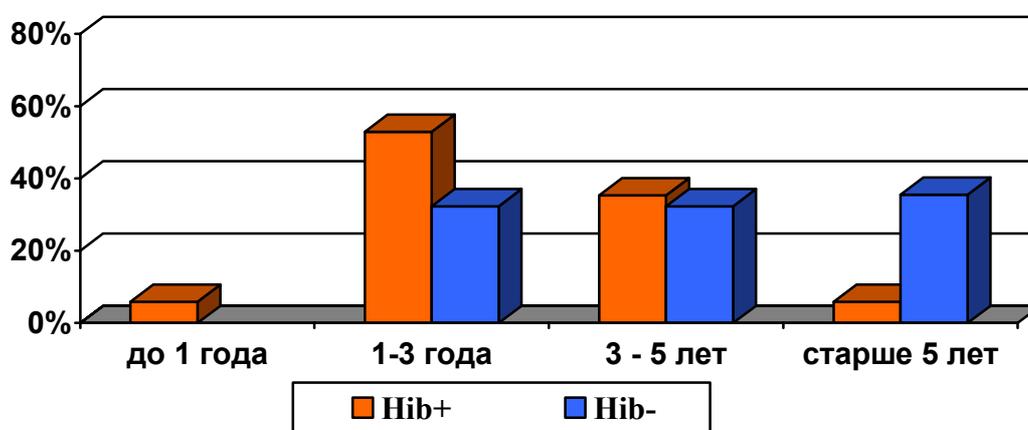


Рис. 4. Распределение больных по возрасту

Среди Hib-положительных преобладали дети до 5 лет, преимущественно 1-5 лет. Hib-отрицательных было больше среди детей старше 5 лет. Следует отметить, что среди детей 1 года жизни с пневмонией не было выявлено Hib-отрицательных случаев, т.е. пневмонии Hib – этиологии характерны для детей раннего возраста.

Ранее, при рассмотрении результатов серологических исследований, мы отметили низкий иммунитет к Hib у детей первого года жизни и нарастание показателей титров антител с возрастом. В возрастной группе детей 7-15 лет отмечено наибольшее количество детей с высокими уровнями антител к Hib. Эти данные объясняют причину восприимчивости детей к Hib в раннем возрасте. На рис. 8 показана обратно пропорциональная зависимость между частотой пневмоний Hib – этиологии и защитной активностью сыворотки крови в разные возрастные периоды (рис. 5).

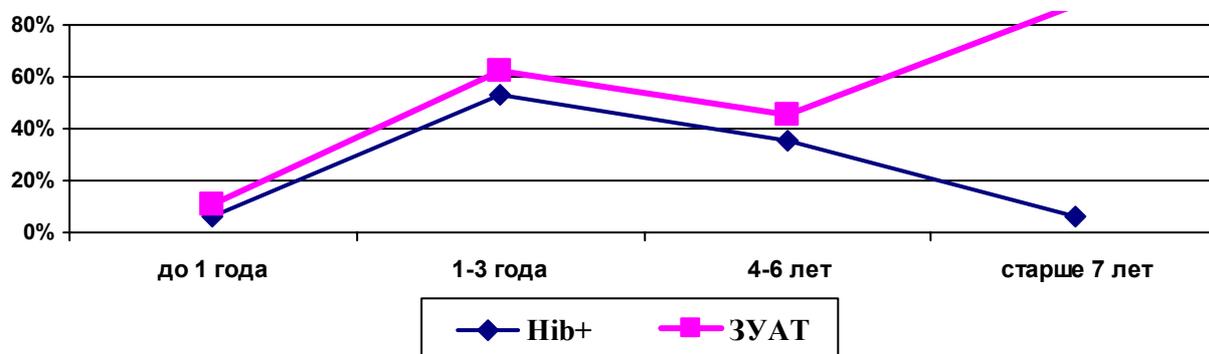


Рис. 5. Частота заболеваемости пневмонией Hib – этиологии и уровень защитной активности сыворотки крови в зависимости от возраста ребенка

Распределение больных по полу показало, что среди Hib – положительных преобладали девочки (рис. 6).

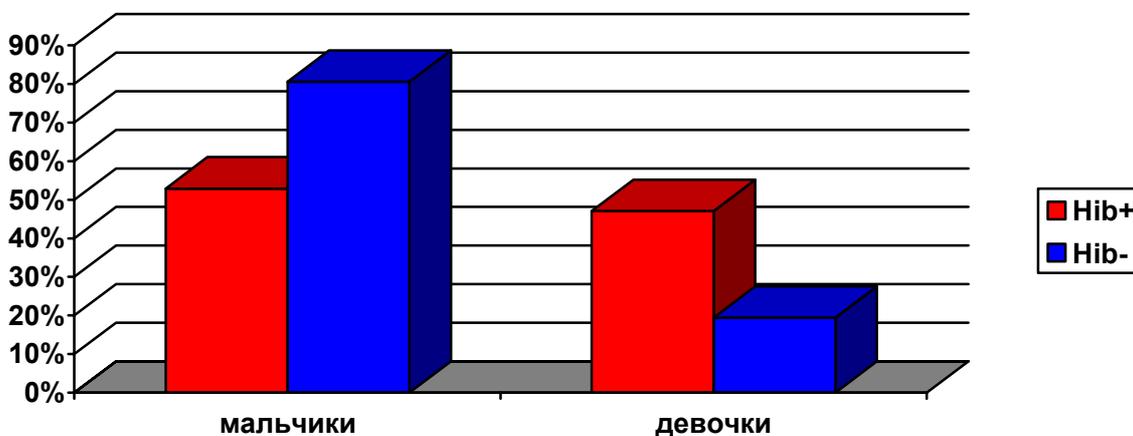


Рис. 6. Распределение больных по полу

Для гемофильной пневмонии было характерно двухстороннее поражение, пневмония чаще носила полисегментарный характер. Сравнение клинической картины пневмоний у Hib - положительных и Hib - отрицательных пациентов выявило следующие различия (табл. 9).

Таблица 9

Клинические различия пневмоний при поступлении в стационар в зависимости от этиологии

Признаки	Hib + (n=17)	Hib – (n=31)
Возраст	2,91±0,44	3,85±2,48
Температура	38,2±0,11	38,4±0,08
Начало заболевания:		
Острое	29,4±11,1%*	67,7±8,4%
подострое	70,6±11,1%*	32,3±8,4%
ЧД	36,93	35,94
Лейкоцитоз	5,95±0,285	6,81±0,430
СОЭ	6,71±0,564	5,68±0,137
Посев мокроты и смывов из дыхат. путей	65,3%*	3,2%

Примечание: * - P<0,05

Начало заболевания при пневмониях Hib – этиологии характеризовалось появлением сухого кашля, который через 5-7 дней постепенно приобретал влажный продуктивный характер. Температура повышалась на 3-5 день заболевания, что определяло позднюю госпитализацию больных. Повышение температуры до фебрильных цифр было отмечено у (35,3%) пациентов, у (64,7%) детей до субфебрильных цифр.

Состояние пациентов с пневмонией Hib – этиологии при поступлении оценивалось как средней степени тяжести и тяжелое.

Катаральный синдром при пневмониях Hib – этиологии был ярко выражен. Кашель отмечался у всех пациентов. У 10 из 31 пациентов отмечалась боль в горле, гиперемия зева была ярко выраженной, у остальных отмечалась умеренная гиперемия в зеве. Длительность катарального синдрома зависела от назначенного лечения. При эффективности антибактериального препарата катаральный синдром был непродолжительным – 5-6 дней, при неэффективности препарата – 7-8 дней.

Одышка отмечалась у всех больных, при эффективности лечения она продолжалась 1-2 дня, при неэффективности терапии сохранялась длительно – до 3-5 дней.

При аускультативном обследовании у 11 (35%) детей было жесткое дыхание, у 20 (65%) – ослабленное. У 25 (80%) детей выслушивались разнокалиберные влажные хрипы, у 4 (13%) – сухие хрипы с двух сторон.

Перкуторный звук имел заметные отличия в зависимости от характера поражения. При очаговой пневмонии отмечались участки притупления с чередованием коробочного оттенка легочного звука. При сегментарных пневмониях - над нижними и средними отделами легких.

Рентгенологическое обследование проводилось однократно на 1-2 день поступления в стационар. При пневмониях *Hib* этиологии в 70,6% наблюдался полисегментарный характер поражения, очаговая пневмония отмечалась в 23,5% случаев, крупозная в 5,9%. При пневмониях другой этиологии преобладал очаговый характер поражения (64,5%), полисегментарный - у 25,8%, крупозная пневмония у 10%.

Гематологические сдвиги при пневмониях гемофильной этиологии не были выражены: лейкоцитоз оставался в пределах $10-15 \times 10^9$ /л. и даже $5-10 \times 10^9$ /л. Нехарактерно и повышение СОЭ: у половины больных СОЭ не превышало 10 мм/час.

Таким образом, анализ клинического течения заболевания у этих детей показал, что заболевание характеризовалось подострым течением, сопровождалось в большинстве случаев фебрильной температурой. Дети обычно поступали на 3-5 день болезни. Заболевание чаще наблюдалось у детей до трех лет. Заболевание у половины больных сопровождалось выраженными катаральными явлениями. Температура обычно повышалась до $39-40,5^{\circ}\text{C}$, постепенно развивался токсикоз. Рентгенологическая картина у больных была вариабельной. В большинстве случаев имелось гомогенное затемнение одного или нескольких сегментов. Поражались как нижние, так и верхние доли. Двухсторонние поражения наблюдались чаще, чем при пневмониях другой этиологии.

Как известно, «золотым стандартом» для выявления этиологии пневмонии является культуральный метод. Посев мокроты и смывов из дыхательных путей дал рост *Haemophilus influenzae* в 65,3% случаев.

Наши данные указывают на значительную долю *Haemophilus influenzae* в этиологии острых пневмоний у детей в г.Ташкенте.

Сравнительный анализ результатов антибактериальной терапии при пневмонии у *Hib* - положительных больных показал, что наиболее эффективным был цефтриаксон (рис.7).



Рис. 7. Оценка антибактериальной терапии при гемофильных пневмониях

Применение пенициллина оказалось менее эффективным, т.к. длительность лихорадки, кашля, сохранение хрипов было более длительным (табл. 10).

Таблица 10

Эффективность антибиотикотерапии при гемофильных пневмониях

А/б (в возрастных дозах)	Длительность некоторых симптомов			
	Длительность лихорадки	Длительность кашля	Длительность одышки	Длительность хрипов
Цефтриаксон	1,50±1,8	5,50±0,5	1,0±0,4	4,50±0,5
Зинацеф	1,9±0,3	6,5±1,1	2,0±0,4	5,5±1,2
Пенициллин	2,57±0,3	7,57±0,5	3,43±0,5	6,29±0,7

Высокая частота пневмоний Нib – этиологии у нас в регионе диктует проведения адекватной терапии. Тяжелые пневмонии требуют назначения антибиотиков цефалоспоринового ряда.

Таким образом, столь высокая частота Нib пневмоний позволяет нам рекомендовать включение вакцинации против Нib в календарь профилактических прививок. Внедрение вакцинации против Нib позволит значительно снизить частоту тяжелых пневмоний, а это, в свою очередь, снизит показатели заболеваемости и смертности детей от пневмонии в регионе.

Изучение системы иммунологического ответа при пневмониях у детей необходимо для понимания механизмов развития пневмонии у детей (Хаитов

Р.М., 2000). Расшифровка иммунологических механизмов заболеваний, установление нарушений в защитных реакциях организма явилось нашей следующей задачей.

Результаты проведенных исследований показали, что пневмонии Hib-этиологии сопровождаются выраженными нарушениями в иммунном статусе, а именно, повышением функциональной активности В-лимфоцитов по сравнению с пневмониями другой этиологии, снижением Т-лимфоцитов, повышенным лимфоцитозом (табл.11, 12).

Таблица 11

Относительные и абсолютные значения основных параметров клеточного и гуморального звена иммунитета у больных с пневмониями различной этиологии в возрасте 1 – 3 года (M±m, % мкл)

Показатели иммунитета	Исследуемые группы		
	Hib – (n=9)	Hib + (n=10)	Нормативные показатели
Лейкоциты, абс.	5533,3±114,5 ^{***}	5925±47,9 ^{*,a}	6112±0,6
Лимфоциты, %	32,50±1,9 ^{**}	43,5±0,3 ^{aaa}	40,9±1,9
Лимфоциты, абс.	1821,3±112,8 [*]	2649±54,1 ^{aaa}	2452,4±211,9
СДЗ	41,83±1,04 ^{***}	41±0,6 ^{***}	58,8±2
СДЗ, абс	755,33±48,8 ^{***}	1015,3±59,1 ^{***,aa}	1393,5±110,5
СД20, %	22,67±1,02 ^{**}	31,5±0,5 ^{***,aaa}	26,02±0,5
СД20, абс	425,2±18,5 [*]	826,8±15,1 ^{***,aaa}	508,8±25,2
СД4	30,0±1,03 [*]	32,5±0,9	34,6±1,8
СД8	23,3±1,3	26,5±1,3 ^{**}	22,9±1,0
СД4/8	1,23±0,1	1,33±0,05	1,5±0,1
СД16	11,42±1,6	13,5±0,5	15,1±0,8
IgA	38,3±5,2 ^{***}	44,25±1,4 ^{***}	90,1±6,6
IgM	62,5±9,2 ^{***}	33,8±2,4 ^{***,a}	129,2±10,8
IdG	550,0±42,7 ^{***}	597,5±66,6 ^{***}	1047,3±35,7
Фагоцитоз	45,8±0,8 ^{**}	45,8±0,3 ^{**}	54,7±3,9

Примечание: *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P<0,05 – по сравнению с контролем;
aaa - P<0,001; aa - P<0,01; a - P<0,05 – по сравнению между группами

Течение и исход пневмоний определяется полноценностью специфического иммунного ответа. Низкие показатели иммуноглобулинов создают благоприятные условия для развития осложненного течения

болезни, суперинфекции (Алиев А.Л., 2004). Выявленный нами низкий уровень специфического иммунного ответа к Hib объясняется выраженной иммуносупрессией гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Таблица 12

Относительные и абсолютные значения основных параметров клеточного и гуморального звена иммунитета у больных с пневмониями различной этиологии в возрасте 4 – 6 лет (M+m, % мкл)

Показатели иммунитета	Исследуемые группы		
	Hib – (n=9)	Hib + (n=10)	Нормативные показатели
Лейкоциты, абс.	4866,7±133,3 ^{***}	5783,3±98,0 ^{***, ааа}	6900±0,6
Лимфоциты, %	29,8±7,7	38,3±1,6	35,9±2,9
Лимфоциты, абс.	1566,3±432,4	2473,3±114,6	1950,7±341,5
СДЗ	35,2±8,6 [*]	42,5±0,8 ^{***}	58,9±2,1
СДЗ, абс	646,7±179,1	896,3±45,9	1159,6±214,5
СД20, %	19,8±4,7	29,5±0,8 ^{**}	26,1±0,5
СД20, абс	369,2±104,7	653,0±40,2 ^{**, а}	508,8±25,2
СД4	25,8±6,1	325±0,7	33,6±2,2
СД8	20,9±4,9	25,3±0,9	23,3±1,1
СД4/8	1,5±0,8	1,24±0,05	1,5±0,1
СД16	10,8±2,7	13,5±0,3	12,9±0,6
IgA	32,7±9,2 ^{***}	44,5±3,4 ^{***}	131±6,8
IgM	48,4±15,5 ^{***}	39,5±5,4 ^{***}	132,9±9,5
IdG	442,2±126,7 ^{***}	558,0±38,2 ^{***}	1168,7±40,4
Фагоцитоз	38,5±9,5 ^{**}	46,3±0,4 ^{**}	56,2±4,7

Примечание: *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P<0,05 – по сравнению с контролем;
ааа - P<0,001; аа - P<0,01; а - P<0,05 – по сравнению между группами

Сравнение показателей иммунитета у всех больных пневмонией детей вне зависимости от этиологии выявило иммунологическую недостаточность по содержанию Т-лимфоцитов. Значительные изменения были выявлены при определении показателей иммуноглобулинов G, M, A. Отмечалось достоверное снижение уровня иммуноглобулинов всех трех классов, что говорит о массивности антигенного воздействия на организм ребенка (табл.13).

Таблица 13

Относительные и абсолютные значения основных параметров клеточного и гуморального звена иммунитета у больных с пневмониями

Показатели иммунитета	Исследуемые группы			
	Дети с пневмонией (n=29)		Норма	
	1-3 лет	4-6 лет	1-3 лет	4-6 лет
1	2	3	4	5
Лейкоциты, абс.	5690,0±93,63**	5477,8±169,8***	6112±0,6	6900±0,6
Лимфоциты, %	36,9±2,1	39,1±1,7	40,9±1,9	35,9±2,9
Лимфоциты, абс.	2152,4±151,3	2307,6±127,5	2452,4±211,9	1950,7±341,5
СДЗ	41,5±0,7***	41,9±0,7***	58,8±2	58,9±2,1
СДЗ, абс	859,3±55,3***	866,2±44,1	1393,5±110,5	1159,6±214,5
СД20, %	26,2±1,6	27,7±1,4	26,02±0,5	26,1±0,5
СД20, абс	585,8±66,7	594,2±45,7	508,8±25,2	508,8±25,2
СД4	31±0,8	31,9±0,6	34,6±1,8	33,6±2,2
СД8	24,6±0,9	25,8±0,8	22,9±1,0	23,3±1,1
1	2	3	4	5
СД4/8	1,27±0,1	1,21±0,04	1,5±0,1	1,5±0,1
СД16	12,3±1,02*	13,67±0,6	15,1±0,8	12,9±0,6
IgA	40,7±3,2***	42,2±3,1***	90,1±6,6	131±6,8
IgM	51±7,1***	40,6±4,4***	129,2±10,8	132,9±9,5
IdG	569±35,5***	528,4±37,5***	1047,3±35,7	1168,7±40,4
Фагоцитоз	45,8±0,5*	45,8±0,4*	54,7±3,9	56,2±4,7

Примечание: *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P<0,05 – по сравнению с контролем

Анализ показателей иммунного статуса больных пневмонией детей выявил изменения как на уровне гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемофильная инфекция представляет серьезную проблему для здоровья детей у нас в регионе. Широкое распространение в детской популяции и серьезность прогноза определяют актуальность данной

проблемы и требуют разработки и внедрения в практику эффективных методов профилактики и лечения.

Выводы:

1. У детей г.Ташкента отмечается низкий специфический иммунитет как к Hib, так и бескапсульной Haemophilus influenzae, который обусловлен иммуносупрессией гуморального звена иммунитета.
2. В этиологической структуре гнойных менингитов у детей в г.Ташкенте в 1997-1998 гг. преобладали N.meningitidis группы A (90% от числа верифицированных). Менингитами менингококковой этиологии болеют дети старше 2 лет. Частота гемофильных менингитов в г.Ташкенте составила 9,1% от числа верифицированных.
3. При гнойно-воспалительных заболеваниях уха и придаточных пазух носа Haemophilus influenzae является частым ассоциированным микроорганизмом у детей. При острых гнойных средних отитах Haemophilus influenzae выделяется у 22% больных, у больных хроническим риносинуситом - в 25%.случаев. Учитывая спектр наиболее частых возбудителей гнойных средних отитов и риносинуситов у детей при антибактериальном их лечении следует использовать аминопенициллины, в том числе и защищенные, чтобы подавить рост как грамположительных возбудителей, так и гемофильной палочки.
4. У больных бронхитами Haemophilus influenzae встречается более чем в 50% случаев, однако отсутствие разницы в эффективности антибиотикотерапии у Hi-положительных и Hi-отрицательных больных свидетельствует о неинвазивном характере размножения Haemophilus influenzae при ОРВИ и бронхитах у детей.
5. При пневмониях у детей первых 5 лет Hib выявляется в 35% случаев. Для клинической картины пневмоний гемофильной этиологии характерно подострое течение, полисегментарный, чаще двусторонний характер поражения. Учитывая высокую частоту выявления Hib при пневмониях у детей раннего возраста при тяжелых пневмониях необходимо предполагать гемофильную этиологию и использовать для лечения антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины 2- 3 поколения, защищенные пенициллины).
6. Пневмонии Hib-этиологии сопровождаются выраженными нарушениями в иммунологическом статусе, а именно, повышением функциональной активности В-лимфоцитов по сравнению с пневмониями другой этиологии, снижением Т-лимфоцитов, повышенным лимфоцитозом.
7. Высокая частота гемофильных пневмоний и низкий специфический иммунитет к Hib позволяют рекомендовать включение вакцинации против Hib в календарь профилактических прививок.

Практические рекомендации

1. У детей раннего возраста с тяжелым течением гнойного менингита при неэффективности пенициллина следует исключать его гемофильную этиологию.

2. Эффективным препаратом для лечения гнойного менингита является цефтриаксон.

3. С учётом высокой частоты пневмоний гемофильной этиологии в г.Ташкенте для лечения тяжелых пневмоний рекомендуется отдавать предпочтение антибиотикам широкого спектра действия (цефалоспорины, защищенные пенициллины), действующие и на пневмококк, и на гемофильную палочку.

4. Учитывая высокий процент выделения пневмококка, стафилококка и гемофильной палочки при отитах и риносинуситах для лечения этих заболеваний необходимо в первую очередь использовать aminopenicillins, в том числе защищенные.

5. Для улучшения ранней лабораторной диагностики, адекватной этиотропной терапии наряду с бактериологическими методами исследования необходимо внедрять в лечебные учреждения иммунологические экспресс методы выявления антигена, основанных на ЛА и ПЦР-диагностику.

6. Вакцинацию против Hib необходимо проводить в 2, 3, 4 месяца одновременно с вакцинацией против гепатита В или АКДС.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи в научных журналах:

1. Шамансурова Э.А., Абдуллаходжаев М.С. Специфический иммунный ответ на бескапсульные формы *H. Influenzae* у детей с острыми респираторными заболеваниями // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 1998. - № 2. – С. 49-50.

2. Шамансурова Э.А., Катосова Л.К., Махмудова Д.И. Гемофилюс ва менингококк этиологияси менингитларнинг клиник хусусиятлари // Педиатрия. – Ташкент, 1998. - № 4. – С. 35-37.

3. Шамансурова Э.А. Тошкент шаҳри болаларидаги *Haemophilus influenzae*га қарши иммунитетнинг табиий даражасини баҳолаш // Педиатрия. – Ташкент, 1999. - №3. – С. 37-38.

4. Шамансурова Э.А., Катосова Л.К. Менингит, вызванный *Haemophilus influenzae* типа b у ребенка 8 месяцев // Педиатрия. – Москва, 2000. - №2. – С. 98-99.

5. Шамансурова Э.А. Этиологическая роль *Haemophilus influenzae* при гнойных менингитах у детей // Детский доктор. – Москва, 2000. - №3. – С. 63-64.

6. Шамансурова Э.А. Диагностика, клинические особенности, лечение и профилактика инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* // Педиатрия. – Ташкент, 2005. - № 3-4. – С. 49-52.

7. Шамансурова Э.А. *Haemophilus influenzae* – инфекции: диагностика, клинические проявления, лечение, профилактика // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2005. - № 6. – С. 67-71.

8. Шамансурова Э.А. Оценка роли *Haemophilus influenzae* при бронхитах у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2006. - № 1. – С. 27-28.

9. Шамансурова Э.А. Роль *Haemophilus influenzae* при гнойно-воспалительных заболеваниях уха и околоносовых пазух // Вестник оториноларингологии. – Москва, 2006. - № 3. – С. 11-12.

10. Шамансурова Э.А. Проблема респираторной инфекции, обусловленной *Haemophilus influenzae* у детей и вопросы вакцинопрофилактики // Педиатрия. – Ташкент, 2008. - № 1-2. – С. 29-30.

Статьи и тезисы в сборниках научных трудов:

11. Шамансурова Э.А., Абдулаходжаев М.С., Макарова Г.И. Результаты изучения иммунного ответа на бескапсульные формы *Haemophilus influenzae* у детей с острыми респираторными заболеваниями // 7 научный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – Москва, 1997. – С. 263

12. Шамансурова Э.А., Кузнецова Т.А., Нурматов Ш.Н. Результаты изучения специфического иммунного ответа к капсульной и бескапсульной формам *Haemophilus influenzae* у детей Республики Узбекистан // Сб. науч. трудов практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции вызываемой *H. Influenzae* тип b». – Москва, 1998. – С. 42-44.

13. Результаты сравнения иммунного ответа на капсульные и бескапсульные формы *Haemophilus influenzae* у детей с острыми респираторными заболеваниями /Шамансурова Э.А., Кузнецова Т.А., Нурматов Ш.Н., Гулямова М.А. // 8 научный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – Москва, 1998. – С. 301

14. Шамансурова Э.А., Боронина Л.Г., Гулямова М.А. Уровень антител к *Haemophilus influenzae* у детей с острыми респираторными заболеваниями // 9 научный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – Москва, 1999. – С. 250

15. Шамансурова Э.А., Мухитдинов У.Б. Болалардаги сурункали гайморитларда *Haemophilus influenzae*нинг аниқлаш даражаси // IV съезд педиатров Узбекистана: Тез. докл. – Ташкент, 2000. – С. 135.

16. Шамансурова Э.А., Кузнецова Т.А., Нурматов Ш.Н. Сравнительная оценка уровня естественного иммунитета к *Haemophilus influenzae* у детей гг. Ташкента и Карши // Материалы V съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент, 2000. – С. 297-299.

17.Шамансурова Э.А. Носительство Haemophilus influenzae у детей раннего возраста // V съезд педиатров Узбекистана: Тез. докл. – Ташкент, 2004. – С. 473.

18.Шамансурова Э.А. Роль Haemophilus influenzae при респираторной патологии у детей // 14 научный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – Москва, 2004. – С. 370

19.Shamansurova E.A. Role of Haemophilus influenzae in respiratory pathology in children // 14-th National Congress on Lung Diseases. - Moscow, 2004. - P. 227.

20.Шамансурова Э.А. Роль Haemophilus influenzae при бронхитах у детей // Сб. науч. трудов научно-практической конференции Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей – Ташкент, 2006. – С. 181-182.

21.Шамансурова Э.А. Заболеваемость гемофильными пневмонией и менингитом в г.Ташкенте // съезд педиатров Узбекистана: Тез. докл. – Ташкент, 2007. – С. 279.

22.Шамансурова Э.А. О частоте пневмоний гемофильной этиологии // V Междунар. конгресс пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2008. - С. 53.

23.Шамансурова Э.А. О частоте пневмоний гемофильной этиологии в г.Ташкенте // Вестник РГМУ. – Москва, 2008. -№ 4 (63). – С. 82.

24.Шамансурова Э.А. О частоте, клинических формах, диагностике и профилактике гемофильной инфекции у детей // Сб. науч. трудов республиканской научно-практической конференции «Медико-биологические основы формирования здоровья детей и подростков» – Ташкент, 2008. – С. 271.

Информационное письмо

25.Клинические особенности, диагностика, лечение и профилактика пневмонии и менингитов, вызываемых Haemophilus influenzae типа В у детей //Информационное письмо.-Ташкент, 2006.- с.

Авторское свидетельство:

26. Шамансурова Э.А. Программа для диагностики гнойных менингитов у детей на основе характерных клинико-лабораторных данных // Государственное патентное ведомство РУз. Свидетельство № DGU 01131. 18.07.2006 г.

**Тиббиёт фанлари доктори илмий даражасига талабгор Э.А. Шамансурованинг 14.00.09 –педиатрия ихтисослиги бўйича “Болаларда гемофил инфекциянинг клиник хусусиятлари, ташҳиси ва иммунопрофилактикаси” мавзусидаги диссертациясининг
РЕЗЮМЕСИ**

Таянч (энг муҳим) сўзлар: болалар, гемофил инфекция, эмлаш.

Тадқиқот объектлари: Менингит, синусит ва отит, нафас йўллари касалликларига чалинган эрта ёшдаги болалар.

Ишнинг мақсади: Гемофил этиологияли энг кўп учрайдиган касалликларни тарқалиши, клиник кечиши хусусиятларини ўрганиш ва диагностика, даволаш ва олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот методлари: Клиник кузатув, серологик текширув, бактериологик текширув, иммунологик текширув, бирламчи тиббий хўжжатлар тахлили.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: болаларда йирингли менингитларни этиологик структураси ўрганилди: бунда кўпроқ менингококк сабаб бўлиши ва b типдаги гемофил таёқчани частотаси аниқланди. Ўзбекистонда биринчи бўлиб b типдаги гемофил таёқча чақирган менингит аниқланди. Гемофил этиологияли менингитларни клиник хусусиятлари аниқланди. Болалар орасида кулок, бурун, томоқ касалликларда ва бронхитларда *Haemophilus influenzae*ни ташувчилар сони кўплиги аниқланди. Биринчи бўлиб полимераз занжир реакцияси (ПЗР) орқали *Hib* – этиологияли пневмонияларни (зотилжам) тарқалганлиги аниқланди. Гемофил этиологияли менингитларда цефтриаксон самараси исботланди ва антибиотикни касалликни клиник белгиларига асосланиб буюрилиши такитланди. Биринчи бўлиб болаларда *Hib* –антителоларни аниқлаш ўтказилди. Илмий изланишларга асосланиб *Hib* га қарши эмлаш тавсия қилинди.

Амалий аҳамияти: эрта ёшдаги болаларда *Hib* йирингли менингит ва зотилжамни чақирувчиси бўлиши аниқланди, бу уларни даволаш учун мос келадиган антибиотикларни танлашини талаб қилади. Латекс агглютинация ва полимераз занжирли реакция тестларни қўлланилиши болаларда менингит вазотилжамни гемофил этиологиясини аниқлашга ёрдам берди. Ўтказилган текширув эрта ёшдаги болаларни *Hib* га қарши эмлаш масаласини кўриб чиқишига асос бўлади.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: 1 ахборот ҳати нашр қилинган ва 1 патент олинган. Болаларни *Hib* –инфекцияга қарши эмлаш республикада менингит ва зотилжамдан касалланиш ва ўлим кўрсаткичларни камайишига олиб келади.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: тиббиёт, педиатрия, эпидемиология, юқумли касалликлар.

РЕЗЮМЕ

диссертации Шамансуровой Э.А. на тему «Клинические особенности, диагностика и иммунопрофилактика гемофильной инфекции у детей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.09 – педиатрия

Ключевые слова: дети, гемофильная инфекция, вакцинация

Объект исследования: дети раннего возраста с менингитами, синуситами и отитами, заболеваниями респираторного тракта.

Цель работы: изучение частоты, особенностей клинического течения наиболее распространенных форм гемофильной инфекции, а также разработка методов ранней диагностики, лечения и профилактики гемофильной инфекции у детей.

Методы исследования: клинические наблюдения, серологические исследования, бактериологические исследования, иммунологические исследования, анализ первичной медицинской документации.

Полученные результаты и их новизна: изучена этиологическая структура гнойных менингитов у детей: выявлено преобладание менингококка, а также установлена частота выявления гемофильной палочки тип b у больных гнойным менингитом. Впервые в РУз диагностирован менингит, вызванный гемофильной палочкой тип b. Выявлены диагностические критерии менингита гемофильной этиологии. Выявлена высокая частота носительства *Haemophilus influenzae* при бронхитах и заболеваниях ЛОР-органов у детей. Впервые с помощью ПЦР-диагностики установлена частота пневмоний *Hib*-этиологии. Доказана эффективность цефтриаксона при гемофильном менингите и обоснован выбор препарата по клиническим проявлениям болезни. Впервые проведено сероэпидемиологическое исследование уровня антител к *Hib* у детей. Научно обоснованы рекомендации по иммунизации против *Hib*.

Практическая значимость: показано, что *Hib* может явиться возбудителем гнойных менингитов и пневмоний у детей раннего возраста, что диктует необходимость подбора соответствующих антибактериальных средств. Внедрение теста латекс-агглютинации и ПЦР-теста позволило выявить гемофильную этиологию менингитов и пневмоний у детей и ускорить диагностику труднокультивируемых *Hib*. Проведенное сероэпидемиологическое исследование даёт основание для постановки вопроса о внедрении массовой вакцинации против *Hib*-инфекции детей раннего возраста.

Степень внедрения и экономическая эффективность: опубликовано 1 информационное письмо. Получен 1 патент. Внедрение вакцинации против *Hib* – инфекции приведет к резкому снижению заболеваемости и смертности от пневмоний и менингитов в республике.

Область применения: медицина, педиатрия, эпидемиология, инфекционные болезни.

RESUME

Thesis of Elmira Shamansurova on the scientific degree competition of the doctor of sciences (philosophy) in medicine specialty pediatrics subject: «Clinic peculiarities, diagnosis and vaccination of Haemophilus influenzae infection in children»

Key words: children, Haemophilus influenzae infection, vaccination

Subjects of research: Infants with meningitis, sinusitis, otitis, acute respiratory infection

Purpose of work: Study of the frequency, clinics of the most frequent diseases due Haemophilus influenzae, diagnosis, treatment and vaccination.

Methods of research: Clinic observation, bacteriologic and immunologic studies, the analysis of the primary medical documentation.

The results obtained and their novelty: Aetiological structure of purulent meningitis in children was investigated: N.meningitidis were more frequent, frequency of meningitis due Haemophilus influenzae was 9%. Effect of rocefini was proved. Frequency of pneumonia due Haemophilus influenzae was established by PCR. Carrier of Haemophilus influenzae on bronchitis and ENT – diseases was investigated. Vaccination against Haemophilus influenzae infection was recommended.

Practical value: Proved that the Haemophilus influenzae is the cause of purulent meningitis and pneumonia in infants. There is necessary to choose an aetiological antibiotics for treatment this diseases. Introduction of latex agglutination test and PCR to practice help to define the Haemophilus influenzae infection in children. This reseach is a basis for introduction of Haemophilus influenzae vaccin at vaccination schedule.

Degree of embed and economic effectivity: Introduction in practice the results of work was carried out by the publicftion of 1 information letter for doctors and 1 patent. Introduction of vaccination reduce the number of cases of meningitis and pneumonia and the incidence of morbidity and mortality among children.

Field of application: Medicine, pediatrics, epidemiology, infection.

