

Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом

Контактная информация:

Харченко Геннадий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, e-mail: xarchenkoGA@mail.ru

Статья поступила: 28.04.2017 г., принята к печати: 26.06.2017 г.

Инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* у детей, регистрируется в виде спорадических случаев и характеризуется полиморфизмом клинической симптоматики (ринофарингит, гнойный менингит, острый эпиглоттит, панникулит и др.), что затрудняет своевременные диагностику и лечение этой патологии. У детей раннего возраста гемофильная инфекция (тип b) часто протекает в виде генерализованных форм и может заканчиваться летально. В статье представлены данные литературы и результаты собственных клинических наблюдений случаев гемофильной инфекции, протекавших с картиной гнойного менингита и панникулита у детей раннего возраста. Обсуждаются тактика комплексной терапии и способы профилактики гемофильной инфекции.

Ключевые слова: гемофильная инфекция, дети, менингит, панникулит.

(Для цитирования: Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (3): 241–245. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1735)

ВВЕДЕНИЕ

Показатели заболеваемости гемофильной инфекцией в Российской Федерации характеризуются региональными различиями и варьируют при менингите гемофильной этиологии от 5 до 15, а при гемофильной пневмонии — до 150 на 100 тыс. детей первых 5 лет жизни. Среди причин летальных исходов у детей инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* тип b (*Hib*), занимает одно из первых мест [1].

В клинической картине гемофильной инфекции в зависимости от локализации процесса выделяют ринофарингит, пневмонию, менингит, эпиглоттит, панникулит, перикардит, гнойный артрит, остеомиелит и др. У детей раннего возраста может развиваться септицемия [2].

Пневмония, вызываемая *H. influenzae* тип b, у детей первых двух лет жизни составляет до 5% общего числа заболеваний пневмонией [3]. Клиническая симптоматика не имеет отличий от бактериальных пневмоний

Gennadii A. Kharchenko, Olga G. Kimirilova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Haemophilus Influenzae Infection in Children During Sporadic Morbidity: Clinical Cases With Different (Favorable or Fatal) Outcomes

Haemophilus influenzae infection in children is detected as sporadic cases and is characterized by polymorphism of clinical symptoms (rhinopharyngitis, purulent meningitis, acute epiglottitis, panniculitis, etc.), which complicates an early diagnosis and treatment of this pathology. In young children, *Haemophilus influenzae* infection (type b) often occurs in generalized forms and may result in death. The article presents literature data and the results of own clinical observations of *Haemophilus influenzae* cases that occurred with an aspect of purulent meningitis and panniculitis in young children. The tactics of a complex therapy and ways to prevent *Haemophilus influenzae* infection are discussed.

Key words: *Haemophilus influenzae*, children, meningitis, panniculitis.

(For citation: Kharchenko Gennadii A., Kimirilova Olga G. *Haemophilus Influenzae* Infection in Children During Sporadic Morbidity: Clinical Cases With Different (Favorable or Fatal) Outcomes. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 241–245. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1735)

другой этиологии. Основными симптомами являются лихорадка, одышка, крепитирующие хрипы и ослабление дыхания в легких. Рентгенологически определяются очаги в прикорневых зонах или в нижних и верхних долях легких, а при развитии экссудативного плеврита — очагово-сливные тени. Определяющее значение для диагностики пневмонии, вызванной *H. influenzae* тип *b*, имеют положительные реакции посева крови и плеврального выпота, а также результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3].

Острый эпиглоттит чаще регистрируется у детей в возрасте от 2 до 5 лет. Клиническими симптомами эпиглоттита являются дисфагия, слюнотечение, резкие боли в горле, одышка, затруднение дыхания вследствие сужения гортани в области надгортанника. Течение эпиглоттита тяжелое, быстро прогрессирующее до полной обструкции дыхательных путей в течение нескольких часов [4].

Перикардит, вызываемый *H. influenzae* тип *b*, встречается редко и клинически не отличается от перикардитов другой бактериальной природы. Основными симптомами перикардита являются лихорадка, тахикардия, расширение границ сердечной тупости, глухость сердечных тонов, нарушения дыхания. Течение болезни тяжелое, часто с летальным исходом [5].

Гнойный артрит как клиническая форма гемофильной инфекции встречается в сочетании с другими формами инфекции — пневмонией, менингитом, панникулитом. Поражаются крупные суставы — локтевой, плечевой, коленный, тазобедренный. Клинических отличий от других артритов бактериальной этиологии не имеет [4].

Остеомиелит, вызываемый *H. influenzae* тип *b*, поражает крупные трубчатые кости и клинически проявляется теми же симптомами, что и остеомиелиты другой бактериальной этиологии [5].

Целлюлит (панникулит) чаще встречается у детей в возрасте до 1 года. На фоне других симптомов *Hib*-инфекции на лице и шее появляются плотные болезненные инфильтраты в подкожной клетчатке размером до 10 см и более, кожа над ними багрово-синюшного цвета [6].

Наиболее тяжелой клинической формой гемофильной инфекции является менингит. Показатель заболеваемости *Hib*-менингитом в России составляет 16,9 на 100 тыс. детей в возрасте от 0 до 5 лет [7]. Развитию *Hib*-менингита часто предшествует ринофарингит или нарушение стула. Затем появляются общемозговая симптоматика (рвота, гиперестезия кожи, выбухание большого родничка и др.), реже ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского. Характер ликвора — гнойный [8, 9].

Заболеваемость гемофильным менингитом носит спорадический характер, возможно сочетание менингита с пневмонией, панникулитом, что удлиняет время постановки диагноза. Даже при своевременной диагностике и правильном лечении смертность от гемофильного менингита у детей достигает 20%, а осложнениями заболевания могут быть стойкие остаточные явления в виде нейросенсорной тугоухости, задержки развития и др. [10].

Включение пациента в группу исследования проводилось при наличии добровольного информированного согласия законного представителя ребенка на медицинское вмешательство в соответствии со ст. 20, 22

Федерального закона № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Приводим клиническое наблюдение случая гемофильной инфекции с неблагоприятным исходом (панникулит Вебера–Крисчена в сочетании с менингитом и пневмонией).

Ребенок В., возраст 8 мес. Заболевание началось с клинической картины ринофарингита, лихорадки до 37,5°C. Проводилась базисная терапия острой респираторной инфекции на дому (Виферон, ИРС-19, Називин 0,01%, поливитамины). В динамике болезни интоксикация нарастала, температура тела повысилась до 38–38,5°C. На 6-е сут болезни появилась инфильтрация тканей ягодицы справа. Ребенок госпитализирован с направительным диагнозом флегмоны. При осмотре состояние тяжелое, температура тела 39°C, инфильтрация подкожной клетчатки и тканей ягодицы справа. Кожа в области поражения багрово-синюшного цвета (рис. 1). Одышка смешанного характера до 56/мин. Ослабление дыхания справа ниже угла лопатки. Тахикардия до 160/мин. Умеренная ригидность мышц затылка. Симптом Кернига положительный.

Результаты лабораторного обследования: в общем анализе крови Hb 90 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $3,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — палочкоядерные 5%, сегментоядерные 71%, скорость оседания эритроцитов 46 мм/ч, прокальцитонин крови 12 нг/мл. Цитоз ликвора 120 кл. (65% нейтрофилы, 35% лимфоциты).

Рентгенологически — признаки двусторонней очаговой пневмонии.

Результаты ПЦР-диагностики: в плазме крови и ликворе обнаружена ДНК гемофильной палочки.

На основании полученных данных установлен диагноз «Гемофильная инфекция (гнойный менингит, двусторонняя очаговая пневмония, панникулит, полиорганная недостаточность)».

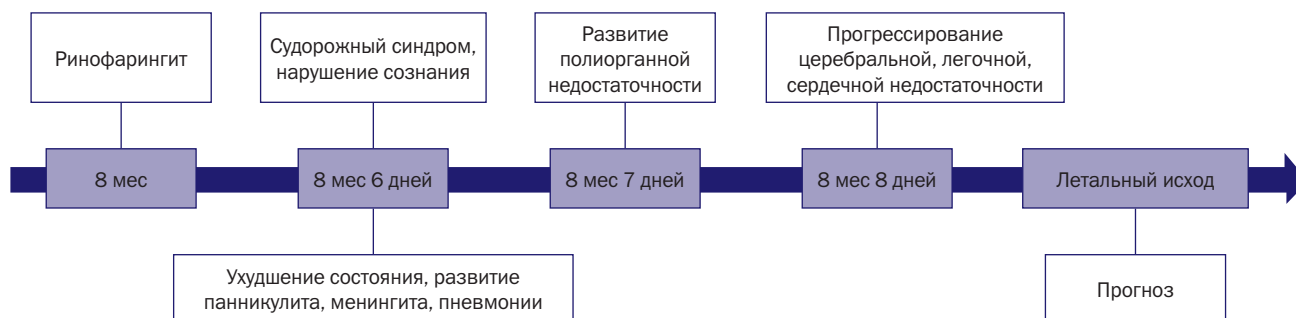
Назначено лечение с применением цефепима в суточной дозе 100 мг/кг массы тела и амикацина по 10 мг/кг в сутки внутривенно, а также иммуноглобулина для внутривенного введения (Габриглобин по 5 мл/кг в сутки). Проводились инфузионная терапия (10% раствор глюкозы, Инфукол, альбумин, полиионные растворы) с дегидратацией (маннитол 0,5 г/кг, фуросемид 2 мг/кг), посиндромная терапия с использованием Дексазона в дозе 0,6 мг/кг в сутки (4 введения), Седуксена, Цитофлавина внутривенно капельно из расчета 0,6 мг/кг в сутки, а также искусственная вентиляция легких.

Через 12 ч после госпитализации на фоне проводимого лечения у ребенка зафиксированы судороги тоникоклонического характера, нарушение сознания с последующим развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом на 2-е сут госпитализации (8-е сут заболевания) (рис. 2).

Рис. 1. Панникулит у ребенка В., 8 мес: инфильтрация тканей ягодицы багрово-синюшного цвета (наблюдение авторов)
Fig. 1. Panniculitis in the child V., 8 months: Infiltration of the buttock tissues of purplish-cyanotic color (observation of the authors)



Рис. 2. Пациент В., 8 мес: хронология течения *Hib*-инфекции с летальным исходом
Fig. 2. Patient V.: Chronology of the current *Hib*-of an infection with fatal outcome



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Предлагаем описание клинического наблюдения благоприятного течения генерализованной формы гемофильной инфекции. Ребенок Л., возраст 6 мес. Начало заболевания острое. Лихорадка до 38,5°C, геморрагическая сыпь на туловище. Поступил в отделение реанимации в первый день болезни с диагнозом «Менингококковая инфекция, менингококцемия».

Состояние при поступлении тяжелое, температура тела 38,5°C. Ребенок в сознании, беспокоен, возбужден; гиперестезия, напряжение большого родничка, слабовыраженная ригидность мышц затылка. Кожный покров бледный, цианоз ушных раковин, отечность голеней, единичные геморрагические элементы сыпи без некрозов на туловище и нижних конечностях. Частота дыхания 36/мин. В легких дыхание пузырьное, проводится по всем полям, хрипов нет. Число сердечных сокращений 130/мин. В зеве умеренная гиперемия небных дужек, задней стенки глотки. Печень +2 см ниже края реберной дуги, плотно-эластичной консистенции. В общем анализе крови лейкоцитоз ($13,1 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы — палочкоядерные 22%, сегментоядерные 52%, лимфоциты 23%, моноциты 3%, скорость оседания эритроцитов 21 мм/ч. Цитоз ликвора 125 кл. (72% нейтрофилов, 28% лимфоцитов). Результаты бактериологического и серологического обследования на менингококковую инфекцию отрицательные. При исследовании ликвора методом ПЦР обнаружена ДНК *H. influenzae*. На основании данных клинического и лабораторного обследования выставлен диагноз «Гемофильная инфекция (менингит, панникулит)».

Лечение: цефтриаксон (100 мг/кг в сутки), преднизолон (5 мг/кг в сутки), Дексазон (0,5 мг/кг в сутки) в течение 3 сут, иммуноглобулин для внутривенного введения (Габриглобин) в суточной дозе 25 мл ежедневно в течение 3 сут. Проводилась инфузионная терапия: Инфукол; 10% раствор глюкозы; 0,9% изотонический раствор NaCl; альбумин со стимуляцией диуреза (фуросемид в дозе 2 мг/кг).

На 4-е сут заболевания на внутренних поверхностях бедер появились болезненные инфильтраты в подкожной клетчатке до 10 см в диаметре темно-фиолетового цвета (рис. 3, 4), которые в течение 10 сут разрешились бесследно. Полная санация ликвора наступила на 20-е сут от начала болезни, выписан на 24-е сут заболевания с выздоровлением (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенных клинических наблюдениях генерализованной формы гемофильной инфекции представлены два варианта развития заболевания.

У больного В. генерализации инфекции предшествовал ринофарингит, который рассматривался врачом как острая респираторная инфекция, а развитие неврологической симптоматики и кожных проявлений не нашло должной оценки при постановке диагноза на догоспитальном этапе. Наличие нескольких очагов поражения (гнойный менингит, пневмония, панникулит) в сочетании с несвоевременной диагностикой и несовершенством иммунной системы у ребенка раннего возраста стали основными причинами неблагоприятного исхода заболевания.

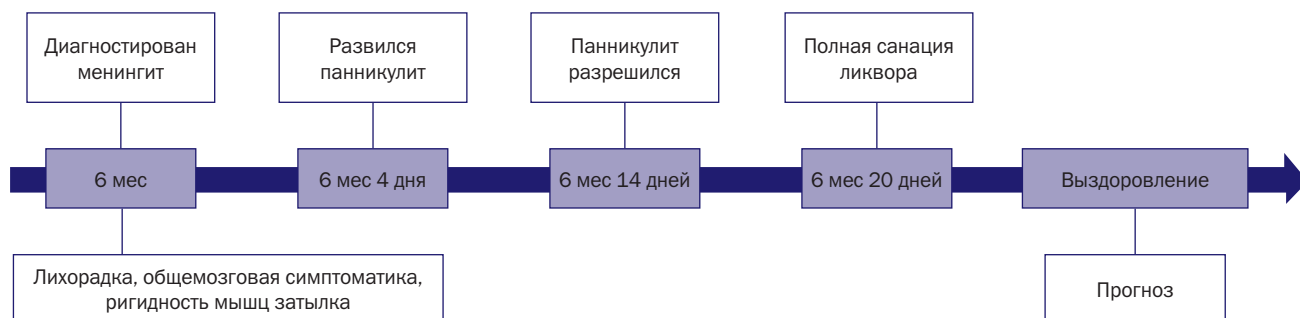
У больного Л. острое развитие неврологической симптоматики в сочетании с геморрагической сыпью требовало проведения дифференциальной диагностики и исключения менингококковой инфекции. Кровоизлияния в подкожно-жировую клетчатку бедер, развившиеся на 4-й день заболевания, и их характер не сопровождалось нарушениями гемодинамики, нарастанием токсикоза, неврологической симптоматики, что является нехарактерным для менингококцемии. Своевременность госпитализации и адекватная терапия, назначенная больному Л. с генерализованной формой

Рис. 3. Панникулит у ребенка Л., 6 мес: инфильтрация подкожной клетчатки бедер (наблюдение авторов)
Fig. 3. Panniculitis in the child L., 6 months: Infiltration of the subcutaneous tissue of the hips (observation of the authors)



Рис. 4. Бляшечная форма панникулита у ребенка Л., 6 мес (наблюдение авторов)
Fig. 4. Plaque panniculitis in the child L., 6 months (observation of the authors)



Рис. 5. Пациент Л.: хронология течения *Hib*-инфекции с благоприятным исходом**Fig. 5.** Patient L.: Chronology of the current *Hib*-infection with a favorable outcome

Hib-инфекции, способствовали благоприятному исходу заболевания.

Основанием для постановки диагноза *Hib*-менингита являются результаты комплексного бактериологического и серологического обследования. При подозрении на гемофильную инфекцию проводятся микроскопия мазков (мокрота, ликвор и др.), окрашенных по Граму; бактериологическое исследование; выявление антигена и его серотипирование в реакции латекс-агглютинации; серологическая диагностика (реакция связывания комплемента, непрямой гемагглютинации); определение ДНК возбудителя методом ПЦР-реакции, иммуноглобулинов классов М и G — методом иммуноферментного анализа.

Этиотропное лечение тяжелых форм гемофильной инфекции проводится цефалоспорином III–IV поколения: цефотаксим из расчета 200–300 мг/кг массы тела в сутки в 4 введения; цефтриаксон по 100 мг/кг в сутки в 1–2 введения; цефепим из расчета 50 мг/кг каждые 12 ч. При непереносимости беталактамов применяется хлорамфеникол из расчета 100 мг/кг массы тела в сутки в 4 введения. Длительность антибактериальной терапии — не менее 10 дней. В комплексной терапии тяжелых форм болезни применяются иммуноглобулины для внутривенного введения (иммуноглобулин человека нормальный Габриглобин) из расчета 3–5 мл/кг массы тела 1 раз/сут (3–5 введений) [11, 12]. Патогенетическая терапия гемофильного менингита включает в себя оксигенотерапию, инфузионную и дегидратационную терапию (маннитол в дозе 0,25–0,5 г/кг, фуросемид из расчета 1–2 мг/кг массы тела). Введение Дексазона в дозе 0,5–0,6 мг/кг в сутки в течение 2–3 дней при *Hib*-менингите снижает риск развития нейросенсорной тугоухости. Из ноотропных препаратов применяется Пантогам внутрь в дозе 50–70 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 6 нед [13].

Вакцинация против гемофильной инфекции (тип *b*) введена в Национальный календарь профилактических прививок РФ для детей из групп риска [14]. Для профилактики используется полисахаридная вакцина (Акт-ХИБ, Хиберикс, комплексная вакцина Пентаксим). Курс вакцинации состоит из 3 прививок, начиная с трехмесячного возраста, с интервалом 1–2 мес и ревакцинацией в 18 мес. При проведении вакцинации после

6-месячного возраста курс состоит из 2 прививок с интервалом 1 мес и ревакцинацией в 18 мес. Детей в возрасте старше 1 года вакцинируют однократно. Учитывая высокий риск заражения и тяжесть заболевания, контактным и не привитым детям в возрасте до 4 лет назначают рифампицин из расчета 20 мг/кг, детям в возрасте до 1 мес — 10 мг/кг в сутки в течение 4 сут.

Вакцинация против гемофильной инфекции снижает до минимума риск развития угрожающего жизни заболевания, уровень носительства и заболеваемости острыми респираторными инфекциями в детских коллективах — в 5–10 раз [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемофильная инфекция у детей раннего возраста является чрезвычайно опасным заболеванием, часто сопровождается быстрой генерализацией процесса с поражением различных систем, органов и может заканчиваться летально. Ранняя диагностика и лечение генерализованных форм гемофильной инфекции, специфическая вакцинация снижают вероятность развития жизнеугрожающих состояний, влияющих на исход заболевания. Авторы данной статьи хотели привлечь внимание педиатров, врачей общей практики к вопросам диагностики, лечения и профилактики гемофильной инфекции у детей как одной из актуальных проблем педиатрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Г.А. Харченко <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>

О.Г. Кимирилова <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фролова Е.Я., Филатов В.Н. Эпидемиологический мониторинг и профилактика гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации // *Журнал инфектологии*. — 2012. — Т. 4. — № 2 — С. 73–83. [Frolova EYa, Filatov VN. Epidemiological monitoring and prevention of Haemophilus influenzae type b in the RF. *Zhurnal infekologii*. 2012;4(2):73–83. (In Russ).]
2. Васильев В.С., Кравчук Ю.В., Васильев А.В. Гемофильная инфекция // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — № 4 — С. 82–85. [Vasilyev VS, Kravchuk YuV, Vasilyev AV. Haemophilus influenzae. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012;4(4):82–85. (In Russ).]
3. Горбунов С.Г., Горелов А.В., Демина А.А., и др. Клиническая характеристика пневмоний у детей, обусловленных Haemophilus influenzae типа b // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2002. — Т. 81. — № 4 — С. 30–34. [Gorbulnov SG, Gorelov AV, Demina AA, et al. Clinical characteristics of pneumonia in children caused by Haemophilus influenzae type b // *Pediatrics*. 2002;81(4):30–34. (In Russ).]
4. Крамарь Л.В., Хлынина Ю.О. Гемофильная инфекция у детей: проблемы и перспективы // *Лекарственный вестник*. — 2011. — Т. 6. — № 3 — С. 42–47. [Kramar' LV, Khlynina YuO. Gemofil'naya infektsiya u detei: problemy i perspektivy. *Lekarstvennyi vestnik*. 2011;6(3):42–47. (In Russ).]
5. *Болезни детского возраста от А до Я: Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей*. / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 32 с. [Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya: Vaktsinoprofilaktika gemofil'noi infektsii tipa b u detei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Pediatr'; 2016. 32 p. (In Russ).]
6. Shen LY, Edmondson MB, Williams GP, et al. Lipoatrophic panniculitis: case report and review of literature. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):877–881. doi: 10.1001/archdermatol.2010.180.
7. Кириенко О.С. Клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов у детей в Ставропольском крае: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ставрополь; 2011. — 22 с. [Kirienko OS. Kliniko-immunologicheskie osobennosti gnoinykh meningitov u detei v Stavropol'skom krae. [dissertation abstract] Stavropol; 2011. 22 p. (In Russ).]
8. Мазанкова Л.Н., Наср М.А., Крючкова Г.В., Гусева Г.Д. Клинико-иммунологическая характеристика менингита гемофильной этиологии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2010. — Т. 55. — № 3 — С. 100–105. [Mazankova LN, Nasr MA, Kryuchkova GV, Guseva GD. Clinical and immunological characteristics of meningitis of hemophilic etiology. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010;55(3):100–105. (In Russ).]
9. Харченко Г.А., Колоколов В.А., Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А. HIB-инфекция: менингит, панникулит у ребенка 6 месяцев // *Детские инфекции*. — 2015. — Т. 14. — № 2 — С. 64–65. [Harchenko GA, Kolokolov VA, Kimirilova OG, Kimirilov AA. HIB-infection: meningitis, cellulitis in the child of 6 months. *Detskije infektsii*. 2015;14(2):64–65. (In Russ).]
10. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В., и др. Современные особенности гемофильного менингита у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2016. — № 5 — С. 50–54. [Vilnits AA, Skripchenko NV, Ivanova MV, et al. Current features of Haemophilus meningitis in children. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016;5(5):50–54. (In Russ).]
11. Учайкин В.Ф., Выставкина Г.В., Оксамитная Л.Н., и др. Опыт применения отечественного иммуноглобулина ИМБИО для внутривенного введения при тяжелой инфекционной патологии у детей // *Детские инфекции*. — 2004. — № 2 — С. 42–46. [Uchaikin VF, Vystavkina GV, Oksamitnaya LN, et al. Opyt primeneniya otechestvennogo immunoglobulina IMBIO dlya vnutrivennogo vvedeniya pri tyazheloi infektsionnoi patologii u detei. *Detskije infektsii*. 2004;2(2):42–46. (In Russ).]
12. *Внутривенные иммуноглобулины при нейроиинфекциях у детей. Пособие для врачей*. / Под ред. Скрипченко Н.В. — М.; 2009. — 18 с. [Vnutrivennye immunoglobuliny pri neiroinfektsiyakh u detei. Posobie dlya vrachei. Ed by Skripchenko N.V. Moscow; 2009. 18 p. (In Russ).]
13. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В. Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей. — М.; 2013. 11 с. [Skripchenko NV, Vil'nits AA, Ivanova MV. Federal'nye rekomendatsii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu bakterial'nykh gnoinykh meningitov u detei. Moscow; 2013. 11 p. (In Russ).]
14. Зверева Н.Н. Иммунопрофилактика инфекционных болезней: показания, вакцинация, схемы введения // *Русский медицинский журнал*. — 2014. — Т. 22. — № 3 — С. 247–254. [Zvereva NN. Immunoprofilaktika infektsionnykh boleznei: pokazaniya, vaktsinatsiya, skhemy vvedeniya. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(3):247–254. (In Russ).]
15. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(7):435–443. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70152-X.

Из истории медицины



Жан-Франсуа Борель

История трансплантологии началась сравнительно давно: в 1933 г. Ю. Вороной в Херсоне впервые в мире пересадил трупную почку девушке, пытавшейся покончить с собой; в 1950 г. в Чикаго Р. Такер провел трансплантацию почки; в 1967 г. впервые в истории американский хирург К. Барнард, до того изумивший опыты В. Демикова по пересадке сердца у собак, пересадил человеку сердце. Однако первые пациенты жили недолго: организм начинал воспринимать пересаженный орган как чужеродный, и иммунная система атаковала его.

Швейцарский исследователь Ж.-Ф. Борель (род. в 1933 г.) собирался стать художником, даже учился в художественной школе. Но, как это часто водится, родители считали, что «художник — это несерьезно», поэтому пришлось юноше переквалифицироваться сначала в агрономы, затем в животноводы и только потом в иммунологи.

Борель работал в базельской компании Sandoz, которая сейчас известна как мировой фармацевтический гигант Novartis. В конце 1960-х гг. эта компания включилась в охоту на антибиотики. После того как З. Ваксман (точнее, его сотрудник А. Шац) открыл в 1943 г. выделяющийся почвенными бактериями стрептомицин (первое целенаправленное открытие антибиотика), стало понятно, что у веществ, которые выделяют населяющие почву существа, огромный потенциал. Компания Бореля тоже стала «гонять» своих сотрудников за новыми образцами почвы. Дошло до того, что любому из них вменялось привозить из отпуска не менее 50 образцов почвы в пакетиках с точным указанием места и времени ее сбора. Привезенные образцы хроматографировали и анализировали при помощи появившегося уже тогда компьютера. Так, почва, привезенная из Норвегии с пустоши Хандаргервидда, содержала *Tolypocladium inflatum*: грибок выделял в нее циклический полипептид из 11 аминокислот. Это вещество назвали циклоспорином. Но вот беда — циклоспорин не проявлял антимикробной активности, несмотря на то, что подавлял возможность других грибов размножаться. Главной проблемой в поиске вещества, ослабляющего иммунную систему, было найти препарат, который не убивал бы Т-лимфоциты — главное оружие иммунитета. В качестве модели, на которой испытывались препараты, были выбраны мыши, которым переливали овечью кровь. Иммунитет вызывал склеивание эритроцитов, агглютинацию. Проверять действие циклоспорина было поручено Борелю: 31 января 1972 г. ученый открыл, что циклоспорин подавляет аг-

глютинацию более чем в 1000 раз. Теперь требовалось доказать, что циклоспорин безопасен для человека. Первоначально Борель и Штезлин проверяли действие препарата на себе, подмешивая его в водку, — отравления не наступало. Тем временем финансисты и маркетологи Большой Фармы подсчитали, что для доработки препарата, выведения его на рынок и проведения через FDA потребуется более полумиллиарда долларов. А сколько тех трансплантаций выполняется? Так высшее руководство Sandoz решило препарат не разрабатывать, программу закрыть, а остатки спустить в унитаз (таковы правила). Борель успел отдать остаток материала фармакологу Х. Гублеру, экспериментировавшему с аутоиммунным артритом у мышей, который сумел доказать, что циклоспорин полезен и против других заболеваний.

Прошло 5 лет с момента открытия вещества. Борель прочитал лекцию о циклоспорине в Лондонском обществе иммунологов. Там-то и обратил на него внимание британский хирург Р. Калн, который смог вывести препарат на рынок трансплантологии. После первого испытания в 1978 г., приведшего к смерти пациентов с пересаженными органами, Калн догадался, что та доза препарата, в пересчете на вес, которая была безопасна для собак и обезьян, слишком велика для человека.

Так началось торжественное шествие циклоспорина по планете. Сейчас препарат включен в список Примерного перечня ВОЗ основных необходимых лекарств. А Борель... Он вышел в отставку и занялся тем, о чем мечтал всю жизнь, — живописью.

(по материалам интернет-ресурсов)