

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ

Машиц В.Д., Галькевич Н.В.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра детских инфекционных болезней, г. Минск

Ключевые слова: ветряная оспа, дети, осложнения, вакцинация.

Резюме: в исследовании показаны осложнения, которые возникают у детей с ветряной оспой, утяжеляя течение заболевания. В основном это бактериальные поражения кожи от пиодермий до целлюлитов, поражение центральной нервной системы в виде менингоэнцефалитов, мозжечковой атаксии, реже – пневмонии. Вакцинопрофилактика ветряной оспы – фармакоэкономический обоснованный вариант решения вопроса.

Resume: the study shows the complications that occur in children with chickenpox, weighing down the course of the disease. These are mainly bacterial skin lesions from pyoderma to cellulitis, central nervous system lesions in the form of meningoencephalitis, cerebellar ataxia, and rarely-pneumonia. Vaccine prophylaxis of chickenpox is a pharmacoeconomic justified solution to the problem.

Актуальность. Ветряная оспа – типичная «детская» инфекция, обусловленная вирусом ветряной оспы *Varicella Zoster virus* (VZV), которая характеризуется лихорадкой, интоксикацией и специфической везикулезной сыпью. Контагиозность ветряной оспы (ВО) достигает 100%, что приводит к широкому и быстрому распространению в популяции при возникновении у кого-либо первых признаков инфекции. Заболеваемость ВО в Республике Беларусь весьма высока и находится на третьем месте среди инфекционных заболеваний после респираторных и кишечных инфекций. Анализ показателей заболеваемости населения г. Минска ВО показал увеличение заболеваемости за 10 лет в 1,53 раза – если в 2008 г. заболеваемость населения (на 100 тыс.) составила 648,80, то в 2018 г. – 998,43, при приросте населения за этот период в 1,08 раз. Заболеваемость детей в 2008 г. составила 11000 (3479,61 на 100 тыс.), с последующим ростом до 18764 (4951,94 на 100 тыс.) в 2018 г., т.е. произошло увеличение в 1,42 раза при увеличении численности детского населения г. Минска в 1,19 раз.

К типичным формам ВО относятся формы, протекающие с поражением кожи и слизистых. Хотя ВО обычно самоограничивается, она может быть связана с тяжелыми осложнениями, которые регистрируются во всех странах мира, и возможным летальным исходом. Среди осложнений наиболее часто отмечают бактериальные поражения кожи, вирусный энцефалит и менингит, поражение легких, почек, печени, тромбоцитопению и др. [2, 7]. Согласно оценкам ВОЗ, ежегодно регистрируется до 4200 случаев смерти по причине осложненного течения ВО, до 4,2 млн случаев тяжелых форм ВО ежегодно приводит к госпитализации [6]. Частота неврологических осложнений, среди которых наиболее значимым является ветряночный энцефалит (ВЭ), по данным литературы, составляет от 0,1 до 7,5% [8].

Цель: охарактеризовать осложнения ВО у детей г. Минска; сравнить экономические затраты на лечение и вакцинацию.

Задачи:

1. Провести анализ структуры осложнений ветряной оспы у детей, госпитализированных в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» (УЗ ГДИКБ) г. Минска в 2008 – 2019 гг.

2. Изучить особенности осложнений ветряной оспы

3. Оценить фармакоэкономическую эффективность вакцинопрофилактики ветряной оспы

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 361 медицинской карты стационарного пациента детей с осложненным течением ВО, госпитализированных в УЗ ГДИКБ г. Минска за период с 2009 по 2019 гг., анализ материальных затрат на лекарственные средства 16 пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди пациентов с ВО преобладали дети дошкольного возраста (87,8%), в том числе дети до 1 года составили 21,7%, дети от 1 до 3 лет – 33,6%, от 4 до 7 лет – 32,5% от всех госпитализированных. Неорганизованные дети составили почти половину – 47%.

Динамика госпитализаций детей с ВО отражает и общий рост заболеваемости детей в столице: наименьшее количество (2,3%) – в 2009 - 2010 годах, наибольшее – в 2018 году (19,1%), в другие годы – от 8,2% до 13,5%. Показанием к госпитализации у всех детей было развитие тех или иных осложнений, определяющих негладкое течение заболевания.

Госпитализация пациентов с поражением ЦНС осуществлялась самостоятельно или в сопровождении бригад «скорой помощи» в 56,1% случаев, переведены из других учреждений здравоохранения в 19,5%, по направлению участковых педиатров только в 24,4% случаев. По тяжести состояния 14 человек (33,3%) госпитализированы при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), 28 (66,7%) – в инфекционное отделение, из них в последующем еще 5 пациентам потребовался перевод в ОАиР.

Среди всех осложнений преобладали бактериальные поражения кожи (85,6%). Поражения центральной нервной системы (ЦНС), зарегистрированы у 42 детей (11,6%). Только у 3-х пациентов выявлена пневмония, как интерстициальная, так и вторичная бактериальная.

Анализ показал, что сыпь, характерная для ВО, отличалась полиморфизмом и локализовалась на всей поверхности тела в виде корочек или папул и везикул. Фебрильная лихорадка ($38,8^{\circ}\text{C} \pm 0,6$) присутствовала у 27 (64,3%) детей, ее длительность во время госпитализации составила $3,7 \pm 1,6$ дня.

По данным литературы наиболее частыми бактериальными осложнениями ВО являются: суперинфекция кожи и мягких тканей в виде импетиго, фурункулеза, целлюлита, абсцесса, среди которых некротизирующий фасциит и бактериемия могут быть жизнеугрожающими по причине развития септического шока. Более редкими бактериальными осложнениями ВО могут быть артрит и остеомиелит [6, 9].

Бактериальная суперинфекция кожи и мягких тканей чаще вызывается *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*, реже другими микроорганизмами – грамотрицательными энтеробактериями или анаэробами. Тяжелые некротические воспалительные процессы обусловлены преимущественно *Streptococcus pyogenes*

[1]. Наиболее значимые общие симптомы бактериальной инфекции кожи у ребенка с ВО – появление лихорадки после периода апиреksии или сохранение лихорадки на высоких цифрах после прекращения высыпаний.

По данным нашей работы уточнено, что в большинстве случаев осложнениями со стороны кожи были пиодермии – 88,4%, у 3-х детей ВО протекала в сочетании со стрептодермией и экстрабукальной скарлатиной, у одного ребенка развился целлюлит верхнего правого и левого века, а в 2-х случаях наблюдалось глубокое поражение кожи и мягких тканей в виде некротического фасциита и флегмоны передней брюшной стенки. Основным возбудителем был *Streptococcus ruogenes*. У 54 детей осложнения развились на фоне атопического дерматита, что повлияло на более тяжелое повреждение кожи. В общем анализе крови (ОАК) количество лейкоцитов составило $8,9 \pm 3,5 \cdot 10^9/\text{л}$, наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (п/я нейтрофилы: $7,3 \pm 4,4\%$, с/я нейтрофилы: $43,1 \pm 13,9\%$), увеличение СОЭ ($12,6 \pm 6$ мм/ч), а также в биохимическом анализе крови – увеличение С-реактивного белка (СРБ) (27 (Me 9,0 [0,3-134,8] мг/л).

Лечение этой группы детей потребовало применения как этиотропного противовирусного лечения (ацикловира), так и антибактериальных препаратов (АБП) широкого спектра (при нетяжелом течении – перорально, при инвазивных формах – внутривенно). При развитии глубоких повреждений кожи (флегмоны, фасциита) дополнительно применялся внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). При развитии некротизирующего фасциита, флегмон проводилось хирургическое вмешательство в условиях УЗ ГДИКБ. Несмотря на тяжелое течение заболевания у всех детей наступило выздоровление.

Частота неврологических осложнений, развивающихся при ВО, по данным литературы, составляет от 0,1 до 7,5%. Наиболее часто развивается ветряночный энцефалит [8]. По данным других авторов, внекожные осложнения, влияющие на ЦНС, включают диапазон от мозжечковой атаксии (1 в ~4000 случаев), для которой прогноз обычно хороший, до энцефалита (1 в 33 000-50 000 случаев), который имеет менее благоприятный прогноз. Редко (~1 случай на 40 000), эти осложнения могут привести к смерти, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом.

В ходе нашего исследования установлено, что чаще всего неврологические осложнения наблюдались у детей дошкольного возраста (76%). Средний возраст детей $5,3 \pm 2,1$ лет (от 1г 8 мес до 15 лет). Детей в возрасте до 3 лет было 6 (14%) человек, от 3 до 6 лет – 26 (62%), и с 6 до 15 лет – 10 (24%). Гендерных различий выявлено не было – с одинаковой частотой болели как мальчики (54%), так и девочки (46%).

Подавляющее большинство пациентов с поражением ЦНС составили дети с энцефалитами (85,7%), у 14,7% поражение ЦНС проявлялось в форме менингоэнцефалитов. При анализе сроков развития поражения ЦНС установлено, что неврологические проявления начинались в среднем на $8,8 \pm 2,4$ сутки от начала ветряночных высыпаний. Основными проявлениями неврологических осложнений стали: рвота (47,6%), головокружение (30,9%), головная боль (23,8%), слабость/вялость (21,4%), асимметрия лица (2,4%). Положительные менингеальные пробы или явления менингизма определялись у 4,8% пациентов, судорожный синдром – у 2,4%. Признаки мозжечковой атаксии в виде шаткости походки или

падения при ходьбе отмечались у 95,2% детей, нарушении речи у 21,4%, нистагма – у 4,8% пациентов. Признаки статической атаксии проявлялись в неустойчивости в позе Ромберга – у 12% и тремора у 14,3% заболевших. Случаев поражения периферической нервной системы в нашем исследовании не наблюдалось.

У 16 пациентов в целях уточнения диагноза была проведена люмбальная пункция. Цитоз не превышал 5 клеток/мм³ у 6 пациентов, у 10 детей был повышен – $27,9 \pm 19,7$ клеток/мм³ с преобладанием лимфоцитов ($65,7 \pm 25,4\%$), содержание глюкозы было в пределах нормы, количество белка было незначительно повышено только у 3-х детей (1,18; 3,2; 0,66 г/л). В ОАК существенных изменений не было – умеренный нейтрофилез за счет сегментоядерных клеток, небольшое увеличение СОЭ ($14,0 \pm 6,8$ мм/ч).

Все пациенты получали комбинированную терапию, в т.ч. противовирусную (ацикловир), иммуномодулирующую (ВВИГ) и симптоматическую терапию. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $14,5 \pm 4,6$ дней.

Поражения респираторной системы регистрировались довольно редко – у одного ребенка развилась интерстициальная двухсторонняя пневмония, у двух детей – осложнилась присоединением бактериальной флоры с развитием сливной пневмонии с гнойным плевритом. В ОАК отмечался умеренный лейкоцитоз ($15,7 \pm 9,6 \cdot 10^9$ /л), нейтрофилез (п/я нейтрофилы: $8,3 \pm 5,5\%$, с/я нейтрофилы: $57,3 \pm 4\%$), повышение СОЭ ($23,6 \pm 6$ мм/ч). Уровень СРБ превышал 70 мг/л. Лечение пациентов в данных случаях потребовало проведения нескольких курсов парентеральных АБП. Во всех случаях исход был благоприятный, пациенты выписаны с выздоровлением.

Проведена сравнительная оценка стоимости лечения пациентов с осложненным течением ВО и стоимости вакцины против ВО в ценах 2019 года на примере 16 пациентов старше 1 года. Из них – 4 пациента с нетяжелой пиодермией – 1 группа, 4 ребенка – с распространенной пиодермией, целлюлитом век – 2 группа, 2 пациента с бактериальной пневмонией – 3 группа и 6 детей с энцефалитом и другими осложнениями (развитие нейтропении, тромбоцитопении) – 4 группа.

Пациенты 1 группы получали в качестве основного лечения АБП per os, пациенты 2 группы – АБП внутривенно (в/в) в сочетании с ацикловиром, 3-ей группы – не менее 2-х курсов АБП в/в, а в лечении пациентов 4-й группы использовался ВВИГ.

Оценка стоимости лечения включала только стоимость основных лекарственных средств (АБП, ацикловира, ВВИГ), стоимость 1 дозы вакцины «Варилрикс» (Glaxo Smith Kline Biologicals SA, Belgium) – 81,73 BYN (в ценах 2019 г.) (таблица 1).

Табл. 1. Сравнительная стоимость основных лекарственных средств, затраченных на лечение осложненных форм ВО, и однократной дозы вакцины «Варилрикс»

	Пиодермии неосложненные, n = 4	Пиодермии осложненные, n = 4	Пневмонии, n = 2	Энцефалиты, n = 6
Лечение	АБП (per os)	АБП(в/в) +АЦ ¹	АБП (в/в)	ВВИГ
Стоимость, на группу, BYN	76,39	417,72	3339,22	18008,86
Стоимость на 1 пациента,	19,09	104,43	1669,5	3001,47

BYN					
Эквивалент стоимости лечения к стоимости вакцины в количестве доз	на группу пациентов	1	5	40	220
	на одного пациента	0,25	1,25	20	36,6

Примечание: ¹ – ацикловир в/в

Таким образом, расходы, осуществленные только на часть основных лекарственных средства (АБП, ацикловир, ВВИГ) без учета всего комплекса прямых и непрямых материальных, а также нематериальных (боль и страдания) затрат при лечении 16 пациентов с осложненным течением ВО в условиях инфекционного стационара в зависимости от клинических проявлений превышали затраты на вакцинацию (при однократном введении дозы вакцины) от 1,25 до более чем в 35 раз.

В исследовании, проведенном в Финляндии, специально разработанном для оценки эффективности вакцины Варилрикс, 493 ребенка в возрасте от 10 до 30 месяцев наблюдались в течение 2,5 лет после вакцинации одной дозой. Защитная эффективность против типичной ВО или тяжелой ВО (> 30 везикул) составила 100% (95% доверительный интервал: 80% – 100%) и 88% (95% доверительный интервал: 72% – 96%) против любого случая ВО, подтвержденного серологически (не менее одной везикулы или папулы) [3].

Выводы:

1. За последние 10 лет в г. Минске отмечается рост заболеваемости ВО у детей. Чаще болеют дети дошкольного возраста, посещающие детские дошкольные учреждения.

2. Среди осложнений наиболее часто регистрируются бактериальные осложнения кожи (от пиодермий до целлюлитов и фасциитов), несколько реже – поражения ЦНС (энцефалиты), в виде единичных случаев – поражения респираторной системы.

3. Стоимость затрат на лечение осложнений ВО значительно превосходит стоимость на профилактику заболевания в виде специфической вакцинации. Все это показывает необходимость внедрения плановой специфической профилактики против ВО в Республике Беларусь.

Литература

1. Булдык, Е.А. Тяжелые бактериальные осложнения ветряной оспы у детей / Е.А. Булдык, А. Н. Шеремет, М. Д. Очеретний [и др.] // Медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 16 – 22.

2. Зрячкин, Н. И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) / Н. И. Зрячкин, Т. Н. Бучкова, Г. И. Чеботарева // Журнал инфектологии – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 117 – 128.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Варилрикс (вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная), утверждена приказом МЗ РБ № 726 от 13.07.2020.

4. Райский, Д.В. Фармакоэкономический анализ иммунопрофилактики ветряной оспы у детей дома ребенка / Д.В. Райский, А.А. Джумагазиев, Э.И. Джальмухамедова, И.Е. Квятковский // Педиатрическая фармакология. – 2014. – №6. – С. 24 – 29.

5. *Резолюция* Форума экспертов Российской Федерации «Ветряная оспа: серьезная инфекционная угроза для РФ, которая может быть предотвращена вакцинацией» 7 декабря 2019 г. // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16. – № 6. – С. 379 – 383.

6. *Самодова, О. В.* Бактериальные осложнения ветряной оспы у детей / О.В. Самодова, Е. А. Кригер, Л. В. Титова // Детские инфекции. 2015. – № 3. – С. 56 – 60.

7. *Ситник, Т. Н.* Ветряная оспа: «повзрослевшая инфекция» / Т. Н. Ситник, Л. В. Штейнке, Н. В. Габбасова // Эпидемиология и профилактика. – 2018. – № 18 (5). – С. 54 – 59.

8. *Скрипченко, Н. В.* Нейроинфекции у детей / Н. В. Скрипченко [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – № 1. – С. 8 – 18.

9. *Nelson text book of pediatrics.* – 19th ed. / [edited by] Robert M. Kliegman [et al.] Philadelphia, Elsevier sounder. – 2011. – P. 1104 – 1110.

Репозиторий БГМУ